RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VENLAFAXINA DOC Generici 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato
VENLAFAXINA DOC Generici 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato
VENLAFAXINA DOC Generici 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula rigida a rilascio prolungato contiene venlafaxina cloridrato equivalente a 37,5 mg, 75 mg o 150 mg di venlafaxina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato.

VENLAFAXINA DOC Generici 37,5 mg: capsule di gelatina dura (tipo 0) di colore bianco opaco contenenti una compressa rotonda, biconvessa, rivestita con film, con la scritta *VEN* impressa sul capo e *37.5* sul corpo.
VENLAFAXINA DOC Generici 75 mg: capsule di gelatina dura (tipo 0) di colore pesca opaco contenenti due compresse rotonde, biconvesse, rivestite con film, con la scritta *VEN* impressa sul capo e *75* sul corpo.
VENLAFAXINA DOC Generici 150 mg: capsule di gelatina dura (tipo 00) di colore arancio scuro opaco contenenti tre compresse rotonde, biconvesse, rivestite con film, con la scritta *VEN* impressa sul capo e *150* sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento degli episodi di depressione maggiore.
Prevenzione delle ricorrenze degli episodi di depressione maggiore.
Trattamento del disturbo d'ansia generalizzato.
Trattamento del disturbo d'ansia sociale.
Trattamento del disturbo da panico, con o senza agorafobia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Episodi di depressione maggiore

La dose iniziale raccomandata di venlafaxina capsule rigide a rilascio prolungato è di 75 mg una volta al giorno. I pazienti che non rispondono ad una dose iniziale di 75 mg/die possono trarre giovamento da incrementi di dose fino ad un massimo di 375 mg/die. Gli incrementi di dosaggio possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o più. Se clinicamente garantito a causa della gravità dei sintomi, gli incrementi di dose possono essere effettuati ad intervalli più frequenti, comunque non inferiori a 4 giorni.
A causa del rischio di effetti avversi dose-correlati, gli incrementi di dose devono essere effettuati solo dopo una valutazione clinica (vedere paragrafo 4.4). La dose efficace più bassa deve essere mantenuta.
I pazienti devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente, di solito parecchi mesi o più. Il trattamento deve essere rivalutato regolarmente su base individuale. Un trattamento a lungo termine per la prevenzione delle ricorrenze di episodi depressivi maggiori (MDE) può anche essere appropriato. Nella maggior parte dei casi, la dose raccomandata per la prevenzione delle ricorrenze di MDE è uguale a quella utilizzata durante l'episodio stesso.
Il trattamento con medicinali antidepressivi deve durare per almeno 6 mesi successivi la remissione della malattia.

Disturbo d'ansia generalizzato

La dose iniziale raccomandata di venlafaxina capsule rigide a rilascio prolungato è di 75 mg una volta al giorno. I pazienti che non rispondono ad una dose iniziale di 75 mg/die possono trarre giovamento da incrementi di dose fino ad un massimo di 225 mg/die. Gli incrementi di dosaggio possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o più.
A causa del rischio di effetti avversi dose-correlati, gli incrementi di dose devono essere effettuati solo dopo una valutazione clinica (vedere paragrafo 4.4). La dose efficace più bassa deve essere mantenuta.
I pazienti devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente, di solito parecchi mesi o più. Il trattamento deve essere rivalutato regolarmente su base individuale.

Disturbo d'ansia sociale

La dose raccomandata di venlafaxina a rilascio prolungato è di 75 mg una volta al giorno. Non ci sono prove che dosi più alte apportino benefici maggiori.
Comunque, in singoli pazienti non rispondenti alla dose iniziale di 75 mg/die, incrementi fino alla dose massima di 225 mg/die possono essere considerati. Gli incrementi di dosaggio possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o più.
A causa del rischio di effetti avversi dose-correlati, gli incrementi di dose devono essere effettuati solo dopo una valutazione clinica (vedere paragrafo 4.4). La dose efficace più bassa deve essere mantenuta.
I pazienti devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente, di solito parecchi mesi o più. Il trattamento deve essere rivalutato regolarmente su base individuale.

Disturbo da panico
Si raccomanda l'uso di una dose di 37,5 mg al giorno di venlafaxina a rilascio prolungato per 7 giorni. Successivamente il dosaggio deve essere aumentato a 75 mg al giorno. Pazienti che non rispondono ad una dose di 75 mg/die possono trarre beneficio da incrementi di dose fino ad un massimo di 225 mg/die. Gli incrementi di dosaggio possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o più.
A causa del rischio di effetti avversi dose-correlati, gli incrementi di dose devono essere effettuati solo dopo una valutazione clinica (vedere paragrafo 4.4). La dose efficace più bassa deve essere mantenuta.
I pazienti devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente, di solito parecchi mesi o più. Il trattamento deve essere rivalutato regolarmente su base individuale.

Pazienti anziani
Non si ritiene necessario alcun adattamento specifico della dose della venlafaxina esclusivamente sulla base dell'età. Comunque, si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti anziani (per esempio, a causa della possibilità di insufficienza renale, della potenziale alterazione della sensibilità e dell'affinità dei neurotrasmettitori che si verifica con l'età). Si deve sempre utilizzare la dose efficace più bassa, e i pazienti devono essere attentamente monitorati quando si richiede un aumento della dose.

Popolazione pedriatica
L'uso della venlafaxina non è raccomandato in bambini ed adolescenti.
Studi clinici controllati in bambini ed adolescenti con disturbo depressivo maggiore non hanno dimostrato efficacia e non supportano l'uso di venlafaxina in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
L'efficacia e la sicurezza di venlafaxina in altre indicazioni in bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni non è stata stabilita.

Pazienti con insufficienza epatica
In pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata, in genere una riduzione della dose del 50% deve essere considerata. Comunque, a causa della variabilità individuale della clearance, una individualizzazione del dosaggio sarebbe preferibile.
Esistono dati limitati su pazienti con insufficienza epatica grave. Si raccomanda di usare cautela e una riduzione della dose di più del 50% deve essere presa in considerazione. Si deve valutare il beneficio potenziale rispetto ai rischi nel trattamento di pazienti con grave insufficienza epatica.

Pazienti con insufficienza renale
Sebbene nessun adeguamento del dosaggio è necessario per pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) compresa tra 30 e 70 ml/minuto, si raccomanda di usare cautela. Per pazienti che necessitino emodialisi ed in pazienti con grave insufficienza renale (VFG < 30 ml/min), la dose deve essere ridotta del 50%. A causa della variabilità inter-individuale della clearance in questi pazienti, una individualizzazione del dosaggio sarebbe preferibile.

