

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEI
DOSAGGI, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Vienna Austria	Efectin ER 37,5 mg - Kapseln	37,5 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Uso orale
Austria	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Vienna Austria	Efectin ER 75 mg - Kapseln	75 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Uso orale
Austria	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Vienna Austria	Efectin ER 150 mg - Kapseln	150 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Uso orale
Belgio	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	EFEXOR -EXEL 150	150 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Belgio	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	EFEXOR-EXEL 37,5	37,5 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Belgio	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	EFEXOR-EXEL 75	75 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Belgio	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	Venlax 150 mg	150 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Belgio	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	Venlax 37,5 mg	37,5 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale

Belgio	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	Venlax 75 mg	75 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Bulgaria	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 75 mg	75 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 150 mg	150 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Cipro	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens Grecia	Efexor XR	75 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Cipro	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens Grecia	Efexor XR	150 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Repubblica Ceca	Wyeth-Lederle Pharma GmbH., Storchengasse 1 1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 37,5 mg	37,5 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Repubblica Ceca	Wyeth-Lederle Pharma GmbH., Storchengasse 1 1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 75 mg	75 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Repubblica Ceca	Wyeth-Lederle Pharma GmbH., Storchengasse 1 1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 150 mg	150 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Danimarca	Wyeth AB Dalvägen 12 P.O. Box 1822 SE - 17124 Solna Svezia	Efexor Depot	37,5 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale

Danimarca	Wyeth AB Dalvägen 12 P.O. Box 1822 SE - 17124 Solna Svezia	Efexor Depot	75 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Danimarca	Wyeth AB Dalvägen 12 P.O. Box 1822 SE - 17124 Solna Svezia	Efexor Depot	150 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Estonia	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFEXOR XR	75 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Estonia	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFEXOR XR	37,5 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Estonia	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFEXOR XR	150 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Finlandia	Wyeth AB, Dalvägen 12, B.O.BOX 1822, 17124 Solna Svezia	Efexor Depot	37,5 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Finlandia	Wyeth AB, Dalvägen 12, B.O.BOX 1822, 17124 Solna Svezia	Efexor Depot	75 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Finlandia	Wyeth AB, Dalvägen 12, B.O.BOX 1822, 17124 Solna Svezia	Efexor Depot	150 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale

Francia	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Francia	Effexor L.P.	37,5 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Francia	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Francia	Effexor L.P.	75 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Francia	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Francia	Venlafaxine Wyeth LP	37,5 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Francia	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Francia	Venlafaxine Wyeth LP	75 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Germania	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Germany	Trevilor retard 37,5 mg	37,5 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Germania	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Germania	Trevilor retard 75 mg	75 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Germania	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Germania	Trevilor retard 150 mg	150 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Grecia	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argryroupolis-Athens Grecia	Efexor XR	75 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale

Grecia	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypoulis-Athens Grecia	Efexor XR	150 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Grecia	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypoulis-Athens Grecia	Efexor XR	37,5 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Islanda	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Svezia	Efexor Depot	37,5 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Islanda	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Svezia	Efexor Depot	75 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Islanda	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Svezia	Efexor Depot	150 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Irlanda	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Regno Unito	Efexor XL	75 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Irlanda	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Regno Unito	Efexor XL	150 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale

Irlanda	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Regno Unito	Efexor XL	37,5 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Italia	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Efexor	75 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Italia	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Efexor	150 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Italia	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Faxine	75 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Italia	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Faxine	150 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Lettonia	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efexor XR	37,5 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Lettonia	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efexor XR 75	75 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Lettonia	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efexor XR 150	150 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale

Lituania	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efexor XR	37,5 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Lituania	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efexor XR	75 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Lituania	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efexor XR	150 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Lussemburgo	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	EFEXOR -EXEL 150	150 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Lussemburgo	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	EFEXOR-EXEL 37,5	37,5 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Lussemburgo	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	EFEXOR-EXEL 75	75 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Malta	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH United Kingdom	Efexor XL	75 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Malta	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH United Kingdom	Efexor XL	150 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale

Olanda	Wyeth Pharmaceuticals B.V. P.O. Box 255 2130 AG HOOFFDORP Olanda	Efexor XR 37,5	37,5 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Olanda	Wyeth Pharmaceuticals B.V. P.O. Box 255 2130 AG HOOFFDORP Olanda	Efexor XR 75	75 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Olanda	Wyeth Pharmaceuticals B.V. P.O. Box 255 2130 AG HOOFFDORP Olanda	Efexor XR 150	150 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Norvegia	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Svezia	Efexor Depot	37,5 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Norvegia	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Svezia	Efexor Depot	75 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Norvegia	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Svezia	Efexor Depot	150 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Polonia	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efectin ER 37,5	37,5 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Polonia	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efectin ER 75	75 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Polonia	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efectin ER 150	150 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale

Portogallo	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 2 Arquiparque – Miraflares 1495-131 Algés Portogallo	Efexor XR	37,5 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Portogallo	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 2 Arquiparque – Miraflares 1495-131 Algés Portogallo	Efexor XR	75 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Portogallo	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 2 Arquiparque – Miraflares 1495-131 Algés Portogallo	Efexor XR	150 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Romania	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 37,5 mg	37,5 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Romania	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 75 mg	75 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Romania	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 150 mg	150 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Repubblica Ceca	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efectin ER 37,5mg cps plg	37,5mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale

Repubblica Ceca	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efectin ER 75 mg cps plg	75 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Repubblica Ceca	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efectin ER 150 mg cps plg	150 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Slovenia	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 150 mg trde kapsule s podaljšaním sproščanjem	150 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Slovenia	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 75 mg trde kapsule s podaljšaním sproščanjem	75 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Slovenia	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 37,5 mg trde kapsule s podaljšaním sproščanjem	37,5 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Spagna	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes, Spagna	VANDRAL RETARD 75 mg cápsulas de liberación prologada	75 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Spagna	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes, Spagna	VANDRAL RETARD 150 mg cápsulas de liberación prologada	150 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Spagna	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Spagna	Dobupal Retard 75 mg cápsulas de liberación prologada	75 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale

Spagna	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Spagna	Dobupal Retard 150 mg cápsulas de liberación prolongada	150 mg	Capsule a rilascio prolungato	Uso orale
Svezia	Wyeth AB Box 1822 171 42 Solna, Svezia	Efexor Depot	37,5 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Svezia	Wyeth AB Box 1822 171 42 Solna, Svezia	Efexor Depot	75 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Svezia	Wyeth AB Box 1822 171 42 Solna, Svezia	Efexor Depot	150 mg	Capsule rigide a rilascio prolungato	Uso orale
Regno Unito	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Regno Unito	Efexor XL	75 mg	Capsule a rilascio modificato	Uso orale
Regno Unito	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Regno Unito	Efexor XL	150 mg	Capsule a rilascio modificato	Uso orale

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI EFEXOR DEPOT E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Efexor depot è stato inserito nell'elenco dei prodotti per cui è prevista l'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto; l'elenco è stato compilato dal CMD(h) ai sensi dell'articolo 30 paragrafo 2 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche.

