FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venlafaxina Retard Sandoz Farmacéutica 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Venlafaxina Retard Sandoz Farmacéutica 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Venlafaxina Retard Sandoz Farmacéutica 75 mg:
Una cápsula dura de liberación prolongada contiene venlafaxina hidrocloruro equivalente a 75 mg de venlafaxina.

Excipientes con efecto conocido:
Una cápsula dura de liberación prolongada contiene hasta 93,2 mg de sacarosa y 0,0006 mg del colorante azoico amarillo anaranjado S.

Venlafaxina Retard Sandoz Farmacéutica 150 mg:
Una cápsula dura de liberación prolongada contiene venlafaxina hidrocloruro equivalente a 150 mg de venlafaxina.

Excipientes con efecto conocido:
Una cápsula dura de liberación prolongada contiene hasta 186,4 mg de sacarosa y 0,0169 mg del colorante azoico amarillo anaranjado S.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada.

Venlafaxina Retard Sandoz Farmacéutica 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada:
Gránulos de color blanco a blanquecino en una cápsula de gelatina dura 'tamaño 1' con una tapa amarilla y cuerpo transparente.

Venlafaxina Retard Sandoz Farmacéutica 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada:
Gránulos de color blanco a blanquecino en una cápsula de gelatina dura 'tamaño 0' con tapa ocre y cuerpo transparente.

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La dosis inicial recomendada de venlafaxina en 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 tener beneficios al incrementar la dosis hasta una dosis máxima de 375 mg/día. Los incrementos en la dosis se pueden realizar en intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a la gravedad de los síntomas, se pueden realizar aumentos de la dosis en intervalos más frecuentes, no inferiores a 4 días.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo se deben realizar aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Se debe mantener la dosis efectiva menor.

Se debe tratar 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.

Se debe continuar con la medicación antidepresiva durante al menos seis meses tras la remisión.

Trastorno de ansiedad generalizada
La dosis inicial recomendada de venlafaxina en comprimidos 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 tener beneficios al aumentar dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos de dosis se pueden realizar en intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo se deben realizar aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Se debe mantener la dosis efectiva menor.

Se debe tratar 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/día administrados una vez al día. No hay evidencias de que dosis superiores proporcionen ningún beneficio adicional.

Sin embargo, en algunos pacientes que no responden a 75 mg/día, se puede considerar una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos de dosis se pueden hacer en intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo se deben realizar aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Se debe mantener la dosis efectiva menor.

Se debe tratar 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 se debe aumentar la dosis hasta 75 mg/día. Los pacientes que no respondan a la dosis de 75 mg/día pueden tener beneficios al aumentar la dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos en la dosis se pueden realizar a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo se deben realizar aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Se debe mantener la dosis efectiva menor.

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

Edad avanzada

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina basándose únicamente en la edad del paciente. Sin embargo, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada (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 se debe usar la menor dosis efectiva y los pacientes se deben monitorizar cuidadosamente a los pacientes 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 avalan el uso de venlafaxina en estos pacientes (ver sección 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.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, en general se debe considerar 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 se debe considerar una reducción de la dosis en más del 50%. Se debe comparar el posible beneficio con el riesgo en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en 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 se debe reducir 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 dosis.

Síntomas de retirada observados con la interrupción de venlafaxina
Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se suspende el tratamiento con venlafaxina, la dosis se debe reducir 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, se debe valorar 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 liberación inmediata de venlafaxina pueden cambiar a las 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.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

4.3. Contraindicaciones

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

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) irreversibles está contraindicado, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con síntomas tales como agitación, temblores e hipertermia. El tratamiento con venlafaxina no se debe iniciar durante al menos 14 días tras interrumpir un tratamiento con un IMAO irreversible,

El tratamiento con venlafaxina se debe interrumpir durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible (ver sección 4.4 y 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico
La depresión se asocia a un riesgo elevado de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión considerable. Dado que la mejoría puede que no se manifieste durante las primeras semanas o más de tratamiento, se vigilará estrechamente a los pacientes hasta que aparezca esa mejoría. En la práctica clínica general se ha observado que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases iniciales de la recuperación.