Sintomi da astinenza osservati all'interruzione del trattamento con venlafaxina
Si deve evitare una brusca interruzione del trattamento. Quando si interrompe l'assunzione di venlafaxina, la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di almeno 1-2 settimane, al fine di ridurre il rischio di reazioni da astinenza (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Tuttavia, il periodo di tempo richiesto per la progressiva e l'entità della riduzione della dose può dipendere dalla dose, dalla durata della terapia e dal singolo paziente. In alcuni pazienti, può essere necessario che l'interruzione avvenga molto gradualmente per periodi di mesi o più. Se si verificano sintomi insopportabili a seguito della diminuzione della dose o a seguito dell'interruzione del trattamento, si può prendere in considerazione di ripristinare la dose prescritta in precedenza. Successivamente, il medico può continuare a diminuire la dose, ma più gradualmente.

Modo di somministrazione
Uso orale.

Si raccomanda di assumere le capsule a rilascio prolungato di venlafaxina con il cibo, all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Le capsule devono essere ingerite intere con del liquido e non devono essere divise, rotte, masticate o disciolte.

I pazienti in trattamento con venlafaxina in compresse a rilascio immediato possono passare al trattamento con venlafaxina in capsule rigide a rilascio prolungato al dosaggio giornaliero equivalente più vicino. Per esempio, dall'assunzione di venlafaxina da 37,5 mg in compresse a rilascio immediato due volte al giorno si può passare all'assunzione di venlafaxina da 75 mg in capsule rigide a rilascio prolungato una volta al giorno. Può essere necessario un adattamento individuale del dosaggio.

Le capsule a rilascio prolungato di venlafaxina contengono sferoidi che rilasciano il principio attivo nel tratto gastrointestinale lentamente. La porzione non solubile degli sferoidi viene eliminata e può essere notata nelle feci.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Il trattamento concomitante con inibitori irreversibili delle monoaminoossidasi (I-MAO) è controindicato a causa del rischio di sindrome serotoninergica con sintomi quali agitazione, tremore e ipertermia. Non si deve iniziare l'assunzione di venlafaxina se non sono trascorsi almeno 14 giorni dalla interruzione del trattamento con un I-MAO irreversibile.
La somministrazione di venlafaxina deve essere interrotta almeno 7 giorni prima dell'inizio del trattamento con un inibitore irreversibile delle MAO (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sovradosaggio

I pazienti devono essere avvertiti di evitare l'uso di alcool, tenendo conto dei relativi effetti sul SNC e della possibilità di peggioramento clinico delle patologie psichiatriche, nonché delle possibili interazioni avverse con la venlafaxina, inclusi effetti di depressione del SNC (paragrafo 4.5). Il sovradosaggio di venlafaxina è stato riportato prevalentemente in associazione a alcool e/o altri medicinali, inclusi casi con esito fatale (paragrafo 4.9).
Al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio, si deve prescrivere la quantità minima di medicinale che consenta una buona gestione del paziente (vedere paragrafo 4.9)

Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento clinico

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi suicidio-correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente monitorati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio possa aumentare nelle prime fasi del miglioramento.
Altre patologie psichiatriche per le quali la venlafaxina è prescritta possono anche essere associate ad un aumentato rischio di eventi suicidio-correlati. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Le stesse precauzioni osservate quando si trattano pazienti con disturbo depressivo maggiore si devono pertanto osservare con altre patologie psichiatriche.
Pazienti con storia di eventi suicidio-correlati, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente monitorati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.
La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti inusuali del comportamento e di cercare immediatamente un consulto medico se questi sintomi si presentano.

Popolazione pedriatica

VENLAFAXINA DOC Generici non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.
Comportamenti suicidio-correlati (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (principalmente aggressività, comportamento oppositivo e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza in studi clinici condotti tra bambini ed adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base ad esigenze mediche, debba essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato per la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, non sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine per la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale di bambini e adolescenti.

Sindrome serotoninergica

Come con altri seratoninergici, con il trattamento con la venlafaxina può svilupparsi sindrome seratoninica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, soprattutto con l'uso concomitante di altri farmaci che possono influenzare il sistema di neurotrasmissione seratoninergica (come i triptani, gli SSRIs, gli SNRIs, amfetamine, litio, sibutramina, l'Erba di San Giovanni (Hypericum Perforatum), fentanile e sui analoghi, tramadolo, destrometorfano, tapentadolo, petidina, metadone e pentazocina), con medicinali che interferiscono con il metabolismo della serotonina (come gli I-MAOs, per es. blu di metilene), con precursori della serotonina (come i supplementi di triptofano) o con antipsicotici o altri antagonisti della dopamina (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).
I sintomi della sindrome serotoninergica possono includere modifiche dello stato mentale (es.: agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonomica (es.: tachicardia, pressione ematica labile, ipertermia), aberrazioni neuromuscolari (es.: iperreflessia, incoordinazione) e/o sintomi gastrointestinali (es.: nausea, vomito, diarrea). Nella sua forma più grave la sindrome serotoninergica può assomigliare alla Sindrome Neurolettica Maligna (SNM) che include ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonimica con possibile fluttuazione rapida dei segni vitali e alterazioni dello stato mentale.
Se il trattamento concomitante della venlafaxina con altri agenti che influenzano i sistemi di neurotrasmissione serotoninergica e/o dopaminergica o con medicinali contenenti buprenorfina, è clinicamente giustificato, si raccomanda un'attenta osservazione del paziente, soprattutto all'inizio del trattamento e durante incrementi di dose.

Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

L'uso concomitante di venlafaxina con i precursori della serotonina (come gli integratori di triptofano) non è raccomandato.

Glaucoma ad angolo stretto

In associazione con la venlafaxina, si può verificare midriasi. Si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti con pressione intraoculare aumentata, o pazienti a rischio di glaucoma ad angolo stretto (glaucoma ad angolo chiuso).

Pressione ematica

Aumenti dose-dipendente della pressione ematica sono stati comunemente riportati con l'uso di venlafaxina. Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati casi di elevata pressione ematica che hanno richiesto un trattamento immediato.
Tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati per casi di elevata pressione ematica e un'ipertensione pre-esistente deve essere controllata prima di iniziare il trattamento con venlafaxina. La pressione ematica deve essere controllata periodicamente dopo l'inizio del trattamento e dopo aumenti di dose. Si deve usare cautela nei pazienti con condizioni preesistenti che potrebbero essere compromesse da aumenti della pressione ematica, quali quelli con funzionalità cardiaca compromessa.

