

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dobupal Retard 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada.

Dobupal Retard 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Dobupal Retard 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada:

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 84,85 mg de venlafaxina hidrocloreuro, equivalentes a 75 mg de venlafaxina base.

Dobupal Retard 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada:

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 169,7 mg de venlafaxina hidrocloreuro, equivalentes a 150 mg de venlafaxina base.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada

Son cápsulas de gelatina dura que contienen esferoides blancos o blanquecinos de aproximadamente 1 mm de diámetro.

Las cápsulas de Dobupal Retard 75 mg son de cuerpo y tapa de color melocotón, opácos, sin impresión.

Las cápsulas de Dobupal Retard 150 mg son de cuerpo y tapa alargados de color naranja oscuro, opácos, con impresión blanca.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de episodios depresivos mayores.

Para la prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores.

Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

Tratamiento del trastorno de ansiedad social.

Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Episodios depresivos mayores

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse de incrementos de la dosis hasta una dosis máxima de 375 mg/día. Los incrementos en la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a una gravedad de los síntomas, pueden realizarse aumentos de la dosis a intervalos más frecuentes, no inferiores a 4 días.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Debe mantenerse la dosis efectiva menor.

Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores (EDM). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada en la prevención de la recurrencia de EDM es la misma que la usada durante el episodio actual.

Debe continuarse con la medicación antidepresiva durante al menos seis meses tras la remisión.

#### Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos de dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Debe mantenerse la dosis efectiva menor.

Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso.

#### Trastorno de ansiedad social

La dosis recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. No hay evidencias de que las dosis superiores proporcionen ningún beneficio adicional.

Sin embargo, en pacientes individuales que no responden a 75 mg/día, puede considerarse una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos de dosificación se pueden hacer en los intervalos de 2 semanas o más. Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Debe mantenerse la dosis efectiva menor.

Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso.

#### Trastorno de pánico

Se recomienda usar una dosis de 37,5 mg/día de venlafaxina de liberación prolongada durante 7 días. Entonces debe aumentarse la dosificación hasta 75 mg/día. Los pacientes que no respondan a la dosis de 75 mg/día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos en la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Debe mantenerse la dosis efectiva menor.

Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso.

#### Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina basándose únicamente en la edad del paciente. Sin embargo, debe tenerse precaución al tratar a personas ancianas (por ejemplo, debido a la posibilidad de alteraciones renales, al potencial de cambio en la sensibilidad y la afinidad de los

neurotransmisores que se producen con el envejecimiento). Siempre debe usarse la menor dosis efectiva y los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente cuando se requiere un aumento de la dosis.

### Población pediátrica

No se recomienda venlafaxina para su uso en niños y adolescentes

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 4.8).

No se ha establecido la eficacia y la seguridad de venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

### Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, en general debe considerarse una reducción de la dosis del 50%. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, puede ser deseable la individualización de la dosificación.

Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución y debe considerarse una reducción de la dosis en más del 50%. Debe compararse el posible beneficio con el riesgo en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

### Pacientes con insuficiencia renal

Aunque no es necesario un cambio en la dosificación para los pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) de entre 30 – 70 ml/minuto, se aconseja precaución. La dosis diaria total de venlafaxina debe reducirse en un 50% en pacientes en hemodiálisis y para los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min). Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, sería deseable una individualización de la dosificación.

### Síntomas de retirada observados con la interrupción de venlafaxina

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se suspende el tratamiento con venlafaxina, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de al menos una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de que aparezcan reacciones de retirada (ver sección 4.4 y 4.8). Sin embargo, el tiempo requerido para la reducción gradual de la dosis y la cantidad de reducción de la dosis pueden depender de la dosis, la duración del tratamiento y el paciente individual. En algunos pacientes, la interrupción puede que tenga que producirse muy gradualmente durante meses o más. Si se producen síntomas que el paciente no puede tolerar después de una disminución de dosis o durante la retirada del tratamiento, debe valorarse la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de forma más gradual.

### Forma de administración

Para uso oral.

Se recomienda tomar las cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina con comida, aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas se deben tragar enteras con algo de líquido, sin romper, aplastar, masticar o disolver.

Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina a la dosis diaria equivalente más cercana. Por ejemplo, los comprimidos de 37,5 mg de liberación inmediata, tomados dos veces al día, pueden ser cambiados por

cápsulas de 75 mg de liberación prolongada una vez al día. Pueden ser necesarios ajustes individuales de la dosis.

Las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada contienen esferoides, que liberan lentamente el principio activo en el tracto digestivo. La porción insoluble de estos esferoides se elimina y puede verse en las heces.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Está contraindicado el tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) irreversibles, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con síntomas como agitación, temblores e hipertermia. La venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras interrumpir un tratamiento con un IMAO irreversible.

La venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible (ver secciones 4.4 y 4.5).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que dicha mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados durante ese periodo hasta que se produzca tal mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar cuando comienza a mejorar el cuadro clínico.

Otros estados psiquiátricos para los que se prescribe venlafaxina también pueden asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos estados pueden ser comórbidos con el trastorno depresivo mayor. Por tanto, deben observarse las mismas precauciones adoptadas cuando se tratan pacientes con trastorno depresivo mayor al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previa al inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intento de suicidio, por lo que deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes de menos de 25 años de edad.

La estrecha supervisión de los pacientes, y en particular de aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia farmacológica especialmente en el inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitorizar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

#### Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, puede producirse síndrome serotoninérgico, un estado potencialmente mortal, con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos (incluidos triptanes, ISRS, ISRN, anfetaminas, litio, sibutramina, Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes que

afectan el metabolismo de la serotonina como los IMAO (por ejemplo, azul de metileno), con precursores de la serotonina (tales como aportes complementarios de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos (ver secciones 4.3 y 4.5).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, tensión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome serotoninérgico en su forma más grave, puede parecerse al SNM, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con una posible variación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental.

Si está clínicamente justificado el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que puedan afectar al sistema serotoninérgico y/o a los sistemas neurotransmisores dopaminérgicos, se aconseja la observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores serotoninérgicos (tales como suplementos de triptófano).

### Glaucoma de ángulo estrecho

Puede producirse midriasis en asociación con venlafaxina, se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma agudo de ángulo cerrado).

### Presión arterial

Se han notificado frecuentemente aumentos de la presión arterial con venlafaxina relacionados con la dosis. En algunos casos, durante el periodo post-comercialización, se ha notificado presión arterial gravemente elevada que requirió tratamiento inmediato. Debe examinarse cuidadosamente a todos los pacientes para detectar presión arterial elevada e hipertensión preexistente antes de iniciar el tratamiento. Debe controlarse periódicamente la presión arterial tras el inicio del tratamiento y tras aumentos de la dosis. Debe tenerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo aquellos con la función cardíaca alterada.

### Frecuencia cardíaca

Pueden producirse aumentos en la frecuencia cardíaca, particularmente con dosis elevadas. Debe tenerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca.

### Cardiopatía y riesgo de arritmia

No se ha evaluado el uso de venlafaxina en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por ello, se deberá usar con precaución en estos pacientes.

En la experiencia tras la comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc, *Torsade de Pointes* (TdP), taquicardia ventricular, y arritmias cardíacas mortales con el uso de venlafaxina, especialmente con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para padecer prolongación del intervalo QTc/TdP. Debe considerarse la relación riesgo-beneficio antes de prescribir venlafaxina a pacientes con riesgo elevado de arritmia cardíaca grave o prolongación QTc (ver sección 5.1).

### Convulsiones

Pueden aparecer convulsiones en el tratamiento con venlafaxina. Al igual que con todos los agentes antidepresivos deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y deben

vigilarse estrechamente los pacientes correspondientes. Debe interrumpirse el tratamiento si cualquier paciente desarrolla crisis.

### Hiponatremia

Durante el tratamiento con venlafaxina, pueden aparecer casos de hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Esto se ha notificado con más frecuencia en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Los pacientes de edad avanzada, pacientes tratados con diuréticos y pacientes que tienen depleción de volumen por otra causa pueden tener un mayor riesgo de experimentar este acontecimiento.

### Sangrado anormal

Los medicamentos que inhiben la captación de serotonina pueden conducir a una reducción de la función plaquetaria. Acontecimientos hemorrágicos relacionados con el uso de ISRSs y ISRNs abarcan desde equimosis, hematomas, epistaxis, y petequias hasta hemorragias gastrointestinales amenazantes para la vida. Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver secciones 4.6, 4.8). El riesgo de hemorragia, puede aumentar en pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, venlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con predisposición a hemorragias, incluyendo los pacientes que están tomando anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.

### Colesterol sérico

Se registraron aumentos clínicamente relevantes del colesterol sérico en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y en el 0,0% de los pacientes tratados con placebo durante al menos 3 meses en ensayos clínicos controlados por placebo. Deben considerarse mediciones de los niveles del colesterol sérico durante el tratamiento a largo plazo.

### Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con venlafaxina en combinación con agentes para perder peso, incluyendo fentermina. No se recomienda la administración conjunta de venlafaxina y agentes para la pérdida de peso. Venlafaxina no está indicada para la pérdida de peso sola o en combinación con otros productos.

### Manía/hipomanía

Puede producirse manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido agentes antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros agentes antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes o antecedentes familiares de trastorno bipolar.

### Agresividad

Puede producirse agresividad en algunos pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto se ha notificado al inicio, cambios de dosis e interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de agresión.