Otros trastornos psiquiátricos en los que se prescribe venlafaxina también se pueden asociar a un riesgo elevado de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos se pueden manifestar de forma simultánea al episodio de depresión mayor. Por tanto, se deben tomar 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 nivel considerable de ideas de suicidio antes de iniciar el tratamiento, tienen un riesgo mayor de ideas o intentos de suicidio y que deben ser vigilados estrechamente durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró con los antidepresivos un aumento del riesgo de comportamientos suicidas, al compararlos con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes, en especial al inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Se debe informar a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar la aparición de estos acontecimientos y de solicitar asistencia médica inmediatamente si aparecen dichos síntomas.

Población pediátrica
Venlafaxina no se debe utilizar en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En los ensayos clínicos se han observado conductas asociadas al suicidio (intentos de suicidio e ideas de suicidio) y hostilidad (predominantemente agresión, confrontación e ira) con más frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Sin embargo si, en función de la necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, se vigilará estrechamente la aparición de síntomas de suicidio en ese paciente. Además, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en cuanto a crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

Síndrome serotoninérgico

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, anfetaminas litio, sibutramina, St. Hierba de San Juan [Hypericum perforatum], fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (como IMAO, por ejemplo, azul de metileno), con precursores de la serotonina (como suplementos de triptófano).) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina (ver secciones 4.3 y 4.5).

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 (como suplementos de triptófano).

Glaucoma de ángulo estrecho
Se puede producir 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. Se debe examinar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar presión arterial elevada e hipertensión preexistente antes de iniciar el tratamiento.
Se debe controlar periódicamente la presión arterial tras el inicio del tratamiento y tras aumentos de la dosis. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes se puedan ver comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo aquellos con la función cardiaca alterada.

Frecuencia cardiaca
Se pueden producir aumentos en la frecuencia cardiaca, particularmente con dosis elevadas. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes se puedan ver comprometidas por aumentos en la frecuencia cardiaca.

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 arritmias cardiacas mortales con el uso de venlafaxina, especialmente con sobredosis. Se debe considerar la relación riesgo-beneficio antes de recetar venlafaxina a pacientes con riesgo elevado de arritmia cardiaca grave.

Convulsiones
Pueden aparecer convulsiones en el tratamiento con venlafaxina. Al igual que con todos los antidepresivos venlafaxina se deberá administrar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y se deben vigilar estrechamente los pacientes correspondientes. Se debe interrumpir 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.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sangrado exagerado
Los medicamentos que inhiben la captación de serotonina pueden conducir a una reducción de la función plaquetaria. El riesgo de sangrados cutáneos y de mucosas, incluyendo hemorragia gastrointestinal, puede aumentar en pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, venlafaxina se debe usar con precaución en pacientes con predisposición a hemorragias, incluyendo los pacientes que están tomando anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.
Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver secciones 4.6, 4.8).

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 tratados durante al menos 3 meses en ensayos clínicos controlados por placebo. Se deben considerar 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 concomitante de venlafaxina y agentes para la pérdida de peso. Venlafaxina no está indicada para la pérdida de peso sola o en combinación con otros medicamentos.

Manía/hipomanía
Se puede producir manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes o antecedentes familiares de trastorno bipolar.

Agresividad
Se puede producir agresividad en un pequeño número de 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 se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes 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 (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 incluyen 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, se han comunicado casos en muy raras ocasiones de tales síntomas en pacientes que habían olvidado inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 angustiosa 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 la glucemia. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina y/ o del antidiabético oral.

Medicamentos-Interacciones de prueba de fármaco-laboratorio
Se han notificado pruebas de detección de inmunoensayo de orina falsos positivos para fenciclidina (PCP) y anfetamina en pacientes que toman venlafaxina. Esto se debe a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Se pueden esperar resultados de prueba falsos positivos durante varios días después de la interrupción del tratamiento con venlafaxina. Las pruebas de confirmación, como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, distinguirán la venlafaxina de la PCP y la anfetamina.

Venlafaxina Retard Sandoz Farmacéutica contiene sodio, sacarosa y colorantes azoicos
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula dura de liberación prolongada; esto es, esencialmente “exento de sodio”.
Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.
Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E110).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)
IMAOs irreversibles no selectivos
Venlafaxina no se debe usar en combinación con IMAOs irreversibles no selectivos. El tratamiento con venlafaxina no se debe iniciar durante al menos 14 días tras la interrupción de tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. El tratamiento se debe interrumpir durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo (ver sección 4.3 y 4.4).