Frequenza cardiaca
Si può verificare un aumento della frequenza cardiaca, in particolare con i dosaggi più alti. Si deve prestare cautela con i pazienti con condizioni preesistenti che possano essere compromesse da un aumento della frequenza cardiaca.

Malattia cardiaca e rischio di aritmia
L'uso di venlafaxina non è stato valutato in pazienti con recente anamnesi di infarto del miocardio o malattia cardiaca instabile. Pertanto la venlafaxina deve essere usata con cautela in tali pazienti. Nell'esperienza post-marketing, casi di intervallo QT prolungato, torsione di punta (TdP), tachicardia ventricolare e aritmia cardiaca fatale sono stati riportati con l'uso di venlafaxina, specialmente in casi di overdose o in pazienti con altri fattori di rischio per l'intervallo QTc prolungato/TdP. La valutazione dei rischi e benefici deve essere considerata prima di prescrivere venlafaxina ai pazienti ad alto rischio di grave aritmia cardiaca o prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 5.1)

Convulsioni
Durante la terapia con venlafaxina si possono presentare convulsioni. Come tutti i farmaci antidepressivi, la venlafaxina deve essere usata con cautela nei pazienti con anamnesi di convulsioni, e i pazienti interessati devono essere attentamente monitorati. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sviluppino convulsioni.

Iponatriemia
Si possono verificare casi di iponatriemia e/o di sindrome da inadeguata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) con l'uso di venlafaxina. Ciò si è verificato più frequentemente in pazienti con deplezione di liquidi o disidratati. Pazienti anziani, pazienti che assumono diuretici, e pazienti con deplezione di liquidi per altre ragioni, possono essere maggiormente a rischio per questo evento.

Sanguinamento anormale
I medicinali che inibiscono la captazione della serotonina possono portare a funzionalità piastrinica ridotta.Eventi di sanguinamento relativi all'uso degli SSRI e SNRI variavano da ecchimosi, ematomi, epistassi e petecchie a emorragie gastrointestinali pericolose per la vita. Il rischio di emorragie può essere aumentato in pazienti che assumono venlafaxina. Come con altri inibitori della ricaptazione della serotonina, la venlafaxina deve essere utilizzata con cautela in pazienti predisposti al sanguinamento, compresi i pazienti in trattamento con anticoagulanti e inibitori piastrinici.
Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) possono aumentare il rischio di emorragia postpartum (vedere paragrafi 4.6 e 4.8).

Colesterolo sierico
Sono stati registrati aumenti clinicamente significativi del colesterolo sierico nel 5,3% dei pazienti trattati con venlafaxina e nello 0,0% dei pazienti trattati con placebo dopo un trattamento di almeno tre mesi in studi clinici placebo-controllati. La misurazione dei livelli sierici di colesterolo deve essere presa in considerazione durante un trattamento prolungato.

Co-somministrazione con agenti per la perdita di peso
Non sono state dimostrate la sicurezza e l'efficacia della terapia con la venlafaxina in combinazione con agenti per la perdita di peso, compresa la fentermina. La somministrazione contemporanea di venlafaxina e di agenti per la perdita di peso non è raccomandata. La venlafaxina non è indicata per la perdita di peso né in monoterapia né in combinazione con altri prodotti.

Mania/ipomania
Si possono manifestare mania/ipomania in una piccola proporzione di pazienti con disturbi dell'umore che abbiano assunto antidepressivi, inclusa la venlafaxina. Come con altri antidepressivi la venlafaxina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con anamnesi personale o familiare di disordini bipolari.

Aggressività
Si può verificare aggressività in alcuni pazienti che abbiano assunto antidepressivi, compresa la venlafaxina. Ciò è stato riportato all'inizio del trattamento, alla modifica del dosaggio e all'interruzione del trattamento.
Come con altri antidepressivi, la venlafaxina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con anamnesi di aggressività.

Sospensione del trattamento
Gli effetti dovuti all'interruzione sono ben noti verificarsi con gli antidepressivi, e a volte questi effetti possono essere protratti e severi. Suicidio/ideazione suicidaria e aggressività sono stati osservati in pazienti durante i cambi del regime posologico della venlafaxina, compreso durante l'interruzione. Pertanto, i pazienti devono essere strettamente monitorati quando la dose è ridotta o durante l'interruzione (vedere sopra al paragrafo 4.4 - Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento clinico, e Aggressività). Sintomi da astinenza sono comuni quando si interrompe il trattamento, soprattutto se in caso di brusca interruzione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici, gli eventi avversi osservati

all'interruzione del trattamento (durante e dopo la riduzione della dose), si sono verificati in circa il 31% dei pazienti trattati con venlafaxina e nel 17% dei pazienti che assumevano placebo.

Il rischio di sintomi da astinenza può dipendere da diversi fattori, inclusi la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi sensoriali (inclusa la parestesia), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore,cefalea, compromissione visiva e ipertensione. Generalmente questi sintomi sono da lievi a moderati; tuttavia in alcuni pazienti possono essere di grave intensità. Si verificano di solito entro i primi giorni dall'interruzione del trattamento, ma sono stati riportati casi molto rari di tali sintomi in pazienti che avevano inavvertitamente dimenticato di assumere una dose. Generalmente, questi sintomi sono auto-limitanti e di solito si risolvono entro 2 settimane, sebbene in alcuni individui possano durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto di ridurre gradualmente la somministrazione di venlafaxina quando si interrompe il trattamento in un tempo di diverse settimane o mesi, secondo i bisogni di ciascun paziente (vedere paragrafo 4.2). In alcuni pazienti, l'interruzione potrebbe richiedere mesi o più.

Acatisia/irrequietezza psicomotoria
L'uso della venlafaxina è stato associato con lo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una irrequietezza soggettivamente spiacevole e stressante e da bisogno di muoversi spesso accompagnato da una incapacità a restare seduto o fermo. È più probabile che si verifichi entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che riportano questi sintomi un aumento della dose può essere dannoso.

Secchezza delle fauci
Il 10% dei pazienti trattati con venlafaxina riporta secchezza delle fauci. Ciò può comportare un aumentato rischio di carie e si deve avvertire i pazienti dell'importanza dell'igiene dentale.

Diabete
Nei pazienti diabetici, il trattamento con un SSRI o con venlafaxina può alterare il controllo glicemico. In tal caso può essere necessario modificare la dose di insulina e/o di ipoglicemizzante orale.