### Interrupción del tratamiento

Se pueden producir efectos de interrupción con los antidepresivos, y algunas veces estos efectos pueden ser prolongados y graves. Se han observado suicidios/pensamientos suicidas y agresividad en pacientes durante los cambios en la pauta posológica de venlafaxina, incluida la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, los pacientes deben ser estrechamente vigilados cuando se reduce la dosis o durante la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4). Los síntomas de retirada, cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, particularmente si la interrupción es brusca (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento (durante la disminución progresiva de la dosis y tras la disminución progresiva de la dosis) se presentaron en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaban placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores, que incluyan la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Las reacciones comunicadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, alteración visual e hipertensión. Generalmente, estos síntomas son de leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad grave. Normalmente se producen en los primeros días de interrupción del tratamiento, pero, en muy raras ocasiones se han comunicado casos de tales síntomas en pacientes que habían olvidado inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2 – 3 meses o más). Por tanto, se aconseja que cuando se interrumpa el tratamiento con venlafaxina, se disminuya gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o meses, según las necesidades del paciente (ver sección 4.2). En algunos pacientes, la interrupción puede llevar meses o más.

### Acatisia/agitación psicomotora

El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una intranquilidad subjetivamente desagradable o angustiada y la necesidad de estar en movimiento, frecuentemente acompañada de dificultad para sentarse o permanecer en reposo. Es más probable que se produzca en las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, puede ser perjudicial el aumento de la dosis.

### Sequedad bucal

Se ha notificado en el 10% de pacientes tratados con venlafaxina sequedad bucal. Ya que esto puede incrementar el riesgo de caries, se debe aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la higiene bucal.

### Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS o venlafaxina puede alterar el control de glucemia. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina y/ o del antidiabético oral.

### Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

### Interacciones con pruebas de laboratorio

Se han notificado falsos positivos en los inmunoensayos de orina para fenclidina (PCP) y anfetaminas en pacientes que estaban tomando venlafaxina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas realizadas. Se pueden esperar falsos positivos en las pruebas durante varios días después de haber discontinuado el tratamiento con venlafaxina. Las pruebas confirmatorias como la cromatografía de gases o la espectrometría de masas podrán distinguir venlafaxina de PCP y anfetamina.

### Contenido en sodio

Dobupal Retard 150 mg contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### Población pediátrica

Dobupal Retard no deberá utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, carecemos de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, el desarrollo madurativo, cognitivo y conductual.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

#### *IMAOs irreversibles no selectivos.*

Venlafaxina no debe usarse en combinación con IMAOs irreversibles no selectivos. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción de tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### *Inhibidor de la MAO-A selectivo, reversible (moclobemida)*

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, no se recomienda la combinación de venlafaxina con un IMAO reversible y selectivo, tal como moclobemida. Tras el tratamiento con un inhibidor de la MAO reversible, puede realizarse un periodo de retirada inferior a 14 días antes del inicio del tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que se interrumpa la venlafaxina durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO reversible (ver sección 4.4).

#### *IMAO no selectivo, reversible (linezolid)*

El antibiótico linezolid es un IMAO no selectivo y reversible débil y no debe administrarse a pacientes tratados con venlafaxina (ver sección 4.4)

Se han notificado reacciones adversas graves en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con un IMAO y habían comenzado tratamiento con venlafaxina, o que interrumpieron el tratamiento con venlafaxina recientemente antes de comenzar tratamiento con IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, sofocos, mareos e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

### Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, puede producirse el síndrome serotoninérgico, un estado potencialmente mortal, con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar al sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanes, ISRS, ISRN, anfetaminas, litio, sibutramina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como los IMAO, por ejemplo azul de metileno), con precursores de la serotonina (tales como aportes complementarios de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos (ver secciones 4.3 y 4.4).



Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un ISRN o un agonista de receptores serotoninérgicos (triptanes) está justificado clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (tales como aportes complementarios de triptófano) (ver sección 4.4).

### Sustancias activas sobre el SNC

El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC no se ha evaluado sistemáticamente. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se toma venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC.

### Etanol

Se ha demostrado que la venlafaxina no incrementa el deterioro de capacidades mentales y motoras producido por el etanol. Sin embargo, al igual que con todas las sustancias activas sobre el SNC, se deberá advertir a los pacientes que eviten el consumo de alcohol.

### Medicamentos que prolongan el interval QT

El riesgo de prolongación del intervalo QTc y/o de sufrir arritmias ventriculares (ej. TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Se debe evitar la administración concomitante de ese tipo de medicamentos (ver sección 4.4).