A seguito delle divergenti decisioni assunte internamente dagli Stati membri in merito all'autorizzazione del succitato prodotto (e delle relative denominazioni associate), la Commissione europea ha notificato al CHMP/segretariato dell'EMA un formale deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche al fine di risolvere le divergenze tra i riassunti delle caratteristiche del prodotto autorizzati a livello nazionale e di armonizzare quindi tali riassunti delle caratteristiche del prodotto divergenti su tutto il territorio dell'UE.

La presente procedura di armonizzazione ha interessato i paragrafi seguenti.

Paragrafo 4.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto - Indicazioni terapeutiche

A seguito della richiesta della Commissione europea, il paragrafo 4.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato armonizzato in modo da comprendere le seguenti indicazioni terapeutiche espresse e descritte con il testo seguente:

- *“trattamento di episodi depressivi maggiori”*, senza riferimenti ad ansia associata, dato che gli studi disegnati per esaminare l'effetto ansiolitico della venlafaxina hanno rivelato che è difficile distinguere l'ansia dal concomitante disturbo depressivo;
- *“prevenzione della ricorrenza di episodi depressivi maggiori”*, che era adeguatamente suffragata dai dati forniti. (L'indicazione *“prevenzione della recidiva della depressione”* è stata esclusa in quanto, in base alle attuali linee guida europee, l'eventuale autorizzazione dell'indicazione per episodi depressivi maggiori comprende già l'indicazione per recidiva). Una parte non maggioritaria dei componenti del CHMP era del parere che tale indicazione andasse rimossa dal paragrafo 4.1 e che nel paragrafo 4.2 andasse inserita una frase indicante che il trattamento di lungo termine può essere adatto anche per la prevenzione della ricorrenza di episodi depressivi maggiori.
- *“trattamento del disturbo d'ansia sociale”* (in precedenza *“fobia sociale”*), dato che gli studi presentati hanno adeguatamente suffragato l'efficacia clinica di Efexor depot per tale indicazione;
- *“trattamento dei disturbi di panico con o senza agorafobia”*, dato che i dati ottenuti dagli studi presentati comprendono prove sufficienti sull'efficacia e la sicurezza della venlafaxina per questa indicazione;
- *“trattamento del disturbo d'ansia generalizzato (GAD)”* escluso il *“trattamento dei casi speciali d'ansia”*, dato che quest'ultimo non costituisce un'indicazione riconosciuta nel DSM.

Paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto - Posologia e modo di somministrazione

Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di armonizzare i seguenti testi del riassunto delle caratteristiche del prodotto sulla posologia:

- limitazioni della durata del trattamento a 4 settimane con la dose giornaliera massima di 375 mg;
- differenze nella dose giornaliera massima raccomandata.

Episodi depressivi maggiori: il CHMP ha ritenuto che la dose giornaliera massima di 375 mg di Efexor depot sia sicura ed efficace in una prospettiva di lungo periodo, raccomandandone l'autorizzazione senza limitazioni di durata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato.

Disturbo d'ansia generalizzato (GAD): si è convenuto che l'efficacia di lungo periodo della venlafaxina a rilascio prolungato nell'indicazione per GAD era suffragata dai dati forniti. Inoltre, è stato deciso di chiarire nel riassunto delle caratteristiche del prodotto che gli incrementi di dose vanno apportati solo dopo una valutazione clinica e che va mantenuta la dose efficace minore in considerazione del rischio di effetti avversi dose-correlati.

Disturbo d'ansia sociale (SAD): la documentazione presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stata giudicata sufficiente per suffragare la posologia dell'indicazione per SAD. Non sono risultati problemi di sicurezza associati a dosi maggiori di 75 mg/die, il che può anche rappresentare un vantaggio per determinati pazienti. Inoltre, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato chiarito che gli incrementi di dose vanno apportati solo dopo una valutazione clinica e che va mantenuta la dose efficace minore in considerazione del rischio di effetti avversi dose-correlati.

Disturbo di panico: è stato richiesto titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di illustrare più dettagliatamente il rapporto rischi/benefici per il disturbo di panico, comparando la sicurezza e l'efficacia del dosaggio di 75 mg con la dose raccomandata di 225 mg. Il CHMP ha concordato con il titolare dell'autorizzazione dell'immissione in commercio che i pazienti potrebbero trarre beneficio dalla personalizzazione delle somministrazioni con dosaggi compresi tra 75 e 225 mg. Nel riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato chiarito che gli incrementi di dose vanno apportati solo dopo una valutazione clinica e che va mantenuta la dose efficace minore in considerazione del rischio di effetti avversi dose-correlati.

Uso nei pazienti anziani: in base ai dati pubblicati che paventano la possibilità di una compromissione renale e potenziali modificazioni della sensibilità e dell'affinità dei neurotrasmettitori con l'invecchiamento, è stato deciso di usare nel riassunto delle caratteristiche del prodotto un nuovo testo relativo all'uso negli anziani. Il testo concordato è il seguente: *“Non si ritengono necessarie correzioni specifiche della dose esclusivamente sulla base dell'età del paziente”*. Tuttavia è stato inserito nel riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato anche un testo in cui si raccomanda di prestare attenzione nel trattamento dei pazienti anziani, di usare la dose minima efficace e di monitorare con attenzione i pazienti anziani qualora sia necessario aumentare la dose.

Uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni: è stato concordato il testo seguente: *“L'uso della venlafaxina non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti”*. Inoltre è stata inserita nel riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato una frase con cui si mette in evidenza che studi controllati condotti sui bambini non hanno dimostrato l'efficacia della venlafaxina per l'indicazione “disturbo depressivo maggiore”.