Interazioni farmaco – test di laboratorio

Sono stati riportati falsi positivi per fenciclidina (PCP) e anfetamine nei test di screening immunologici nelle urine in pazienti trattati con venlafaxina. Ciò è dovuto alla mancanza di specificità dei test di laboratorio. Sono attesi risultati falsi positivi al test anche dopo vari giorni dalla sospensione della terapia a base di venlafaxina. Test di conferma, come gascromatografia/spettrometria di massa, potranno distinguere la venlafaxina da PCP e anfetamine.

Disfunzione sessuale
Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e della serotonina-noradrenalina (SNRI) possono causare sintomi di disfunzione sessuale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati segnalati casi di disfunzione sessuale a lungo termine con persistenza dei sintomi dopo l'interruzione dell'uso di SSRI/SNRI.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Inibitori delle monoaminoossidasi (I-MAO)
I-MAO irreversibili non selettivi
La venlafaxina non deve essere usata in combinazione con I-MAO irreversibili non selettivi. Non si deve iniziare l'uso di venlafaxina per almeno 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un I-MAO irreversibile non selettivo. Si deve interrompere il trattamento con la venlafaxina per almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con un I-MAO irreversibile non selettivo (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Inibitore selettivo reversibile della MAO-A (moclobemide)
L'associazione della venlafaxina con un I-MAO reversibile e selettivo, come la moclobemide, è controindicata, a causa del rischio di sindrome serotoninergica. Dopo il trattamento con un I-MAO reversibile, si può attendere un periodo di astinenza inferiore a 14 giorni prima di iniziare il trattamento con venlafaxina. Si raccomanda di interrompere l'assunzione di venlafaxina per almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con un I-MAO reversibile (vedere paragrafo 4.4).

I-MAO non selettivi reversibili (linezolid)
L'antibiotico linezolid è un debole I-MAO reversibile e non selettivo, e non deve essere prescritto ai pazienti in trattamento con venlafaxina (vedere paragrafo 4.4).

Gravi reazioni avverse sono state riportate in pazienti che avevano recentemente interrotto la terapia con I-MAO e cominciato quella con venlafaxina, o avevano recentemente interrotto la terapia con venlafaxina prima di iniziare quella con I-MAO. Queste reazioni includevano tremore, mioclonia, diaforesi, nausea, vomito, vampate, capogiro e ipertermia con manifestazioni rassomiglianti la sindrome neurolettica maligna, convulsioni e morte.

Sindrome serotoninergica
Come con altri farmaci serotoninergici, con la venlafaxina si può verificare la sindrome serotoninergica una condizione potenzialmente pericolosa per la vita,soprattutto con l'uso concomitante di altri farmaci che possono modulare il sistema di neurotrasmissione serotoninergica (come i triptani, gli SSRI, gli SNRI, amfetamine, il litio, la sibutramina, , l'erba di

San Giovanni [*Hypericum perforatum*]), fentanile e suoi analoghi, tramadolo, destrometorfano, tapentadolo, petidina, metadone e pentazocina), con medicinali che interferiscono con la metabolizzazione della serotonina (come gli I-MAO, p.es blu di metilene), con precursori della serotonina (come i supplementi di triptofano) o con antipsicotici o altri antagonisti della dopamina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Se il trattamento concomitante con la venlafaxina e gli SSRI, un SNRI o con un agonista del recettore della serotonina (triptano) è clinicamente giustificato, si raccomanda un'attenta osservazione del paziente, soprattutto all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose. Non si raccomanda l'uso concomitante di venlafaxina con i precursori della serotonina (come i supplementi del triptofano) (vedere paragrafo 4.4).

Venlafaxina deve essere usata con cautela quando somministrata in concomitanza con prodotti medici contenenti buprenorfina poiché il rischio di sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, è aumentato (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che agiscono sul Sistema Nervoso Centrale (SNC)
Il rischio dell'utilizzo di venlafaxina in combinazione con altri medicinali che agiscono sul SNC non è stato valutato in modo sistematico. Pertanto, si deve usare cautela quando la venlafaxina è assunta in combinazione con altri farmaci che agiscono sul SNC.

Etanolo
I pazienti devono essere avvertiti di evitare l'uso di alcool, tenendo conto dei relativi effetti sul SNC e della possibilità di peggioramento clinico delle patologie psichiatriche, nonché delle possibili interazioni avverse con la venlafaxina, inclusi effetti di depressione del SNC.

Farmaci che prolungano l'intervallo QT
Il rischio del prolungamento del QTc e/o aritmie ventricolari (per es. TdP) è aumentato con l'uso concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QTc. La co-somministrazione di questi medicinali deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

Categorie rilevanti comprendono:

- antiaritmici di categoria Ia e III (per es. chinidina, amiodarone, sotalolo, dofetilide)
- alcuni antipsicotici (per es. tioridazina)
- alcuni macrolidi (per es. eritromicina)
- alcuni antistaminici
- alcuni antibiotici chinolonici (per es. moxifloxacina)

La lista riportata sopra non è esaustiva e devono essere evitati altri medicinali noti per aumentare significativamente l'intervallo QT.

Effetti di altri medicinali sulla venlafaxina
Ketoconazolo (inibitore del CYP3A4)
Uno studio di farmacocinetica con il ketoconazolo in metabolizzatori forti (MI) e in metabolizza tori poveri (MP) del CYP2D6 ha fornito risultati di AUC più alte sia di venlafaxina (70% e 21% in soggetti MP e MI del CYP2D6, rispettivamente) che di O-desmetilvenlafaxina (33% e 23% in soggetti MP e MI del CYP2D6, rispettivamente) a seguito della somministrazione di ketoconazolo. L'uso concomitante di venlafaxina con inibitori del CYP3A4 (ad es.: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, ketoconazolo, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) può aumentare i livelli di venlafaxina e di O-desmetilvenlafaxina. Pertanto si raccomanda cautela se la terapia del paziente comprende l'uso concomitante di venlafaxina e di un inibitore del CYP3A4.

Effetto della venlafaxina su altri medicinali
Litio
La sindrome serotoninergica può verificarsi con l'uso concomitante di venlafaxina e litio (vedere Sindrome serotoninergica).

Diazepam
La venlafaxina non ha effetto sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica del diazepam e del suo metabolita attivo, il desmetildiazepam. Il diazepam sembra non influenzi la farmacocinetica né della venlafaxina né del suo metabolita attivo O-desmetilvenlafaxina. Non è noto se ci sia interazione di tipo farmacocinetico e/o farmacodinamico con altre benzodiazepine.

Imipramina
La venlafaxina non ha influenzato la farmacocinetica dell'imipramina e della 2-OH-imipramina. C'è stato un incremento dose-dipendente della AUC della 2-OH-desipramina da 2,5 a 4,5 volte quando la venlafaxina è stata somministrata giornalmente in dosi da 75 mg a 150 mg. L'imipramina non ha influenzato la farmacocinetica della venlafaxina e dell'O-desmetilvenlafaxina. Il significato clinico di questa interazione non è noto. Si deve prestare cautela quando si somministrano contemporaneamente imipramina e venlafaxina.

Aloperidolo
Uno studio di farmacocinetica con l'aloperidolo ha mostrato una diminuzione del 42% della clearance orale totale, un incremento del 70% dell'AUC, un incremento del 88% della Cmax ma nessuna modifica dell'emivita dell'aloperidolo. Ciò

deve essere tenuto in considerazione in pazienti trattati contemporaneamente con aloperidolo e venlafaxina. Il significato clinico di questa interazione non è noto.

Risperidone
La venlafaxina ha fatto aumentare l'AUC del risperidone del 50%, ma non ha modificato in maniera significativa il profilo farmacocinetico della parte attiva totale (risperidone più 9-idrossirisperidone). Il significato clinico di questa interazione non è noto.

Metoprololo
La somministrazione concomitante di venlafaxina e metoprololo a volontari sani in uno studio di interazione farmacocinetica per entrambi i medicinali ha comportato un aumento di circa il 30-40% delle concentrazioni plasmatiche del metoprololo, senza alcuna alterazione delle concentrazioni plasmatiche del suo metabolita attivo, l'α-idrossimetoprololo. Il significato clinico di questo dato nei pazienti ipertesi non è noto. Il metoprololo non ha alterato il profilo farmacocinetico della venlafaxina o del suo metabolita attivo, la O-desmetilvenlafaxina. La co-somministrazione della venlafaxina con il metoprololo deve essere effettuata con cautela.

Indinavir
Uno studio di farmacocinetica con l'indinavir ha mostrato una riduzione del 28% della AUC e una riduzione del 36% della Cmax dell'indinavir. L'indinavir non ha modificato la farmacocinetica della venlafaxina e della O-desmetilvenlafaxina. Il significato clinico di questa interazione non è noto.

Medicinali metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450
Studi in vivo hanno mostrato che la venlafaxina è un inibitore relativamente debole del CYP2D6. La venlafaxina non inibisce CYP3A4 (alprazolam e carbamazepina), CYP1A2 (caffeina) e CYP2C9 (tolbutamide) o CYP2C19 (diazepam) in vivo.

Contraccettivi orali
Dall'esperienza post-marketing sono state riportate gravidanze non intenzionali in soggetti che assumevano contraccettivi orali insieme a venlafaxina. Non esiste una chiara evidenza che queste gravidanze siano il risultato di un'interazione farmacologica con venlafaxina. Non è stato condotto nessuno studio di interazione con i contraccettivi orali.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Non sono disponibili dati adeguati sulla somministrazione di venlafaxina a donne in gravidanza.
Studi su animali hanno dimostrato tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'umano non è noto.
La venlafaxina deve essere somministrata a donne in gravidanza solo se i benefici attesi superano ogni possibile rischio.
Come per altri inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRIs/SNRIs), i sintomi da sospensione possono verificarsi nei neonati se la venlafaxina è utilizzata fino alla nascita o poco prima. Alcuni neonati esposti alla venlafaxina alla fine del terzo trimestre hanno sviluppato complicazioni che hanno richiesto alimentazione artificiale, supporto respiratorio o ospedalizzazione prolungata. Tali complicazioni possono presentarsi immediatamente al momento del parto.

Dati epidemiologici suggeriscono che l'assunzione degli SSRIs in gravidanza, in particolare nella fase avanzata della gravidanza, aumenti il rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN). Malgrado non ci siano studi sulla relazione tra PPHN e trattamento con gli SNRI, considerando il meccanismo d'azione correlato (inibizione della ricaptazione della serotonina), questo rischio potenziale non può essere escluso per la venlafaxina.

I dati osservazionali individuano un rischio aumentato (inferiore a 2 volte) di emorragia postpartum in seguito a esposizione a SSRI/SNRI nel mese precedente il parto (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

I sintomi seguenti possono essere osservati nei neonati se la madre ha usato un SSRI/SNRI verso il termine della gravidanza:
irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente e difficoltà nella suzione o nel dormire. Questi sintomi possono essere dovuti a effetti serotoninergici o a sintomi da esposizione. Nella maggior parte dei casi, queste complicazioni sono state osservate immediatamente o nelle 24 ore successive al parto.

Allattamento
La venlafaxina e il suo metabolita attivo, la O-desmetilvenlafaxina, sono escrete nel latte materno. Nella fase post marketing in lattanti allattati al seno sono stati riportati pianto, irritabilità, e pattern anomalo del sonno. In seguito ad interruzione dell'allattamento al seno sono stati riportati anche sintomi coerenti con la sospensione di venlafaxina. Non si può escludere un rischio per il lattante. Pertanto, si deve scegliere se continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con VENLAFAXINA DOC Generici, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino ed il beneficio della terapia con VENLAFAXINA DOC Generici per la donna.

Fertilità
In studi nei quali ratti sia maschi che femmine sono stati esposti a O-desmetilvenlafaxina è stata osservata una riduzione della fertilità. La rilevanza nell'uomo di questo risultato non è nota (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Qualsiasi medicinale psico-attivo può compromettere la capacità di giudizio, di pensiero o le capacità motorie. Pertanto i pazienti che assumono venlafaxina devono essere informati di usare cautela nella guida e nell'uso di macchinari pericolosi.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse molto comuni (>1/10) riportate negli studi clinici sono state nausea, secchezza delle fauci, emicrania e sudorazione (inclusi sudori notturni).

Elenco delle reazioni avverse
Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo classe sistemica d'organo, categorie di frequenza e, per ognuna di esse, la gravità in ordine decrescente. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100 e <1/10), non comune (≥1/1.000 e <1/100), raro (≥1/10.000 e < 1/1000), molto raro (<1/10.000), frequenza sconosciuta (non può essere stimata dai dati disponibili).

Sistema corporeo	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza sconosciuta
Patologie del sistema emolinfopoietico				Agranulocitosi*, Anemia aplastica*, Pancitopenia*, Neutropenia*	Trombocitopenia*	
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche*		
Patologie endocrine				Inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico*	Aumento della prolattina ematica*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito		Iponatriemia		
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Stato confusionale*, Depersonalizzazione*, Sogni anormali, Nervosismo, Libido diminuita, Agitazione*, Anorgasmia	Mania, Ipomania, Allucinazioni, Derealizzazione, Orgasmo anormale, Bruxismo*, Apatia	Delirio*		Ideazione suicidaria e comportamento suicidario*[a], Aggressività**[b]
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, Sedazione, Emicrania *[c]	Acatisia*, Tremore, Parestesia, Disgeusia	Sincope, Mioclono, Disturbi dell'equilibrio*, Coordinazione anormale, Discinesia*	Sindrome maligna neurolettica (NMS)*, Sindrome seratoninergica*, Convulsioni, Distonia*	Discinesia tardiva*	
Patologie dell'occhio		Compromissione della vista, disturbi di accomodazione inclusa visione offuscata, Midriasi,		Glaucoma ad angolo chiuso*		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito*				Vertigini
Patologie cardiache		Tachicardia, Palpitazioni*	Tachicardia	Torsioni di punta*, Tachicardia Ventricolare*, Fibrillazione Ventricolare, Intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato		Cardiomiopatia da stress (cardiomiopatia takotsubo)*
Patologie vascolari		Ipertensione, Vampate di calore	Ipotensione ortostatica, Ipotensione*			

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea*, Sbadigli		Malattia polmonare interstiziale*, Eosinofilia polmonare*		
Patologie gastrointestinali	Nausea, Secchezza delle fauci, Stipsi	Diarrea*, Vomito	Emorragia gastrointestinale*	Pancreatite*		
Patologie epatobiliari			Anomalie nei test di funzionalità epatica	Epatite*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi* (inclusi sudori notturni)*	Eruzione Cutanea, Prurito*	Orticaria*. Alopecia*, Ecchimosi, Angioedema*, Reazioni di fotosensibilità	Sindrome di Stevens-Johnson*, Eritema multiforme*, Necrolisi epidermica tossica*		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Ipertonia		Rabdomiolisi*		
Patologie renali e urinarie		Esitazione minzionale, Ritenzione urinaria, Pollachiuria*	Incontinenza urinaria			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Menorragia*, Metrorragia*, Disfunzione erettile, Disturbi dell'eiaculazione				emorragia postpartum[d]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, Astenia, Brividi*			Emorragia della mucosa*	
Esami diagnostici		Aumento del colesterolo ematico, Diminuzione del peso, Aumento del peso			Tempo di sanguinamento prolungato*	

*ADR identificati nella fase post-marketing
a.Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati riportati durante la terapia con venlafaxina o immediatamente dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).
b.vedere paragrafo 4.4.
c.In studi clinici a gruppi, l'incidenza dell'emicrania con venlafaxina e placebo erano simili.
d. L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Interruzione del trattamento
L'interruzione del trattamento con venlafaxina (soprattutto quando brusca) comporta comunemente sintomi da astinenza. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi sensoriali (inclusa parestesia), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, vertigini, cefalea sindrome influenzale, compromissione visiva e ipertensione. Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed autolimitanti; tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Pertanto si raccomanda che si debba interrompere gradualmente l'assunzione mediante una riduzione progressiva della dose, quando il trattamento con venlafaxina non sia più necessario. Tuttavia, quando la dose è stata ridotta o durante l'interruzione, in alcuni pazienti si è verificata aggressività severa e ideazione suicidaria (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica
In generale, il profilo delle reazioni avverse da venlafaxina riscontrate (in studi clinici placebo-controllati) nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 6 e 17 anni) è stato simile a quello osservato negli adulti. Come per gli adulti sono stati osservati diminuzione dell'appetito, perdita di peso, aumento della pressione ematica e aumento del colesterolo sierico (vedere paragrafo 4.4).
In studi clinici pediatrici è stata osservata come reazione avversa l'ideazione suicidaria. Ci sono stati anche aumentati casi di ostilità e, soprattutto nel disturbo depressivo maggiore, autolesionismo.
In particolare, le seguenti reazioni avverse sono state osservate nei pazienti pediatrici: dolore addominale, agitazione, dispepsia, ecchimosi, epistassi e mialgia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio
Nell'esperienza post-marketing il sovradosaggio di venlafaxina è stato riportato prevalentemente in associazione a alcool e/o altri medicinali, inclusi casi con esito fatale. Gli eventi più comunemente riportati in caso di sovradosaggio comprendono tachicardia, modifiche dello stato di coscienza (oscillante dalla sonnolenza al coma), midriasi, convulsioni e vomito. Sono stati riportati altri eventi quali variazioni dell'elettrocardiogramma (es. prolungamento dell'intervallo QT, blocco di branca, prolungamento del QRS [vedere paragrafo 5.1]), tachicardia ventricolare, bradicardia, ipotensione, vertigini e morte. Nei pazienti adulti, sintomi da avvelenamento grave possono verificarsi dopo un'assunzione di circa 3 grammi di venlafaxina.
Studi retrospettivi pubblicati riportano che il sovradosaggio di venlafaxina può essere associato con un rischio aumentato di esiti fatali in confronto al rischio riportato con antidepressivi SSRI, ma inferiore a quello riportato con gli antidepressivi triciclici. Studi epidemiologici hanno dimostrato che i pazienti trattati con venlafaxina hanno un numero più elevato di fattori di rischio suicidario rispetto ai pazienti trattati con SSRI. Non è chiaro il grado con cui il dato di un aumentato rischio di esiti fatali si possa attribuire alla tossicità della venlafaxina in sovradosaggio rispetto ad alcune caratteristiche dei pazienti trattati con venlafaxina.

Trattamento raccomandato
L'avvelenamento grave può richiedere un trattamento di emergenza e un monitoraggio complesso. Pertanto, qualora si sospetti un sovradosaggio di venlafaxina, si raccomanda di contattare tempestivamente il Centro Antiveleni.
Si raccomandano misure generali di supporto e sintomatiche; devono essere monitorati il ritmo cardiaco e i segni vitali. In caso di rischio di aspirazione, non si raccomanda di indurre l'emesi. Può essere indicata una lavanda gastrica se effettuata immediatamente dopo l'ingestione oppure in pazienti sintomatici. Anche la somministrazione di carbone attivo può limitare l'assorbimento del principio attivo. È improbabile che la diuresi forzata, la dialisi, l'emoperfusione e la exanguinotrasfusione siano di beneficio. Non è noto alcun antidoto specifico per la venlafaxina.