Los tipos de medicamentos más relevantes incluyen:

- antiarrítmicos de clase Ia y III (ej., quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- algunos antipsicóticos (ej. tioridazina)
- algunos antibióticos macrólidos (ej. eritromicina)
- algunos antihistamínicos
- algunos antibióticos quinolónicos (ej. moxifloxacino)

La lista proporcionada arriba no es exhaustiva por lo que se debe evitar cualquier otro medicamento que pueda incrementar significativamente el interval QT.

### Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

#### *Ketoconazol (Inhibidor de CYP3A4)*

Un estudio farmacocinético con ketoconazol en metabolizadores lentos (ML) y rápidos (MR) de CYP2D6 dio como resultado un AUC superior de venlafaxina (del 70% y del 21% en pacientes ML y MR de CYP2D6, respectivamente) y O-desmetilvenlafaxina (del 33% y del 23% en pacientes ML y MR de CYP2D6, respectivamente) tras la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina puede aumentar los niveles de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por tanto, se recomienda precaución si el tratamiento de un paciente incluye un inhibidor de CYP3A4 y venlafaxina de forma concomitante.

### Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos

#### *Litio*

Puede producirse el síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de venlafaxina y litio (ver Síndrome serotoninérgico).

#### *Diazepam*

Venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. Diazepam no parece afectar la farmacocinética tanto de venlafaxina como de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce si existe una interacción farmacocinética y/o farmacodinámica con otras benzodiazepinas.

#### *Imipramina*

Venlafaxina no afectó las farmacocinéticas de imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis del AUC de 2-OH-desipramina de 2,5 a 4,5 veces cuando se administraron diariamente de 75 mg a 150 mg de venlafaxina. Imipramina no alteró las farmacocinéticas de venlafaxina ni de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Debe tenerse precaución con la coadministración de venlafaxina e imipramina.

#### *Haloperidol*

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró un descenso del 42% en el aclaramiento oral total para este fármaco, un incremento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la  $C_{máx}$ , pero no afectó a la semivida del mismo. Esto deberá ser tenido en cuenta en pacientes que reciban haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

#### *Risperidona*

Venlafaxina incrementó el AUC de risperidona en un 50% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la cantidad total de principio activo (risperidona más 9-hidroxisperidona). Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

#### *Metoprolol*

La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol llevada a cabo en un estudio de interacción farmacocinética de ambos medicamentos en voluntarios sanos dio lugar a un incremento de, aproximadamente, un 30% - 40% de las concentraciones plasmáticas de metoprolol sin que se alterasen las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo,  $\alpha$ -hidroximetoprolol. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho en los pacientes hipertensos. El metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de la venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Debe tenerse precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

#### *Indinavir*

Un estudio farmacocinético realizado con indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y del 36% en la  $C_{máx}$  para indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

#### *Efecto de venlafaxina en otros medicamentos metabolizados por las isoenzimas del Citocromo P450*

Los estudios in vivo indican que venlafaxina es un inhibidor relativamente débil del CYP2D6. Venlafaxina no inhibió in vivo al CYP3A4 (alprazolam y carbamazepina), CYP1A2 (cafeína), y CYP2C9 (tolbutamida) o CYP2C19 (diazepam).

#### *Anticonceptivos orales*

En la experiencia post-comercialización, se han notificado embarazos no deseados en sujetos en tratamiento con anticonceptivos orales mientras tomaban venlafaxina. No hay evidencias claras de que esos

embarazos se produjeran como resultado de la interacción del medicamento con venlafaxina. No se han llevado a cabo estudios de interacción con anticonceptivos hormonales.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos relativos al uso de venlafaxina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Venlafaxina sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si los beneficios esperados compensan cualquier posible riesgo.

Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS/ISRN), pueden producirse síntomas de retirada en recién nacidos si se usa venlafaxina hasta o poco antes del parto. Algunos recién nacidos expuestos a venlafaxina a finales del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requieren alimentación mediante sonda nasogástrica, ayuda respiratoria u hospitalización prolongada. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente tras el parto.

Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/ISRN en el mes previo al parto (ver secciones 4.4, 4.8).

Los datos epidemiológicos han sugerido que el uso de ISRS en el embarazo, particularmente a finales del embarazo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN). Aunque ningún estudio ha investigado la asociación de HPPRN con el tratamiento con ISRN, no puede descartarse este posible riesgo con venlafaxina teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (inhibición de la recaptación de serotonina).

Pueden observarse los siguientes síntomas en los recién nacidos si la madre ha usado un ISRS/ISRN al final del embarazo: irritabilidad, temblores, hipotonía, llantos persistentes y dificultad para la succión o para dormir. Estos síntomas pueden deberse o bien a efectos serotoninérgicos o a síntomas de exposición. En la mayoría de los casos, estas complicaciones se observan inmediatamente o en el plazo de 24 horas tras el parto.

##### Lactancia

Venlafaxina y su metabolito activo O-desmetilvenlafaxina se excretan en la leche materna. Ha habido notificaciones post-comercialización de lactantes que experimentaron llanto, irritabilidad y patrones anormales del sueño. Se han notificado síntomas en consonancia con los de la retirada de venlafaxina tras la interrupción de la lactancia. No puede excluirse un riesgo para el lactante. Por tanto debe tomarse una decisión sobre si continuar / interrumpir la lactancia o continuar / interrumpir el tratamiento con Dobupal Retard teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Dobupal Retard para la mujer.

##### Fertilidad

En el marco de un estudio en el que se expuso a ratas macho y hembra a O-desmetilvenlafaxina, se observó una reducción en la fertilidad. No obstante, se desconoce la relevancia de este hallazgo para el ser humano (ver la sección 5.3).

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Cualquier medicamento psicoactivo puede alterar la capacidad de juicio, pensamiento o las habilidades motoras. Por tanto, cualquier paciente que esté recibiendo venlafaxina debe tener precaución acerca de su capacidad para conducir o manejar maquinaria peligrosa.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos las reacciones adversas registradas como muy frecuentes (>1/10) fueron náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos)

##### Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, frecuencia, y en orden decreciente según la gravedad médica dentro de cada categoría de frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Órgano-sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis*, anemia aplásica*, pancitopenia*, neutropenia*	Trombocitopenia*	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica*		
Trastornos endocrinos				Secreción inadecuada de hormona antidiurética*	Aumento de la prolactina en sangre*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito		Hiponatremia*		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado confusional*, despersonalización*, sueños anormales nerviosismo, disminución de la libido, agitación*,	Manía, hipomanía, alucinaciones, desrealización, agitación, orgasmo anormal, bruxismo*, apatía	Delirio*		Ideación y comportamientos suicidas <sup>a</sup> , agresión <sup>b</sup>

Órgano-sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
		anorgasmia				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea <sup>c</sup> , mareos, sedación	Acatisia*, temblores, parestesia, disgeusia	Síncope, mioclonía, trastornos del equilibrio*, discinesia*	Síndrome neuroléptico o maligno (SNM)*, síndrome serotoninérgico*, convulsiones, distonía*	Discinesia tardía*	
Trastornos oculares		Alteración visual, trastornos de la acomodación incluyendo visión borrosa, midriasis		Glaucoma de ángulo cerrado*		
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus*				Vértigo
Trastornos cardiacos		Taquicardia, palpitaciones*		<i>Torsade de Pointes</i> *, taquicardia ventricular*, fibrilación ventricular, intervalo QT prolongado en el electrocardiograma*		Miocardiopatía por estrés (miocardiopatía de takotsubo)*
Trastornos vasculares		Hipertensión, sofocos	Hipotensión ortostática, hipotensión*			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*, bostezos		Enfermedad pulmonar intersticial*, eosinofilia pulmonar*		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, boca seca,	Diarrea*, vómitos	Hemorragia gastrointestinal	Pancreatitis*		

Órgano-sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
ales	estreñimiento		nal*			
Trastornos hepato biliares			Pruebas de función hepática anormales*	Hepatitis*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis* (incluyendo sudores nocturnos)*	Erupción cutánea, prurito*	Urticaria*, alopecia*, equimosis, angioedema*, reacción de fotosensibilidad	Síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica*, eritema multiforme*		
Trastornos Musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía		Rabdomiolisis*		
Trastornos renales y urinarios		Vacilación urinaria, retención urinaria, polaquiuria*	Incontinencia urinaria*			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia*, metrorragia*, disfunción eréctil, trastornos en la eyaculación				Hemorragia posparto* <sup>†</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, astenia, escalofríos*			Hemorragia de mucosa*	
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso, aumento de peso, aumento			Tiempo de hemorragia prolongado*	



Órgano-sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
		del colesterol en sangre				

\*Reacciones adversas identificadas durante la etapa post-comercialización

<sup>a</sup>Se han notificado casos de ideación suicida y de comportamientos suicidas durante el tratamiento con venlafaxina o inmediatamente después de la interrupción del tratamiento (ver la sección 4.4.)

<sup>b</sup>Ver sección 4.4

<sup>c</sup>En ensayos clínicos conjuntos, la incidencia de cefalea con venlafaxina y placebo fue similar.

<sup>†</sup> Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN (ver secciones 4.4, 4.6).

#### Interrupción del tratamiento

La retirada de venlafaxina (particularmente cuando se realiza de forma brusca) conduce frecuentemente a la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones comunicadas con más frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, vértigo, cefalea, síndrome gripal, alteración visual e hipertensión. Generalmente, estos síntomas son de leves a moderados y son autolimitados; aunque, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto se aconseja que cuando ya no se requiera tratamiento con venlafaxina, se lleve a cabo una retirada gradual mediante reducción gradual de la dosis. Sin embargo, en algunos pacientes se produjeron agresividad grave e ideación suicida cuando se redujo la dosis o durante la interrupción del tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <http://www.notificaram.es>.

#### Población pediátrica

En general, el perfil de reacciones adversas de venlafaxina (en ensayos clínicos controlados con placebo) en niños y adolescentes (edades de 6 a 17 años) fue similar al observado en adultos. Al igual que con los adultos, se observó disminución del apetito, pérdida de peso, aumento de la tensión arterial y aumento del colesterol sérico (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos pediátricos se han observado reacciones adversas relacionadas con ideación suicida. Hubo también un aumento de notificaciones de hostilidad y, especialmente en el trastorno depresivo mayor de autoagresión.

Adicionalmente, se observaron las siguientes reacciones adversas en los pacientes pediátricos: dolor abdominal, agitación, dispepsia, equimosis, epistaxis y mialgia.

### **4.9. Sobredosis**

En la experiencia post-comercialización, se comunicaron casos de sobredosis de venlafaxina, en su mayoría, en combinación con otros medicamentos y/o alcohol. Los acontecimientos notificados más frecuentemente por sobredosis incluyen taquicardia, cambios en el nivel de consciencia (que oscila desde somnolencia hasta coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Otros acontecimientos incluyen alteraciones electrocardiográficas (por ejemplo, prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación de QRS [ver sección 5.1]), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo y muerte.

Estudios retrospectivos publicados informan de que la sobredosis de venlafaxina puede estar asociada con un aumento del riesgo de desenlaces fatales en comparación con el observado con productos antidepresivos ISRS, pero menor que para los antidepresivos tricíclicos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes tratados con venlafaxina tienen una carga mayor de factores de riesgo de suicidio que los pacientes tratados con ISRS. No está claro el grado en que puede atribuirse el hallazgo de un aumento del riesgo de desenlaces fatales a la toxicidad de la venlafaxina en sobredosis, en contraposición con algunas características de los pacientes tratados con venlafaxina. Las prescripciones de venlafaxina deben hacerse por la menor cantidad del medicamento, de manera consecuente con un buen tratamiento del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

### Tratamiento recomendado

Se recomiendan medidas de soporte general y sintomáticas; se deben monitorizar el ritmo cardíaco y los signos vitales. No se recomienda la inducción del vómito cuando exista riesgo de aspiración. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado puede limitar también la absorción del principio activo. La diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y exanguinotransfusión son de beneficio dudoso. No se conocen antidotos específicos para venlafaxina.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos – código ATC: NO6A X16

### Mecanismo de acción

Se cree que el mecanismo de la acción antidepresiva de venlafaxina en seres humanos está asociado con su potenciación de la actividad de los neurotransmisores en el sistema nervioso central. Estudios preclínicos han mostrado que venlafaxina y su metabolito principal, O-desmetilvenlafaxina (ODV), son inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Venlafaxina también inhibe débilmente la recaptación de dopamina. Venlafaxina y su metabolito activo reducen la capacidad de respuesta  $\beta$ -adrenérgica tanto tras la administración aguda (dosis única) como crónica. Venlafaxina y ODV son muy similares en cuanto a su acción global sobre la recaptación de neurotransmisores y unión a receptores.

Venlafaxina no tiene prácticamente afinidad por los receptores muscarínicos, colinérgicos, H<sub>1</sub>-histaminérgicos o  $\alpha$ <sub>1</sub>-adrenérgicos del cerebro de rata *in vitro*. La actividad farmacológica en estos receptores puede estar relacionada con diversos efectos adversos observados con otros medicamentos antidepresivos, tales como los efectos adversos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares.

Venlafaxina no presenta actividad inhibidora de la monoaminoxidasa (MAO).

Estudios *in vitro* revelaron que venlafaxina no tiene prácticamente ninguna afinidad por receptores sensibles a benzodiazepina u opiáceos.

### Eficacia clínica y seguridad

### Episodios depresivos mayores

Se demostró la eficacia de venlafaxina de liberación inmediata como tratamiento para episodios depresivos mayores en cinco ensayos a corto plazo, controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados que oscilaban desde 4 hasta 6 semanas de duración, con dosis de hasta 375 mg/día. Se estableció la eficacia de venlafaxina de liberación prolongada como tratamiento de los episodios depresivos mayores en dos estudios a corto plazo, controlados con placebo de 8 y 12 semanas de duración, que incluyeron un intervalo de dosis de 75 a 225 mg/día.

En un estudio a más largo plazo, los pacientes ambulatorios adultos que habían respondido durante un ensayo abierto de 8 semanas con venlafaxina de liberación prolongada (75, 150 ó 225 mg) fueron asignados al azar para continuar con su misma dosis de venlafaxina de liberación prolongada o placebo, durante 26 semanas de observación para determinar las recaídas.