Uso nei pazienti con compromissione epatica: è stato deciso di raccomandare l'individualizzazione, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, del dosaggio al fine di superare la variabilità della clearance tra i pazienti con compromissione epatica.

Uso nei pazienti con compromissione renale: è stato deciso che può essere auspicabile una individualizzazione del dosaggio e tale concetto è stato accolto nel testo destinato all'armonizzazione.

Sintomi di astinenza osservati in caso di sospensione della venlafaxina: in base al testo proposto per il riassunto delle caratteristiche del prodotto degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) / inibitori selettivi della ricaptazione della norepinefrina (SNRI) (paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8) riesaminato dal gruppo di lavoro per la farmacovigilanza, è stato deciso di integrare questo testo nel riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato.

Paragrafo 4.3 del riassunto delle caratteristiche del prodotto - Controindicazioni

Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di armonizzare il paragrafo 4.3, riguardo al quale devono essere esaminate le seguenti differenze tra i riassunti delle caratteristiche del prodotto:

- inibitori della monoammina ossidasi (MAOI);

- sicurezza cardiovascolare
- ipertensione non controllata.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio era del parere che tutti i MAOI vadano controindicati con la venlafaxina. Tuttavia il CHMP ha ritenuto che vadano controindicati solo i MAOI non selettivi e irreversibili e che un'avvertenza efficace nei paragrafi 4.4 e 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto dovrebbe essere sufficiente per i MAOI reversibili. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato modificato conformemente al giudizio del CHMP.

È stata fornita la relazione di un nuovo studio in cui si conclude che l'uso della venlafaxina non era associato ad un aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa rispetto agli SSRI fluoxetina e citalopram o desipramina nei pazienti con depressione o ansia. Per quanto riguarda la sicurezza cardiovascolare si è deciso che una controindicazione non fosse giustificata e che una nuova formulazione per il paragrafo 4.4 fosse sufficiente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio era del parere che una controindicazione per i pazienti con ipertensione non controllata non fosse giustificata. Considerate le esplicite avvertenze che raccomandano il controllo della pressione sanguigna per tutti i pazienti prima di iniziare la terapia che sono state incluse nel paragrafo 4.4, il CHMP ha deciso che una controindicazione per i pazienti con ipertensione non controllata non fosse giustificata.

Paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di armonizzare il paragrafo 4.4, il che richiedeva una valutazione delle seguenti differenze tra i riassunti delle caratteristiche del prodotto:

- il richiamo alle segnalazioni di aggressioni in relazione all'inizio e alla sospensione del trattamento;
- il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni, la cui inclusione nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto era stata raccomandata dal CHMP nel 2005 (decisione della Commissione del 19.8.2005);
- la sicurezza cardiovascolare (aumentato rischio di aritmia ventricolare e ipertensione non controllata).

Per quanto riguarda le segnalazioni di aggressioni, è stato deciso di inserire un testo indicante che possono aversi aggressioni da parte dei pazienti trattati con venlafaxina all'inizio del trattamento oppure nel caso di modifica della dose o di sospensione del trattamento.

È stata inoltre decisa e inserita nel paragrafo 4.4 un'avvertenza sull'uso di Efexor depot nel trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni.

Paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto - Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di armonizzare il paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, il che richiedeva una valutazione delle seguenti differenze tra i riassunti delle caratteristiche del prodotto:

- inibitori della monoammina ossidasi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio desiderava mantenere la controindicazione per tutti i MAOI, mentre il CHMP ha ritenuto che andassero controindicati solo i MAOI non selettivi irreversibili e che per i MAOI reversibili fosse sufficiente inserire un'avvertenza efficace nel paragrafo 4.5. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato modificato conformemente al giudizio del CHMP. Nel testo armonizzato del paragrafo 4.4 viene indicato che non devono essere somministrati contemporaneamente MAOI non selettivi, mentre i MAOI reversibili selettivi, come il moclobemide, non sono raccomandati in combinazione con la venlafaxina a causa del rischio di sindrome serotoninergica.

Paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto - Effetti indesiderati

Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di identificare le differenze tra gli eventi avversi elencati nei riassunti delle caratteristiche del prodotto approvati a livello nazionale e il CDS del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e di organizzare il paragrafo 4.8 in base alla classificazione sistemica organica MedDRA. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha portato a termine entrambe le valutazioni relative ai disordini urinari ed alla comparsa di emorragia gastrointestinale, ed ha deciso di aggiungere questi disturbi alla tabella delle reazioni avverse. Anche l'irrequietezza psicomotoria è stata aggiunta alla tabella delle reazioni avverse al farmaco. Dopo avere esaminato le informazioni disponibili, brividi, confusione, spersonalizzazione, mal di testa, irregolarità del ciclo mestruale, palpitazioni e pollakiuria sono state incluse nella tabella. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non era d'accordo sul testo deciso dal PhVWP/CMD(h) per il paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto su tutti gli antidepressivi, in quanto l'ideazione suicidaria non viene giudicata una reazione avversa nei pazienti adulti, ma ha comunque accettato di conformarsi all'etichettatura per classe farmacologica stabilita.

MOTIVI DELLA MODIFICA AI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Considerato che:

- lo scopo della procedura di deferimento era l'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, delle etichette, del foglio illustrativo;
- che i riassunti delle caratteristiche del prodotto, le etichette e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica condotta in seno al comitato;

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i cui riassunti delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III relativo a Efexor depot e denominazioni associate (cfr. allegato I).

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Efexor depot e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato.

Efexor depot e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato.

Efexor depot e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato.

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Completare con i dati nazionali]

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato.

[Completare con i dati nazionali]

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

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 generalizzata

La dose iniziale raccomandata di venlafaxina a rilascio prolungato è di 75 mg al giorno, 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.

Uso in 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.

Uso nei bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni

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.

Uso in 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.

Uso in 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 necessitano emodialisi ed in pazienti con grave insufficienza renale (VFG < 30 ml/min), la dose deve essere ridotta del 50%. A causa della variabilità 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 un 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). 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.

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 lentamente nel tratto digestivo. La porzione insolubile di questi sferoidi è eliminata e può essere ritrovata nelle feci.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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.