5. PROPRIETÁ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: altri antidepressivi - Codice ATC: N06AX16.

Meccanismo d'azione
Il meccanismo dell'attività antidepressiva della venlafaxina nell'uomo si crede sia correlato al suo potenziamento dell'attività neurotrasmettitoriale nel sistema nervoso centrale. Studi preclinici hanno dimostrato che la venlafaxina ed il suo metabolita principale, l'O-desmetilvenlafaxina (ODV), sono inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina. La venlafaxina inoltre inibisce debolmente la captazione della dopamina. La venlafaxina e il suo metabolita attivo riducono la responsività β-adrenergica sia dopo somministrazione acuta (dose singola) che cronica. La venlafaxina e l'ODV sono molto simili relativamente alla loro azione complessiva sulla captazione neurotrasmettitoriale e sull'interazione con i recettori.
La venlafaxina virtualmente non ha alcuna affinità *in vitro* per i recettori muscarinici, colinergici, H1-istaminergici o α1-adrenergici del cervello di ratto. L'attività farmacologica su questi recettori può essere associata ai vari effetti indesiderati osservati con altri farmaci antidepressivi, come gli effetti indesiderati anticolinergici, sedativi e cardiovascolari.
La venlafaxina non possiede attività inibitoria per le monoamminoossidasi (MAO).
Studi *in vitro* hanno dimostrato che la venlafaxina non ha virtualmente alcuna affinità per i recettori sensibili agli oppiacei e alle benzodiazepine.

Efficacia e sicurezza clinica

Episodi di depressione maggiore
L'efficacia della venlafaxina a rilascio immediato come trattamento per gli episodi di depressione maggiore è stata dimostrata in cinque studi clinici randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati, a breve termine, di durata dalle 4 alle 6 settimane, per dosi fino a 375 mg/die. L'efficacia della venlafaxina a rilascio prolungato come trattamento per gli episodi di depressione maggiore è stata dimostrata in due studi clinici placebo-controllati, a breve termine della durata di 8 e 12 settimane, che comprendevano un intervallo di dose da 75 a 225 mg/die.
In uno studio a più lungo termine, pazienti adulti che avevano risposto durante uno studio aperto di 8 settimane alla venlafaxina a rilascio prolungato (75, 150 o 225 mg) sono stati randomizzati rispetto alla continuazione dello stesso trattamento con venlafaxina a rilascio prolungato o al placebo, fino a 26 settimane di osservazione per comparsa di ricadute.
In un secondo studio a più lungo termine, l'efficacia della venlafaxina per la prevenzione di episodi depressivi ricorrenti in un periodo di 12 mesi è stata dimostrata in uno studio clinico placebo-controllato in doppio cieco con pazienti adulti con episodi ricorrenti di depressione maggiore, che avevano risposto al trattamento con venlafaxina (da 100 a 200 mg/die, previsti due volte al giorno) al loro ultimo episodio depressivo.

Disturbo d'ansia sociale

L'efficacia della venlafaxina in capsule a rilascio prolungato per il trattamento del disturbo d'ansia sociale è stata dimostrata in quattro studi in doppio cieco, a gruppi paralleli, di 12 settimane, multicentrici, placebo-controllati a dose variabile e in uno studio a doppio cieco, a gruppi paralleli, di 6 mesi, placebo-controllato, a dose fissa/variabile, con pazienti adulti. I pazienti ricevevano dosi comprese tra 75 e 225 mg/die. Non è stata dimostrata una maggiore efficacia nel gruppo trattato con 150-225 mg/giorno rispetto al gruppo trattato con 75 mg/die nello studio di 6 mesi.

Disturbo da panico
L'efficacia della venlafaxina in capsule a rilascio prolungato per il trattamento del disturbo da panico è stata dimostrata in due studi in doppio cieco, di 12 settimane, multicentrici, placebo-controllati in pazienti adulti con disturbo da panico, con o senza agorafobia. La dose iniziale negli studi sul disturbo da panico era di 37,5 mg/die per 7 giorni. Successivamente i pazienti ricevevano dosi fisse di 75 o 150 mg/die in uno studio, e di 75 o 225 mg/die nell'altro studio.
L'efficacia è stata inoltre dimostrata in uno studio a lungo termine in doppio cieco, placebo-controllato, con gruppi paralleli effettuato per valutare la sicurezza, l'efficacia e la prevenzione a lungo termine delle ricadute in pazienti adulti che rispondevano al trattamento in aperto. I pazienti continuavano a ricevere la stessa dose di venlafaxina a rilascio prolungato che avevano assunto alla fine della fase aperta del trattamento (75, 150 o 225 mg).
Elettrofisiologia cardiaca
In uno studio approfondito dedicato all'intervallo QTc in soggetti sani, a dosi sovra-terapeutiche di 450 mg/die (225 mg due volte al giorno) la venlafaxina non ha prolungato l'intervallo QT ad alcuna grandezza clinicamente rilevante. Tuttavia, casi post-marketing hanno riportato un prolungamento del QTc/TdP e aritmia ventricolare, soprattutto in casi di overdosaggio o in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QTc/TdP (vedere paragrafo 4.4, 4.8 e 4.9).

5.2 Proprietà farmacocinetiche
La venlafaxina è ampiamente metabolizzata principalmente nel suo metabolita attivo O-desmetilvenlafaxina (ODV). Le emivite plasmatiche medie ± DS della venlafaxina e dell'ODV sono rispettivamente di 5±2 ore e 11±2 ore. Le concentrazioni allo stato stazionario di venlafaxina e ODV sono raggiunte entro 3 giorni di terapia orale con dosi multiple. La venlafaxina e l'ODV mostrano una cinetica lineare per dosaggi compresi tra 75 e 450 mg/die.

Assorbimento
Dopo somministrazione di dosi singole orali di venlafaxina a rilascio immediato, almeno il 92% di venlafaxina è assorbito. A causa del metabolismo presistemico, la biodisponibilità assoluta è tra il 40% ed il 45%. Dopo la somministrazione di venlafaxina a rilascio immediato, i picchi delle concentrazioni plasmatiche di venlafaxina e ODV si verificano rispettivamente entro 2 e 3 ore. Dopo somministrazione di venlafaxina a rilascio prolungato i picchi delle concentrazioni plasmatiche di venlafaxina e ODV si verificano rispettivamente entro 5,5 e 9 ore. Quando si somministrano le stesse dosi giornaliere di venlafaxina in compresse a rilascio immediato o capsule a rilascio prolungato, la capsula a rilascio prolungato comporta una velocità inferiore di assorbimento, ma la stessa entità di assorbimento in confronto con la compressa a rilascio immediato. Il cibo non modifica la biodisponibilità della venlafaxina e dell'ODV.

Distribuzione
Alle concentrazioni terapeutiche, la venlafaxina e l'ODV sono legate in minima parte alle proteine del plasma umano (rispettivamente 27% e 30%). Il volume di distribuzione della venlafaxina allo stato stazionario è di 4,4±1,6 L/kg dopo somministrazione endovenosa.