En un segundo estudio a largo plazo, se estableció la eficacia de venlafaxina en la prevención de los episodios depresivos recurrentes durante un periodo de 12 meses en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo en pacientes ambulatorios adultos con episodios depresivos mayores recurrentes, que habían respondido al tratamiento con venlafaxina (de 100 a 200 mg/día, en un régimen de dos veces al día) en el último episodio de depresión.

#### Trastorno de ansiedad generalizada

Se estableció la eficacia de las cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina como tratamiento para el trastorno de ansiedad generalizada (GAD) en dos estudios de dosis fijada, controlados por placebo, de 8 semanas (de 75 a 225 mg/día), un estudio de dosis fijada, controlado por placebo, de 6 meses (de 75 a 225 mg/día), y un estudio de dosis flexible, controlado por placebo, de 6 meses (37,5, 75 y 150 mg/día) en pacientes ambulatorios adultos.

Aunque también hubo pruebas de la superioridad con respecto a placebo de la dosis de 37,5 mg/día, esta dosis no fue eficaz de manera tan constante como las dosis superiores.

#### Trastorno de ansiedad social

Se estableció la eficacia de las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada como tratamiento para el trastorno de ansiedad social en cuatro estudios de dosis flexible, controlados con placebo, multicéntricos, de 12 semanas, de grupos paralelos, doble ciego, y un estudio de dosis fija/flexible, controlado con placebo, de 6 meses, de grupos paralelos, doble ciego en pacientes ambulatorios adultos. Los pacientes recibieron dosis en el intervalo de 75 a 225 mg/día. No hubo evidencia de una mayor eficacia del grupo de 150 a 225 mg/día en comparación con el grupo de 75 mg/día en el estudio de 6 meses.

#### Trastorno de pánico

Se estableció la eficacia de las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada como tratamiento para el trastorno de pánico en dos estudios controlados con placebo, multicéntricos, de 12 semanas, doble ciego en pacientes ambulatorios adultos con trastorno del pánico, con o sin agorafobia. La dosis inicial en estudios de trastorno del pánico fue 37,5 mg/día durante 7 días. Los pacientes recibieron dosis fijas de 75 ó 150 mg/día en un estudio y de 75 ó 225 mg/día en el otro estudio.

También se estableció la eficacia en un estudio de grupos paralelos, controlado por placebo, doble ciego, a largo plazo de la seguridad, eficacia y prevención de recaída a largo plazo en pacientes ambulatorios adultos que respondieron al tratamiento abierto. Los pacientes siguieron recibiendo la misma dosis de venlafaxina de liberación prolongada que habían tomado al final de la fase abierta (75, 150 ó 225 mg).

#### Electrofisiología cardiaca

En un estudio específico para evaluar el QTc en sujetos sanos, venlafaxina no prolongó el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante a una dosis supra-terapéutica de 450 mg/día (administrada como 225 mg dos veces al día).

Sin embargo, tras la comercialización se han notificado casos de prolongación QTc/TdP y arritmia ventricular, especialmente en caso de sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación de QTc/TdP (ver secciones 4.4, 4.8 y 4.9).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Venlafaxina se metaboliza ampliamente, principalmente al metabolito activo O- desmetilvenlafaxina (ODV). Las semividas plasmáticas medias  $\pm$  DE de venlafaxina y ODV son  $5 \pm 2$  horas y  $11 \pm 2$  horas, respectivamente. Las concentraciones de estado estacionario de venlafaxina y ODV se alcanzan en los 3 días de tratamiento con dosis múltiples orales. Venlafaxina y ODV muestran cinéticas lineales en el intervalo de dosis de 75 mg a 450 mg/día.

### Absorción

Al menos el 92% de venlafaxina se absorbe tras dosis orales únicas de venlafaxina de liberación inmediata. La biodisponibilidad absoluta es del 40% al 45% debido al metabolismo presistémico. Tras la administración de venlafaxina de liberación inmediata, se produce el pico de concentración plasmática de venlafaxina y ODV en 2 y 3 horas, respectivamente. Tras la administración de las cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina, se alcanza el pico de concentración plasmática de venlafaxina y ODV en las 5,5 horas y 9 horas, respectivamente. Cuando se administran dosis diarias iguales de venlafaxina bien como un comprimido de liberación inmediata o como una cápsula de liberación prolongada, la cápsula de liberación prolongada proporciona una tasa de absorción más lenta, pero el mismo grado de absorción en comparación con el comprimido de liberación inmediata. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad de venlafaxina y ODV.

### Distribución

Venlafaxina y ODV a concentraciones terapéuticas se unen mínimamente a las proteínas plasmáticas humanas (27% y 30%, respectivamente). El volumen de distribución para venlafaxina en estado estacionario es de  $4,4 \pm 1,6$  l/kg tras la administración intravenosa.

### Metabolismo o Biotransformación

Venlafaxina experimenta amplio metabolismo hepático. Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que venlafaxina se transforma biológicamente en su principal metabolito activo, ODV, mediante CYP2D6. Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que venlafaxina se metaboliza a un metabolito secundario, menos activo, N-desmetilvenlafaxina, mediante CYP3A4. Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que venlafaxina es un inhibidor débil de CYP2D6. Venlafaxina no inhibió CYP1A2, CYP2C9, o CYP3A4.

### Eliminación

Venlafaxina y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Aproximadamente el 87% de una dosis de venlafaxina se recupera en la orina en el plazo de 48 horas, o bien como venlafaxina inalterada (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) u otros metabolitos inactivos secundarios (27%). La media  $\pm$  DE del aclaramiento plasmático en el estado estacionario de venlafaxina y ODV son  $0,3 \pm 0,6$  l/h/kg y  $0,4 \pm 0,2$  l/h/kg, respectivamente.

## Poblaciones especiales

### *Edad y sexo*

La edad y el sexo del sujeto no afectan significativamente la farmacocinética de venlafaxina y ODV.

### *Metabolizadores rápidos / lentos de CYP2D6*

Las concentraciones plasmáticas de venlafaxina son superiores en los metabolizadores lentos de CYP2D6 que en los metabolizadores rápidos. Dado que la exposición total (AUC) de venlafaxina y ODV es similar en los metabolizadores lentos y en los rápidos, no hay necesidad de diferentes regímenes de dosificación de venlafaxina para estos dos grupos.

### *Insuficiencia hepática*

En sujetos con un índice de Child-Pugh A (insuficiencia hepática leve) y de Child-Pugh B (insuficiencia hepática moderada), las semividas de venlafaxina y ODV se prolongaron en comparación con los sujetos normales. Tanto el aclaramiento oral de venlafaxina como el de ODV se redujeron. Se observó un amplio grado de variabilidad interindividual. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

### *Insuficiencia renal*

En los pacientes con diálisis, la semivida de eliminación de venlafaxina se prolongó en aproximadamente el 180% y el aclaramiento se redujo en aproximadamente el 57% en comparación con los sujetos normales, mientras que la semivida de eliminación de ODV se prolongó en aproximadamente el 142% y el aclaramiento se redujo en aproximadamente el 56%. Es necesario el ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes que requieren hemodiálisis (ver sección 4.2).

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios con venlafaxina en ratas y ratones no revelaron evidencia de carcinogénesis. Venlafaxina no fue mutagénica en una amplia variedad de pruebas *in vitro* e *in vivo*.

Los estudios en animales con respecto a la toxicidad en la reproducción han encontrado en ratas una disminución en el peso de las crías, un aumento en las crías nacidas muertas y un aumento en las muertes de las crías durante los primeros 5 días de lactancia. Se desconoce la causa de estas muertes. Estos efectos se produjeron a 30 mg/kg/día, 4 veces la dosis diaria humana de 375 mg de venlafaxina (basándose en mg/kg). La dosis sin efecto para estos hallazgos fue de 1,3 veces la dosis en seres humanos. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Se observó una reducción de la fertilidad en un estudio en el que tanto ratas macho como hembras fueron expuestas a ODV. Esta exposición fue aproximadamente de 1 a 2 veces la de una dosis de venlafaxina en seres humanos de 375 mg/día. Se desconoce la relevancia de este hallazgo en humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula:

Celulosa

Etilcelulosa

Hidroxipropilmetilcelulosa.

#### Componentes de la cápsula:

Rojo óxido de hierro (E-172), Amarillo óxido de hierro (E-172),  
Dióxido de titanio (E-171), Gelatina, Tinta (sólo en Dobupal Retard 150 mg): (laca shellac, propilenglicol,  
hidróxido de sodio, dióxido de titanio y povidona).

#### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

#### **6.3. Periodo de validez**

3 años

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en un lugar seco.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. Las cápsulas van envasadas en blisters de PVC/Aluminio.

El contenido de los envases es:

Dobupal Retard 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada: Blisters de 30 cápsulas  
Dobupal Retard 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada: Blisters de 30 cápsulas

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Almirall, S.A. General  
Mitre, 151  
08022 - Barcelona  
España

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Dobupal Retard 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada - N° Registro: 62.420  
Dobupal Retard 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada - N° Registro: 62.421

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización:

DOBUPAL Retard 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada: 22 de abril de 1999  
DOBUPAL Retard 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada: 22 de abril de 1999

Fecha de la última renovación:

DOBUPAL Retard 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada: 31 de julio de 2008  
DOBUPAL Retard 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada: 31 de julio de 2008



## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2020