IMAO-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, se puede realizar 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 se debe administrar a pacientes tratados con venlafaxina (ver sección 4.4)

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 serotoninérgicos, se puede producir 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, o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAO), o con precursores de la serotonina (como aportes complementarios de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina (ver secciones 4.3 y 4.4).

Si el tratamiento concomitante de venlafaxina con 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 o 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 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 intervalo QT
El riesgo de prolongación del QTc y / o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. La administración concomitante de dichos medicamentos debe evitarse (ver sección 4.4).

Las clases relevantes incluyen:
• antiarrítmicos de clase Ia y III (por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
• algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina)
• algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina)
• algunos antihistamínicos
• algunos antibióticos quinolónicos (por ejemplo, moxifloxacina)

La lista anterior no es exhaustiva y se deben evitar otros medicamentos individuales que se sabe que aumentan significativamente el intervalo QT.

Efecto de otros medicamentos sobre 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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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
Se puede producir 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. Se debe tener 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 medicamentos, un incremento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la $C_{máx}$, pero no afectó a la semivida del mismo. Esto debe 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-hidroxirisperidona). 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, α-hidroximetoprolol. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho en los pacientes hipertensos. El metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Se debe tener 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.

Sustancias activas metabolizadas 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 posterior a la comercialización, se informaron embarazos no deseados en sujetos que tomaban anticonceptivos orales mientras tomaban venlafaxina. No hay evidencia clara de que estos

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

embarazos fueran el resultado de la interacción del medicamento con venlafaxina. No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos hormonales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No hay datos adecuados del uso de venlafaxina en mujeres embarazadas.

Los estudios animales ha mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Venlafaxina sólo se debe administrar a mujeres embarazadas si los beneficios esperados compensan cualquier posible riesgo.

Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS/ISRN), se pueden producir 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 epidemiológicos han sugerido que el uso de IRSS en el embarazo, particularmente en el final del embarazo, podría incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar permanente del recién nacido (PPHN). Aunque no se han realizado estudios para la asociación de PPHN con el tratamiento con SNRI, no se puede descartar este riesgo potencial con venlafaxina, teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (inhibición de la recaptación de serotonina).

Se pueden observar 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 se pueden deber 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.

Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/IRSN en el mes previo al parto (ver secciones 4.4, 4.

Lactancia
Venlafaxina y su metabolito activo, o-desmetivenlafaxina, 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 se puede excluir un riesgo para el lactante. Por tanto se debe tomar una decisión sobre si continuar / interrumpir la lactancia o continuar / interrumpir el tratamiento el tratamiento con venlafaxina, teniendo en cuenta el efecto beneficioso de la lactancia materna y el efecto beneficioso del tratamiento con venlafaxina para la madre.

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 maquinas peligrosas.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia (>1/10) fueron nauseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas por orden de frecuencia y clasificadas por órganos y sistemas.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10000 a < 1/1000) , muy raras (<1/10,000),, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema corporal	**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	Estados de confusión*, despersonalización*, sueños anormales, nerviosismo, disminución de la libido, agitación*, anorgasmia	Manía, hipomanía, alucinaciones, desrealización, orgasmo anormal, bruxismo*, apatía,	Delirio*		Ideas y comportamientos suicidasa, agresiónb
Trastornos	Cefalea*	Acatisia*,	Síncope,	Síndrome	Discinesia	

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
del sistema nervioso	*, mareos, sedación	temblores, parestesia, disgeusia	mioclonia, trastornos del equilibrio*, coordinación anómala*, discinesia*	neuroléptico maligno (SNM)*, síndrome serotoninérgico*, convulsiones, distonía*	tardía*	
Trastornos oculares		Alteración visual, trastornos en la acomodación incluyendo visión borrosa, midriasis		Glaucoma de ángulo cerrado*		
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus*				Vértigo
Trastornos cardiacos		Taquicardia, palpitaciones*		Torsade de Pointes*, taquicardia ventricular*, fibrilación ventricular, intervalo QT prolongado en el electrocardiograma*		Miocardiopatía por estrés (miocardiopatía de Takotsubo)*
Trastornos vasculares		Hipertensión, sofoco	Hipotensión ortostática, hipotensión*			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*, bostezos		Enfermedad pulmonar intersticial*, eosinofilia pulmonar*		