Biotrasformazione
La venlafaxina subisce una significativa metabolizzazione epatica. Studi *in vitro* ed *in vivo* indicano che a venlafaxina è biotrasformata nel suo più importante metabolita attivo, ODV, dal CYP2D6. Studi *in vitro* ed *in vivo* indicano che la venlafaxina è metabolizzata in un metabolita secondario meno attivo, la N-desmetilvenlafaxina, dal CYP3A4. Studi *in vitro* ed *in vivo* indicano che la venlafaxina è un debole inibitore del CYP2D6. La venlafaxina non ha inibito il CYP1A2, il CYP2C9, o il CYP3A4.

Eliminazione
La venlafaxina e i suoi metaboliti sono escreti principalmente attraverso i reni.
Approssimativamente l'87% di una dose di venlafaxina si ritrova nelle urine entro le 48 ore come venlafaxina non modificata (5%), come ODV non coniugata (29%), come ODV coniugata (26%), o nella forma di altri metaboliti secondari inattivi (27%). I valori di media± DS delle clearance plasmatiche allo stato stazionario della venlafaxina e dell'ODV sono rispettivamente 1,3±0,6 L/h/kg e 0,4±0,2 L/h/kg.

Gruppi particolari di pazienti

Età e sesso
L'età e il sesso del soggetto non influenzano in modo significativo la farmacocinetica di venlafaxina ed ODV.

Metabolizzatori forti/deboli del CYP2D6
Le concentrazioni plasmatiche di venlafaxina sono più elevate nei metabolizzatori deboli del CYP2D6 in confronto ai metabolizzatori forti. Poiché l'esposizione complessiva (AUC) della venlafaxina e dell'ODV è simile nei metabolizzatori deboli e forti, non è necessaria una diversa posologia per questi due gruppi.

Insufficienza epatica
In soggetti Child-Pugh A (con insufficienza epatica lieve) e Child-Pugh B (con insufficienza epatica moderata), le emivite della venlafaxina e dell'ODV erano prolungate in confronto ai soggetti normali.

Le clearance orali della venlafaxina e dell'ODV erano entrambe ridotte. È stato notato un ampio margine di variabilità tra i soggetti. Esistono dati limitati in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza renale
In pazienti in dialisi, la emivita di eliminazione della venlafaxina si è allungata di circa il 180% e la clearance si è ridotta di circa il 57% in confronto ai soggetti normali, mentre l'emivita di eliminazione dell'ODV si è allungata di circa il 142% e la clearance si è ridotta di circa il 56%.
È necessario un adattamento del dosaggio in pazienti con grave insufficienza renale e in pazienti che necessitano di emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Studi con la venlafaxina condotti su ratti e topi non hanno prodotto prove di carcinogenesi. La venlafaxina non è risultata mutagenica in un ampio spettro di test *in vitro* ed *in vivo*.
Studi sulla tossicità riproduttiva condotti su animali hanno mostrato una diminuzione del peso dei cuccioli nei ratti, un aumento di cuccioli nati morti, ed un aumento di cuccioli morti durante i primi 5 giorni di allattamento. Non si conosce la causa di questi decessi. Questi effetti si sono verificati alla dose di 30 mg/kg/die, ovvero 4 volte la dose giornaliera per l'uomo di 375 mg di venlafaxina (su una base di mg/kg). La dose priva di effetti per questi risultati era 1,3 volte la dose per l'uomo. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.
In uno studio in cui sia maschi che femmine di ratto sono stati esposti all'ODV è stata osservata riduzione della fertilità. Questa esposizione era circa da 1 a 2 volte la dose per l'uomo di venlafaxina di 375 mg/die. La rilevanza di questo dato per l'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
<u>37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato:</u>
Contenuto delle capsule:
Ipromellosa
Copolimero di ammonio metacrilato (tipo B)
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato
Film di rivestimento:
Copolimero di metacrilato butilato basico 12,5%
Involucro della capsula:
Gelatina
Titanio diossido (E171)
Inchiostro colorante:
Gommalacca
Ferro ossido nero (E172)
Propilenglicole (E1520)

<u>75 mg capsule rigide a rilascio prolungato:</u>
Contenuto delle capsule:
Ipromellosa
Copolimero di ammonio metacrilato (tipo B)
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato
Film di rivestimento:
Copolimero di metacrilato butilato basico: 12,5%
Involucro della capsula:
Gelatina
Titanio dbiossido (E 171)
Ferro ossido rosso (E172)
Inchiostro colorante:
Gommalacca
Ferro ossido nero (E172)
Propilenglicole (E1520)

<u>150 mg capsule rigide a rilascio prolungato:</u>
Contenuto delle capsule:
Ipromellosa
Copolimero di ammonio metacrilato (tipo B)
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato
Film di rivestimento:
Copolimero di metacrilato butilato basico 12,5%
Involucro della capsula:
Gelatina
Titanio diossido (E 171)
Eritrosina (E127)

Indigotina I (E 132)
Inchiostro colorante:
Gommalacca
Ferro ossido nero (E172)
Propilenglicole (E1520)

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister in PVC/PE/PVDC/Al

37,5 mg: 10, 20, 28, 30, 98 e 100 capsule
75 mg: 14, 28, 30, 56, 98 e 100 capsule
150 mg: 10, 28, 30, 56, 98 e 100 capsule

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici Srl
Via Turati, 40
20121 Milano

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
VENLAFAXINA DOC Generici 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 10 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC 038466013
VENLAFAXINA DOC Generici 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 20 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC 038466025
VENLAFAXINA DOC Generici 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 28 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC 038466037
VENLAFAXINA DOC Generici 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 30 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC 038466049
VENLAFAXINA DOC Generici 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 98 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC 038466052
VENLAFAXINA DOC Generici 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 100 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC 038466064
VENLAFAXINA DOC Generici 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 14 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC 038466076
VENLAFAXINA DOC Generici 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 28 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC 038466088
VENLAFAXINA DOC Generici 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 30 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC 038466090
VENLAFAXINA DOC Generici 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 56 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC 038466102
VENLAFAXINA DOC Generici 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 98 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC 038466114
VENLAFAXINA DOC Generici 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 100 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC 038466126
VENLAFAXINA DOC Generici 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 10 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC 038466138
VENLAFAXINA DOC Generici 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 28 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC 038466140
VENLAFAXINA DOC Generici 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 30 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC 038466153
VENLAFAXINA DOC Generici 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 56 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC 038466165
VENLAFAXINA DOC Generici 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 98 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC 038466177

VENLAFAXINA DOC Generici 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 100 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC 038466189

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Febbraio 2009/Settembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Luglio 2023