Uso in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni

Efexor depot 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

Con il trattamento con la venlafaxina, come con altri farmaci serotoninergici, può verificarsi la sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, in particolare con l'uso concomitante di altri farmaci che possono influenzare i sistemi di neurotrasmissione serotoninergica, quali gli inibitori delle MAO (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I sintomi della sindrome serotoninergica possono includere modifiche dello stato mentale (es.: agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (es.: tachicardia, pressione ematica labile, ipertermia), aberrazioni neuromuscolari (es.: iperreflessia, incoordinazione) e/o sintomi gastrointestinali (es.: nausea, vomito, diarrea).

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 aritmia cardiaca fatale sono stati riportati con l'uso di venlafaxina, specialmente in casi di overdose. La valutazione dei rischi e benefici deve essere considerata prima di prescrivere venlafaxina ai pazienti ad alto rischio di grave aritmia cardiaca.

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. Il rischio di sanguinamento della cute e delle mucose, inclusa l'emorragia gastrointestinale, 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.

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 una piccola proporzione di 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

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 e cefalea. 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).

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.

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.

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, soprattutto con l'uso concomitante di altri farmaci che possono modulare il sistema di neurotrasmissione serotoninergica (come i triptani, gli SSRI, gli SNRI, il litio, la sibutramina, il tramadol o l'erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*]), con medicinali che interferiscono con la metabolizzazione della serotonina (compresi gli I-MAO), o con precursori della serotonina (come i supplementi di triptofano).

Se il trattamento concomitante della venlafaxina con un 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).

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

E' stato dimostrato che la venlafaxina non aumenta la compromissione delle capacità mentali e motorie causata dall'etanolo. Comunque, si deve raccomandare ai pazienti di evitare il consumo di alcool durante l'assunzione di venlafaxina, come con tutti gli altri medicinali attivi sul SNC.

Effetti di altri medicinali sulla venlafaxina

Ketoconazolo (inibitore del CYP3A4)

Uno studio di farmacocinetica con il ketoconazolo in metabolizzatori forti (MI) e in metabolizzatori 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 influenzare 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 C_{max} 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 C_{max} dell'indinavir. L'indinavir non ha modificato la farmacocinetica della venlafaxina e della O-desmetilvenlafaxina. Il significato clinico di questa interazione non è noto.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sulla somministrazione di venlafaxina a donne in gravidanza.

Studi su animali hanno mostrato tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto. 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 presentarsi nei neonati se la venlafaxina è utilizzata fino alla nascita o fino a 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.

I seguenti sintomi possono essere osservati nei neonati se le madri hanno assunto un SSRI/SNRI verso il termine della gravidanza: irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente e difficoltà a succhiare o ad addormentarsi. 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 al seno

La venlafaxina e il suo metabolita attivo, la O-desmetilvenlafaxina, sono escrete nel latte materno. 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 Efexor depot, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino ed il beneficio della terapia con Efexor depot per la donna.

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

Le più comuni ($>1/10$) reazioni avverse riportate negli studi clinici sono state nausea, secchezza delle fauci, emicrania e sudorazione (inclusi sudori notturni).

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo classe sistemica d'organo e frequenza.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$), frequenza sconosciuta (non può essere stimata dai dati disponibili).

Sistema corporeo	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Frequenza sconosciuta
------------------	--------------	--------	------------	------	-----------------------

Sistema corporeo	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Frequenza sconosciuta
Ematologico/linfatico			Ecchimosi, Emorragia gastrointestinale		Sanguinamento delle mucose, Prolungamento del tempo di sanguinamento, Trombocitopenia, Discrasia ematica (comprese aganulocitosi, anemia aplastica, neutropenia e pancitopenia)
Metabolico/nutritivo		Aumento del colesterolo sierico, Perdita di peso	Aumento di peso		Anormalità dei test di funzionalità epatica, Iponatremia, Epatite, Sindrome da inadeguata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH), Aumento della prolattina
Nervoso	Secchezza delle fauci (10,0%), Eemicrania (30,3%)*	Sogni anormali, Diminuzione della libido, Capogiro, Aumento del tono muscolare (ipertonica), Insonnia, Nervosismo, Parestesia, Sedazione, Tremore, Confusione, Depersonalizzazione	Apatia, Allucinazioni, Mioclono, Agitazione, Compromissione della coordinazione e dell'equilibrio	Acatisia, Irrequietezza psicomotoria, Convulsioni, Reazione maniacale	Sindrome neurolettica maligna (SNM), Sindrome serotoninergica, Delirio, Reazioni extrapiramidali (comprese distonia e discinesia), Discinesia tardiva, Ideazione e comportamento suicidari **
Sensi speciali		Anomalie dell'accomodazione, Midriasi, Disturbi della visione	Senzazione del gusto alterata, Tinnito		Glaucoma ad angolo chiuso

Sistema corporeo	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Frequenza sconosciuta
Cardiovascolare		Ipertensione, Vasodilatazione (principalmente vampate/rossore), Palpitazioni	Ipotensione ortostatica, Sincope, Tachicardia		Ipotensione, Prolungamento dell'intervallo QT, Fibrillazione ventricolare, Tachicardia ventricolare (compresa torsade de pointes)
Respiratorio		Sbadigliamento			Eosinofilia polmonare
Digerente	Nausea (20,0%)	Diminuzione dell'appetito (anoressia), Stipsi, Vomito	Bruxismo, Diarrea		Pancreatite
Cute	Sudorazione (compresi sudori notturni) [12,2%]		Rash, Alopecia		Eritema multiforme, Necrolisi epidermica tossica, Sindrome di Stevens-Johnson, Prurito, Orticaria
Muscoloscheletrico					Rabdomiolisi
Urogenitale		Eiaculazione/orgasmo anormali (maschio), Anorgasmia, Disfunzione erettile (impotenza), Compromissione della minzione (principalmente esitazione), Alterazioni mestruali associate con aumentato sanguinamento o aumentato sanguinamento irregolare (menorragia, metrorragia), Pollachiuria	Orgasmo anormale (femmina), menorragia, Ritenzione urinaria		
Eventi generali		Astenia (affaticamento), Brividi	Reazione di fotosensibilità		Anafilassi

*In studi clinici a gruppi, l'incidenza dell'emicrania era del 30,3% con venlafaxina rispetto al 31,3% con placebo.

**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).

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, cefalea e sindrome influenzale. Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti; 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 (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Pazienti pediatrici

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.

4.9 Sovradosaggio

Nell'esperienza post-marketing il sovradosaggio di venlafaxina è stato riportato prevalentemente in associazione a alcool e/o altri medicinali. 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), tachicardia ventricolare, bradicardia, ipotensione, vertigini e morte.

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. Al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio, si deve prescrivere la quantità minima di medicinale che consenta una buona gestione del paziente.

Trattamento raccomandato

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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antidepressivi - Codice ATC: N06AX16.

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, H_1 -istaminergici o α_1 -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.

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, due volte al giorno) al loro ultimo episodio depressivo.

Disturbo d'ansia generalizzata

L'efficacia della venlafaxina in capsule a rilascio prolungato per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzata (Generalised Anxiety Disorder, GAD) è stata dimostrata in due studi clinici di 8 settimane placebo-controllati, a dose fissa (da 75 a 225 mg/die), uno studio di 6 mesi, placebo-controllato, a dose fissa (da 75 a 225 mg/die), e uno studio di 6 mesi placebo-controllato, a dose variabile (37,5, 75 e 150 mg/die), con pazienti adulti.

Sebbene anche per la dose da 37,5 mg/die è stata provata la superiorità rispetto al placebo, tale dose non è risultata altrettanto efficace rispetto alle dosi più alte.

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).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La venlafaxina è ampiamente metabolizzata principalmente nel suo metabolita attivo O-desmetilvenlafaxina (ODV). Le emivite plasmatiche medie $\pm$ 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 $4,4 \pm 1,6$ L/kg dopo somministrazione endovenosa.

Metabolismo

La venlafaxina subisce una significativa metabolizzazione epatica. Studi *in vitro* ed *in vivo* indicano che la 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.

Escrezione

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 $\pm$ DS delle clearance plasmatiche allo stato stazionario della venlafaxina e dell'ODV sono rispettivamente $1,3 \pm 0,6$ L/h/kg e $0,4 \pm 0,2$ 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.

Pazienti con 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).

Pazienti con insufficienza renale

In pazienti con insufficienza renale (VFG = a 10 a 70 mL/min) le emivite della venlafaxina e dell'ODV si sono allungate di circa il 50%. La clearance della venlafaxina si è ridotta del 24%, mentre la clearance dell'ODV non ha subito cambiamenti. 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 per questi pazienti (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

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

[Completare con i dati nazionali]

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

{GG/MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

ASTUCCIO/BOTTIGLIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Efexor depot e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Venlafaxina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide a rilascio prolungato

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

[Completare con i dati nazionali]

10. SPECIALI PRECAUZIONI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

ASTUCCIO/BOTTIGLIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Efexor depot e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Venlafaxina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide a rilascio prolungato

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

[Completare con i dati nazionali]

10. SPECIALI PRECAUZIONI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

ASTUCCIO/BOTTIGLIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Efexor depot e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Venlafaxina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide a rilascio prolungato

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

[Completare con i dati nazionali]

10. SPECIALI PRECAUZIONI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Efexor depot e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Venlafaxina

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome}

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Efexor depot e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Venlafaxina

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome}

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Efexor depot e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Venlafaxina

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome}

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Efexor depot 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Efexor depot 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Efexor depot 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Venlafaxina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Efexor depot e a che cosa serve
2. Prima di prendere Efexor depot
3. Come prendere Efexor depot
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Efexor depot
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È EFEXOR DEPOT E A CHE COSA SERVE

Efexor depot è un antidepressivo appartenente ad un gruppo di medicinali chiamati inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI). Questo gruppo di medicinali è utilizzato per il trattamento della depressione e di altre condizioni, come i disturbi ansiosi. Si ritiene che le persone che sono depresse e/o ansiose abbiano livelli più bassi di serotonina e noradrenalina nel cervello. Non si conosce pienamente il modo in cui gli antidepressivi agiscono, tuttavia essi possono essere d'aiuto innalzando i livelli di serotonina e noradrenalina nel cervello.

Efexor depot è un trattamento per adulti affetti da depressione. Efexor depot è anche un trattamento per adulti con i seguenti disturbi ansiosi: disturbo d'ansia generalizzata, disturbo d'ansia sociale (paura di o tendenza ad evitare situazioni sociali) e disturbo da panico (attacchi di panico). Un appropriato trattamento della depressione o dei disturbi ansiosi è importante per aiutarla a stare meglio. Se non trattata, la sua condizione può non risolversi e può diventare più grave e più difficile da trattare.

2. PRIMA DI PRENDERE EFEXOR DEPOT

Non prenda Efexor depot

- se è allergico (ipersensibile) alla venlafaxina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Efexor depot.
- se sta assumendo contemporaneamente o ha assunto in qualsiasi momento nell'arco degli ultimi 14 giorni, uno qualsiasi tra i medicinali conosciuti come inibitori irreversibili delle monoamminossidasi (I-MAO), utilizzati per il trattamento della depressione o del morbo di Parkinson. L'assunzione di un I-MAO irreversibile insieme ad altri medicinali, incluso Efexor depot, può comportare effetti indesiderati gravi o anche pericolosi per la vita. Inoltre, deve attendere almeno 7 giorni dopo la sospensione del trattamento con Efexor depot prima di prendere un qualsiasi I-MAO irreversibile (consulti anche i paragrafi "Sindrome serotoninergica" e "Assunzione di Efexor con altri medicinali").

Faccia particolare attenzione con Efexor depot

- Se utilizza altri medicinali che, assunti contemporaneamente ad Efexor depot possono far aumentare il rischio di sviluppare sindrome serotoninergica (consulti il paragrafo “Assunzione di Efexor con altri medicinali”).
- Se ha problemi agli occhi, come alcuni tipi di glaucoma (aumento della pressione all’interno dell’occhio)
- Se ha precedenti di pressione del sangue elevata
- Se ha precedenti di problemi cardiaci
- Se ha precedenti di convulsioni
- Se ha precedenti di livelli bassi di sodio nel suo sangue (iponatriemia)
- Se ha una tendenza a sviluppare lividi o una tendenza a sanguinare facilmente (precedenti di disturbi di sanguinamento), o se sta usando altri medicinali che possono far aumentare il rischio di sanguinamento.
- Se i livelli del suo colesterolo aumentano
- Se ha precedenti o qualcuno nella sua famiglia ha sofferto di mania o disturbo bipolare (sensazione di sovraeccitazione o di euforia)
- Se ha precedenti di comportamento aggressivo.

Efexor depot può causare una sensazione di irrequietezza o di incapacità a rimanere seduti o fermi. Se presenta questi sintomi, deve riferirlo al medico.

Se lei riporta una qualsiasi di queste condizioni, parli con il medico prima di utilizzare Efexor depot.

Pensieri suicidari e peggioramento della sua depressione o disturbo ansioso

Se è depresso e/o soffre di disturbi ansiosi, talvolta può elaborare pensieri di farsi del male o uccidersi. Questi possono aumentare quando inizia per la prima volta ad usare antidepressivi, poiché occorre del tempo prima che tutti i medicinali come questi inizino a fare effetto, generalmente circa due settimane ma qualche volta di più.

È più probabile che abbia questi pensieri:

- Se ha avuto in precedenza pensieri di suicidarsi o di farsi del male.
- Se è giovane. Informazioni ottenute da studi clinici hanno mostrato un aumentato rischio di comportamento suicidario nei giovani (con meno di 25 anni) con disturbi psichiatrici, che erano stati trattati con un antidepressivo.

Se ha pensieri di farsi del male o suicidarsi in qualsiasi momento, contatti il medico o si rechi immediatamente in ospedale.

Può esserle d’aiuto dire ad un parente o ad un amico a lei vicino che lei è depresso o che soffre di un disturbo ansioso, e chiedergli di leggere questo foglio illustrativo. Potrebbe chiedergli di dirle se pensano che la sua depressione o il suo stato d’ansia sta peggiorando, o se è preoccupato a causa di cambiamenti del suo comportamento.

Secchezza del cavo orale

Nel 10% dei pazienti trattati con venlafaxina si riporta secchezza del cavo orale. Ciò può far aumentare il rischio di carie. Deve pertanto prestare particolare attenzione alla sua igiene orale.

Uso nei bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni

Normalmente Efexor depot non deve essere utilizzato per bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni. Inoltre, deve sapere che pazienti al di sotto dei 18 anni hanno un rischio maggiore di effetti indesiderati, come tentativo di suicidio, pensieri suicidari ed ostilità (principalmente aggressività, comportamento oppositivo e rabbia) quando assumono questa categoria di medicinali. Nonostante questo, il medico può prescrivere Efexor depot per pazienti di età inferiore ai 18 anni, perché ritiene

che ciò sia nel loro miglior interesse. Se il medico ha prescritto Efexor depot per un paziente con meno di 18 anni, e lei vuole discuterne, ne parli con il medico. Deve informare il medico se si manifesta o peggiora uno qualsiasi dei sintomi elencati quando un paziente con meno di 18 anni sta prendendo Efexor depot. Inoltre, non sono stati dimostrati gli effetti di sicurezza a lungo termine di Efexor depot sulla crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale in questa fascia d'età.

Assunzione di Efexor con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Il medico deciderà se può usare Efexor depot con altri medicinali.

Non inizi o interrompa un trattamento con altri medicinali, inclusi i medicinali senza prescrizione medica, i preparati a base di piante medicinali, prima di aver chiesto al proprio medico o farmacista.

- Inibitori delle monoamminossidasi (I-MAO: consulti il paragrafo “Prima di prendere Efexor depot”)
- Sindrome serotoninergica:
la sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente rischiosa per la vita (consulti il paragrafo “Possibili effetti indesiderati”) può verificarsi con un trattamento con venlafaxina, soprattutto quando assunta con altri medicinali. Esempi di questi medicinali includono:
 - Triptani (utilizzati per l'emicrania)
 - Medicinali per il trattamento della depressione, per esempio SNRI, SSRI, i triciclici, o i medicinali contenenti litio
 - Medicinali contenenti linezolid, un antibiotico (utilizzato per il trattamento di infezioni)
 - Medicinali contenenti moclobemide, un I-MAO reversibile (utilizzato per il trattamento della depressione)
 - Medicinali contenenti sibutramina (utilizzato per la perdita di peso)
 - Medicinali contenenti tramadol (un antidolorifico)
 - Preparati a base di erba di San Giovanni (chiamata anche *Hypericum Perforatum*, un rimedio a base di una pianta medicinale usato per trattare la depressione lieve)
 - Prodotti contenenti triptofano (utilizzato per disturbi come quelli del sonno e la depressione)

Segni e sintomi della sindrome serotoninergica possono includere una combinazione di: irrequietezza, allucinazioni, perdita di coordinazione, battito cardiaco accelerato, aumento della temperatura corporea, sbalzi rapidi della pressione del sangue, riflessi iperattivi, diarrea, coma, nausea, vomito. Se pensa di avere la sindrome serotoninergica, cerchi immediatamente assistenza medica.

Anche i medicinali riportati di seguito possono interferire con Efexor depot e devono essere utilizzati con cautela. È particolarmente importante che lei riferisca al proprio medico o farmacista se sta utilizzando medicinali che contengono:

- ketoconazolo (un medicinale antifungino)
- cimetidina (per la pirosi/bruciori retrosternali)
- aloperidolo o risperidone (per il trattamento di disturbi psichiatrici)
- metoprololo (un beta-bloccante per il trattamento della pressione del sangue elevata e i problemi cardiaci)

Assunzione di Efexor depot con cibi e bevande

Deve assumere Efexor depot con del cibo (consulti il paragrafo “Come prendere Efexor”).

Non deve assumere alcool mentre sta assumendo Efexor depot.

Gravidanza e allattamento

Riferisca al medico se scopre di essere in stato di gravidanza, o se sta provando a iniziare una gravidanza. Deve utilizzare Efexor depot solo dopo aver discusso con il medico i potenziali benefici e i rischi potenziali per il feto.

Se sta usando Efexor depot durante la gravidanza, ne informi l'ostetrica e/o il medico poiché il suo bambino potrebbe presentare alcuni sintomi alla nascita. Questi sintomi generalmente insorgono durante le prime 24 ore dalla nascita del bambino. Essi includono difficoltà di alimentazione e di respirazione. Se il suo bambino manifesta questi sintomi alla nascita e ne è preoccupata, contatti il medico e/o l'ostetrica che sapranno assisterla.

Efexor depot è escreto nel latte materno. Esiste un rischio di un effetto sul bambino. Pertanto, deve discuterne con il medico, che deciderà se deve interrompere l'allattamento al seno o la terapia con Efexor depot.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi e non usi strumenti o macchinari finché non capisce quali effetti Efexor depot ha su di lei.

3. COME PRENDERE EFEXOR

Prenda sempre Efexor depot seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

La dose abituale di inizio raccomandata per il trattamento della depressione, del disturbo d'ansia generalizzata e del disturbo d'ansia sociale è di 75 mg al giorno. Il medico può aumentare la dose gradualmente e, se necessario, fino anche a una dose massima di 375 mg al giorno per la depressione. Se è in trattamento per il disturbo da panico, il medico inizierà con una dose inferiore (37,5 mg) e successivamente aumenterà la dose gradualmente. La dose massima per il disturbo d'ansia generalizzata, il disturbo d'ansia sociale e il disturbo da panico è di 225 mg al giorno.

Prenda Efexor depot circa alla stessa ora ogni giorno, al mattino o alla sera. Le capsule devono essere ingoiate intere con un liquido e non devono essere aperte, rotte, masticate né sciolte.

Deve prendere Efexor depot con del cibo.

Se ha problemi al fegato o ai reni, ne parli con il medico, poiché può rendersi necessario un adattamento della dose di Efexor depot.

Non interrompa il trattamento con Efexor depot senza aver consultato il medico (consulti il paragrafo "Se interrompe il trattamento con Efexor depot").

Se prende più Efexor depot di quanto deve

Contatti immediatamente il medico o il farmacista se assume più della quantità di Efexor depot che le è stata prescritta dal medico.

I sintomi di un possibile sovradosaggio possono comprendere battito cardiaco rapido, alterazioni dello stato di coscienza (variabili dalla sonnolenza al coma), visione offuscata, convulsioni e vomito.

Se dimentica di prendere Efexor depot

Se dimentica di prendere una dose, la assuma appena se ne ricorda. Tuttavia, se deve assumere la prossima dose quando si accorge della dose dimenticata, salti la dose dimenticata e prenda una sola dose come fa solitamente. Non assuma in un'unica giornata più della quantità di Efexor depot giornaliera che le è stata prescritta.

Se interrompe il trattamento con Efexor depot

Non interrompa il trattamento né riduca la dose senza il parere del medico anche se si sente meglio. Se il medico ritiene che lei non ha più bisogno di Efexor depot, può chiederle di ridurre la dose gradualmente prima di interrompere completamente il trattamento. È noto che si verificano effetti indesiderati quando i pazienti interrompono il trattamento con Efexor depot, soprattutto quando Efexor depot è sospeso bruscamente o quando si riduce la dose troppo velocemente. Alcuni pazienti possono riportare dei sintomi come stanchezza, capogiro, sensazione di leggerezza della testa, cefalea, insonnia, incubi, secchezza del cavo orale, perdita di appetito, nausea, diarrea, nervosismo, agitazione, confusione, tinnito (ronzio nelle orecchie), formicolio o raramente sensazioni di shock elettrico, debolezza, sudorazione, convulsioni o sintomi simil-influenzali.

Il medico le illustrerà come deve interrompere gradualmente il trattamento con Efexor depot. Se riporta qualsiasi di questi o altri sintomi che le provochino fastidio, si rivolga al medico per un parere ulteriore.

Se ha qualsiasi ulteriore dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Efexor depot può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Non si preoccupi se nota dei piccoli granuli o sfere bianche nelle sue feci dopo aver assunto Efexor depot. All'interno delle capsule di Efexor depot sono contenuti degli sferoidi o delle piccole sfere bianche che contengono il principio attivo venlafaxina. Tali sferoidi sono rilasciati dalla capsula nel tratto gastrointestinale. Poiché gli sferoidi attraversano l'intera lunghezza del suo tratto gastrointestinale, la venlafaxina è rilasciata lentamente. Il rivestimento dello sferoide resta indissolto ed è eliminato attraverso le feci. Pertanto, anche se nota la presenza di sferoidi nelle feci, la dose di venlafaxina è stata assorbita.

Reazioni allergiche

Se si verifica uno qualsiasi degli effetti di seguito riportati, non prenda altro Efexor depot. Si rivolga immediatamente al medico, o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

- Oppressione toracica, respiro sibilante, difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore di volto, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, capogiro, sensazione di pulsazione, improvviso arrossamento della pelle e/o sensazione di calore.
- Rash intenso, prurito, o orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o pallida che spesso danno prurito).

Effetti indesiderati gravi

Se nota la comparsa di uno qualsiasi dei sintomi elencati di seguito, può avere bisogno di cure mediche urgenti:

- Problemi al cuore, come battito cardiaco rapido o irregolare, pressione del sangue aumentata.
- Problemi agli occhi, come visione offuscata, pupille dilatate
- Problemi di natura nervosa, come capogiro, formicolio, disordini del movimento, convulsioni.
- Problemi psichiatrici, come iperattività ed euforia
- Sindrome da astinenza (consulti il paragrafo "Come prendere Efexor, Se interrompe il trattamento con Efexor depot").

Elenco completo degli effetti indesiderati

La frequenza (probabilità che si verifichino) degli effetti indesiderati è classificata come di seguito:

Molto comune	Si verifica in più di 1 paziente su 10
Comune	Si verifica in 1–10 pazienti su 100
Non comune	Si verifica in 1–10 pazienti su 1000
Raro	Si verifica 1–10 pazienti su 10000
Frequenza non nota	Frequenza non definibile dai dati disponibili

- **Disturbi del sangue**

Non comune: lividi; feci di colore nero catrame o sangue nelle feci, che possono essere segno di sanguinamento interno.

Frequenza sconosciuta: numero ridotto di piastrine nel sangue, che comporta un aumentato rischio di lividi o sanguinamento; feci di colore nero catrame, che possono essere indizio di sanguinamento interno; disordini ematici che possono portare ad un aumentato rischio di infezione.

- **Metabolismo/nutrizione**

Comune: perdita di peso; aumento del colesterolo

Non comune: aumento di peso

Frequenza sconosciuta: lievi cambiamenti dei livelli ematici di enzimi epatici; diminuzione dei livelli ematici di sodio; prurito, pelle o occhi gialli, urina scura, o sintomi simil-influenzali, che sono segni di infiammazione del fegato (epatite); confusione, eccessiva assunzione di acqua (conosciuto come SIADH); produzione anormale di latte al seno.

- **Disturbi del sistema nervoso**

Molto comune: secchezza delle fauci, cefalea

Comune: sogni anormali; diminuzione della libido; capogiro; aumento del tono muscolare; insonnia; nervosismo; formicolio; sedazione; tremore; confusione; sensazione di distacco da se stessi e dalla realtà

Non comune: assenza di sensazioni o emozioni; allucinazioni; movimento involontario dei muscoli; agitazione; compromissione della coordinazione e dell'equilibrio

Raro: sensazione di irrequietezza o incapacità a rimanere seduti o fermi; convulsioni; sensazione di ipereccitazione o euforia

Frequenza sconosciuta: febbre alta con rigidità muscolare, confusione o agitazione, e sudorazione, o se riporta movimenti spasmodici dei muscoli che non riesce a controllare, ciò può essere indice di una condizione grave conosciuta come sindrome neurolettica maligna; sensazione di euforia, sonnolenza, movimento continuo e rapido degli occhi, movimenti impacciati, irrequietezza, sensazione di ebbrezza, sudorazione o rigidità muscolare, che sono indizio di sindrome serotoninergica; disorientamento e confusione spesso accompagnati da allucinazioni (delirio); rigidità, spasmi e movimenti involontari dei muscoli; pensieri di autolesionismo o suicidio.

- **Disturbi della vista e dell'udito**

Comune: visione offuscata

Non comune: sensazione di alterazione del gusto; ronzio nelle orecchie (tinnito)

Frequenza sconosciuta: intenso dolore agli occhi e visione diminuita o offuscata

- **Disturbi cardiaci o circolatori**

Comune: aumento della pressione ematica; vampate; palpitazioni

Non comune: sensazione di capogiro (specialmente quando ci si alza troppo velocemente), svenimento, battito cardiaco accelerato

Frequenza sconosciuta: abbassamento della pressione ematica; battito cardiaco anormale, rapido o irregolare, che può portare allo svenimento.

- **Disturbi respiratori**

Comune: sbadigli

Frequenza sconosciuta: tosse, respiro sibilante, respiro corto e temperatura alta, che sono sintomi di infiammazione dei polmoni associata con un aumento di globuli bianchi (eosinofilia polmonare)

- **Disturbi della digestione**

Molto comune: nausea

Comune: diminuzione dell'appetito; stipsi; vomito

Non comune: bruxismo (digrignamento dei denti); diarrea

Frequenza sconosciuta: intenso dolore addominale o alla schiena (che può indicare un problema grave all'intestino, al fegato o al pancreas)

- **Disturbi della pelle**

Molto comune: sudorazione (compresa sudorazione notturna)

Non comune: rash; perdita anormale di capelli

Frequenza sconosciuta: rash cutaneo, che può comportare gravi vescicolazioni ed esfoliazione della pelle; prurito; rash lieve

- **Disturbi muscolari**

Frequenza sconosciuta: dolore, tenerezza o debolezza muscolare inspiegabile (rabbdomiolisi)

- **Disturbi del sistema urinario**

Comune: difficoltà ad emettere l'urina; aumento delle frequenza di urinazione

Non comune: incapacità ad emettere l'urina

- **Disturbi sessuali e della riproduzione**

Comune: eiaculazione/orgasmo anormali (maschi); assenza di orgasmo, disfunzione erettile (impotenza); irregolarità mestruali come sanguinamento aumentato o aumento dell'irregolarità di sanguinamento

Non comune: orgasmo anormale (femmine)

- **Generali**

Comune: debolezza (astenia); brividi

Non comune: sensibilità alla luce solare

Frequenza sconosciuta: gonfiore del volto o della lingua, respiro corto o difficoltà a respirare, spesso con rash cutaneo (ciò può essere una reazione allergica grave)

Talvolta Efexor depot causa effetti indesiderati di cui può non essere consapevole, come aumenti della pressione ematica o battito cardiaco anormale; lievi cambiamenti nei livelli ematici di enzimi epatici, sodio o colesterolo. Più raramente, Efexor depot può ridurre la funzionalità delle piastrine nel suo sangue, comportando un aumentato rischio di lividi e sanguinamento. Pertanto, il medico può voler fare controlli del suo sangue occasionalmente, in particolare se sta assumendo Efexor depot da molto tempo.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE EFEXOR

Tenere Efexor depot fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Efexor depot dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone.

[Completare con i dati nazionali]

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Efexor depot

Il principio attivo è la venlafaxina.

[Completare con i dati nazionali]

Descrizione dell'aspetto di Efexor depot e contenuto della confezione

[Completare con i dati nazionali]

Capsule rigide a rilascio prolungato

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dell'EEA con i nomi seguenti:

Austria	Efectin ER 37,5 mg - Kapseln Efectin ER 75 mg - Kapseln Efectin ER 150 mg - Kapseln
Belgio, Lussemburgo	Efexor-Exel 37,5 Efexor-Exel 75 Efexor-Exel 150
Belgio	Venlax 37,5 mg Venlax 75 mg Venlax 150 mg
Bulgaria	Efectin ER 75 mg Efectin ER 150 mg
Repubblica Ceca, Romania	Efectin ER 37,5 mg Efectin ER 75 mg Efectin ER 150 mg
Cipro, Grecia, Estonia, Lituania, Portogallo	Efexor XR
Lituania	Efexor XR Efexor XR 75 Efexor XR 150
Danimarca, Finlandia, Islanda, Norvegia, Svezia	Efexor Depot
Francia	Effexor L.P. Venlafaxine Wyeth LP
Germania	Trevilor retard 37,5 mg Trevilor retard 75 mg Trevilor retard 150 mg
Irlanda, Malta, Regno Unito	Efexor XL
Olanda	Efexor XR 37,5 Efexor XR 75

	Efexor XR 150
Italia	Efexor Faxine
Polonia	Efectin ER 37,5 Efectin ER 75 Efectin ER 150
Repubblica Slovacca	Efectin ER 37,5 mg caps plg Efectin ER 75 mg caps plg Efectin ER 150 mg caps plg
Slovenia	Efectin ER 37,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem Efectin ER 75 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem Efectin ER 150 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Spagna	Vandral Retard 75 mg cápsulas de liberación prologada Vandral Retard 150 mg cápsulas de liberación prologada

*[È possibile che non tutti i prodotti e i dosaggi elencati siano disponibili in commercio]

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]