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, boca seca, estreñimiento	Diarrea*, vómitos	Hemorragia gastrointestinal*	Pancreatitis*		
Trastornos hepatobiliares			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 musculoesqueléticos 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[b], trastornos en la eyaculación[b]				hemorragia posparto*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, astenia, escalofríos*			Hemorragia de mucosa*	
Exploraciones		Pérdida de peso,			Tiempo de hemorragia	

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
complementarias		aumento de peso, aumento del colesterol en sangre			prolongado*	

*Reacciones adversas identificadas durante la etapa post-comercialización[a]

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

* 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.)

[b] **Ver sección 4.4

[c] *** En ensayos clínicos conjuntos, la incidencia de cefalea con venlafaxina y placebo fue similar.

Interrupción del tratamiento

La interrupción de venlafaxina (particularmente cuando es repentina) conduce comúnmente a síntomas de retirada. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, síndrome gripal , alteración visual e hipertensión son las reacciones notificadas más comúnmente. Generalmente, estos acontecimientos son de leves a moderados y son autolimitados; sin embargo, 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 sección 4.2 y 4.4).

Población pediátrica

En general, el perfil de reacciones adversas de venlafaxina (en ensayos clínicos controlados por 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.

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, https://www.notificaram.es.

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 se deben hacer por la dosis más baja del medicamento, de manera consecuente con un buen tratamiento del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Tratamiento recomendado
Se recomienda tratamiento de soporte general y sintomático; se deben monitorizar el ritmo cardiaco 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 antídotos específicos para venlafaxina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antidepresivos, código ATC: N06AX16.

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 noradrenalina. Venlafaxina también inhibe débilmente la recaptación de dopamina. Venlafaxina y su metabolito activo reducen la capacidad de respuesta β - 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_1-histaminérgicos o α_1-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 monoaminooxidasa (MAO).

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

Eficacia clínica y de 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.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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. 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 ± DE de venlafaxina y ODV son 5±2 horas y 11±2 horas, respectivamente. Las concentraciones en el 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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 ± 1,6 l/kg tras la administración intravenosa.

Metabolismo
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 ± DE del aclaramiento plasmático en el estado estacionario de venlafaxina y ODV son 1,3 ± 0,6 l/h/kg y 0,4 ± 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.

Pacientes con 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).

Pacientes con 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).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Venlafaxina Retard Sandoz Farmacéutica 75 mg:

Gránulos de la cápsula
Esferas de azúcar (conteniendo sacarosa y almidón de maíz)
Etilcelulosa (E-462)
Hidroxipropilcelulosa
Hipromelosa (E-464)
Talco (E-553b)
Dibutil sebacato
Ácido oléico
Sílice coloidal anhidra

Cápsula
Gelatina
Lauril sulfato sódico
Amarillo anaranjado S (E-110)
Amarillo quinoleína (E-104)
Dióxido de titanio (E-171).

Venlafaxina Retard Sandoz Farmacéutica 150 mg:

Gránulos de la cápsula
Esferas de azúcar (contienen sacarosa y almidón de maíz)
Etilcelulosa (E-462)
Hidroxipropilcelulosa
Hipromelosa (E-464)
Talco (E-553b)
Dibutil sebacato
Ácido oléico
Sílice coloidal anhidra

Cápsula
Gelatina

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lauril sulfato sódico
Amarillo anaranjado S (E-110)
Amarillo quinoleína (E-104)
Azul patente V (E-131)
Dióxido de titanio (E-171).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 y 100 cápsulas duras de liberación prolongada acondicionadas en blíster (PVC/ aluminio).
50 y 100 cápsulas duras de liberación prolongada acondicionado en un frasco de HDPE con tapón a rosca de HDPE y una bolsita de gel de sílice (desecante).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Venlafaxina Retard Sandoz Farmacéutica 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG, Nº Reg.: 69.630
Venlafaxina Retard Sandoz Farmacéutica 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG, Nº Reg.: 69.629

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

Fecha de la primera autorización: 22/febrero/2008
Fecha de la última renovación: 18/enero/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2021

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios