FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venlafaxina Retard Mylan 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Venlafaxina Retard Mylan 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Venlafaxina Retard Mylan 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Una cápsula dura de liberación prolongada contiene venlafaxina hidrocloruro equivalente a 75 mg de venlafaxina.

Venlafaxina Retard Mylan 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Una cápsula dura de liberación prolongada contiene venlafaxina hidrocloruro equivalente a 150 mg de venlafaxina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada.

Venlafaxina Retard Mylan 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Cápsulas duras de gelatina de color carne opaco (tamaño 0) conteniendo dos comprimidos recubiertos con película redondos y biconvexos, serigrafiado VEN en la tapa y 75 en el cuerpo.

Venlafaxina Retard Mylan 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Cápsulas duras de gelatina de color rojo opaco (tamaño 00) conteniendo tres comprimidos recubiertos con película redondos y biconvexos, serigrafiado VEN en la tapa y 150 en el cuerpo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de episodios depresivos mayores (ICD-10 “Episodios depresivos mayores de moderados a graves”).
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 de 4 días.

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

Debido al riesgo de reacciones adversas relacionadas con la dosis, solo 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 incrementos de la dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los incrementos en la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de reacciones adversas relacionadas con la dosis, solo 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/día 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 reacciones adversas relacionadas con la dosis, solo 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 del pánico
Se recomienda utilizar una dosis de 37,5 mg/día de venlafaxina de liberación prolongada durante 7 días. La dosis puede ser aumentada a 75 mg/día. Los pacientes que no respondan a la dosis de 75 mg/día pueden beneficiarse de incrementos de la dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los incrementos en la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, solo 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

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

los pacientes deben monitorizarse 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 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 repentina. Cuando se detiene el tratamiento con venlafaxina, debe reducirse gradualmente la dosis a lo largo de un periodo de al menos una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de reacciones de retirada (ver secciones 4.4 y 4.8). Sin embargo, el período de tiempo requerido para la disminución gradual y la cantidad de reducción de la dosis pueden depender de la dosis, la duración de la terapia y el paciente individual. En algunos pacientes, es posible que sea necesario interrumpir el tratamiento de forma muy gradual durante períodos de meses o más. Si se producen síntomas intolerables tras una disminución en la dosis o con la interrupción del tratamiento, puede considerarse entonces la reanudación de la dosis anteriormente prescrita. Posteriormente, el médico puede continuar la disminución de la dosis, pero a una tasa más gradual.

Forma de administración

Vía oral.

Se recomienda tomar las cápsulas duras 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, las cápsulas de 37,5 mg de liberación inmediata, tomadas dos veces al día, pueden ser cambiadas por cápsulas de 75 mg de liberación prolongada una vez al día.

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

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 monoaminooxidasa (IMAO) irreversibles debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con síntomas tales 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

Sobredosis

Debe indicarse a los pacientes que no tomen alcohol, debido a los efectos que tiene sobre el SNC, a la posibilidad de empeoramiento clínico de enfermedades psiquiátricas y a la posibilidad de interacciones adversas con venlafaxina, incluidos efectos depresores del SNC (sección 4.5). Se han comunicado casos de sobredosis de venlafaxina, en su mayoría, en combinación con otros medicamentos y/o alcohol, incluidos casos con desenlace mortal (sección 4.9).

Las prescripciones de venlafaxina deben hacerse por la menor cantidad posible del medicamento, de manera consecuente con un buen tratamiento del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis (ver sección 4.9).

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.

Población pediátrica
Venlafaxina no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los

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

comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento oposicionista e ira) 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 suicidas. 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.

Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (NMS) pueden producirse con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar al sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluidos triptanes, ISRS, ISRN, anfetaminas, litio, sibutramina, hierba de San Juan [Hypericum perforatum], fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, buprenorfina, metadona y pentazocina), con fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (como los IMAO, por ejemplo, azul de metileno), con precursores de la serotonina (como los suplementos de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina (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).

Tensión arterial

Se han notificado frecuentemente aumentos de la tensión arterial con venlafaxina relacionados con la dosis. En algunos casos, durante el periodo postcomercialización, se ha notificado tensión arterial gravemente elevada que requirió tratamiento inmediato. Debe examinarse cuidadosamente a todos los pacientes para detectar tensión arterial elevada e hipertensión preexistente antes de iniciar el tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la tensión arterial, por ejemplo, aquellos con función cardiaca afectada.

Frecuencia cardiaca

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

Cardiopatía y riesgo de arritmia

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

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

En la experiencia tras la comercialización, se han notificado casos de prolongación de QTc, Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardiacas mortales con el uso de venlafaxina, especialmente con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación de QTc o TdP. Se debe efectuar un análisis de los riesgos y los beneficios antes de recetar venlafaxina a pacientes con riesgo elevado de arritmia cardiaca grave o prolongación de QTc.

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. Pacientes ancianos, 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. Los episodios de hemorragia relacionados con el uso de ISRS e ISRN van desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias gastrointestinales y mortales. El riesgo de hemorragias puede incrementarse en pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores de recaptación de serotonina, debe usarse venlafaxina 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 de colesterol sérico en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo tratados durante al menos 3 meses en ensayos clínicos controlados por placebo. Deben considerarse mediciones de los niveles de 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 usarse 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 en el inicio, cambios de dosis e interrupción del tratamiento.

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

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

Interrupción del tratamiento

Los efectos de interrupción ocurren con los antidepresivos y, a veces, estos efectos pueden ser prolongados y graves. Se han observado suicidio / pensamientos suicidas y agresión en pacientes durante los cambios en el régimen posológico de venlafaxina, incluso durante la interrupción. Por lo tanto, los pacientes deben ser controlados de cerca cuando se reduzca la dosis o durante la interrupción (ver más arriba en la sección 4.4 - Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico y agresión).

Los síntomas de retirada, cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, particularmente si la interrupción es repentina (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos, se produjeron acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento (durante la disminución progresiva de la dosis y tras la disminución progresiva de la dosis) 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 diversos factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, discapacidad visual e hipertensión son las reacciones notificadas más comúnmente. 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 ha habido casos muy poco frecuentes de tales síntomas en pacientes a los que se les ha olvidado inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en el plazo de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por tanto, se aconseja que se disminuya gradualmente la dosis de venlafaxina cuando se interrumpa el tratamiento a lo largo de un periodo de varias semanas o meses, según las necesidades del paciente (ver sección 4.2). En algunos pacientes, la suspensión puede llevar varios meses.

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.

Acatisia/agitación psicomotriz

El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una agitación subjetivamente molesta o desagradable y la necesidad de moverse acompañada con frecuencia por una incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto es más probable que se produzca en el plazo de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

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.

Interacciones de pruebas de fármacos en laboratorios

Se ha informado de pruebas de detección por inmunoanálisis urinario con resultados positivos falsos para la fenciclidina (PCP) y anfetamina en pacientes que toman venlafaxina. Esto es consecuencia de la falta de especificidad de las pruebas de detección. Cabe esperar resultados de pruebas positivos falsos durante

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

varios días tras 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 de la anfetamina.

Sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

IMAO irreversibles no selectivos
Venlafaxina no debe usarse en combinación con IMAO 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, vértigo 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, buprenorfina, metadona y penazocina), con fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (como los IMAO, por ejemplo, azul de metileno), con precursores de la serotonina (como los suplementos de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina (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.

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

Etanol
Debe indicarse a los pacientes que no tomen alcohol, debido a los efectos que tiene sobre el SNC, a la posibilidad de empeoramiento clínico de enfermedades psiquiátricas y a la posibilidad de interacciones adversas con venlafaxina, incluidos efectos depresores del SNC.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc
El riesgo de prolongación de QTc y/o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) se incrementa con el uso concomitante de otros medicamentos que prolonguen el intervalo QTc. Se debe evitar la administración simultánea de dichos medicamentos (ver sección 4.4).
Entre las clases más destacadas se encuentran:
- Antiarrítmicos de clase Ia y III (por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol o dofetilida).
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina).
- Algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina).
- Algunos antihistamínicos.
- Algunos antibióticos de quinolona (por ejemplo, moxifloxacino).

La lista anterior no es exhaustiva y se deben evitar otros medicamentos individuales que incrementan de forma significativa el intervalo QTc.

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

Medicamentos metabolizados por isoenzimas del citocromo P450
Estudios *in vivo* indican que la venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6. La venlafaxina no inhibió *in vivo* el CYP3A4 (alprazolam y carbamazepina), el CYP1A2 (cafeína), el CYP2C9 (tolbutamida) ni el CYP2C19 (diazepam).

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

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

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 Cmáx, 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-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 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 Cmáx para indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

Anticonceptivos orales
Después de la comercialización, se ha informado de embarazos no deseados en mujeres que tomaban anticonceptivos orales durante el tratamiento con venlafaxina. No hay evidencia clara de que estos embarazos fuesen consecuencia de una interacción de medicamentos con la venlafaxina. No se han llevado a cabo estudios 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 con animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para seres humanos. Venlafaxina solo 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 epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS durante el embarazo, particularmente al final del mismo, pueden aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN). Aunque no se han realizado estudios que investiguen la asociación de HPPRN con el tratamiento de ISRS, este riesgo potencial no puede descartarse 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

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

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.

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, 4.8).

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 venlafaxina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con venlafaxina para la mujer.

Fertilidad
Se observó reducción de la fertilidad en un estudio en el que tanto ratas macho como hembras se expusieron a O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia de este hallazgo en personas (ver 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
Las reacciones adversas notificadas como muy frecuentes (>1/10) en los estudios clínicos 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 clasificación de órganos del sistema, por categoría de frecuencias y por orden decreciente de gravedad médica dentro de cada categoría de frecuencia.
Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	**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 inapropiada de la hormona antidiurética*	Aumento de la prolactina sanguínea*	

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

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito		Hiponatremia*		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado de confusión*,despersonalización*, sueños anormales, nerviosismo, disminución de la libido, agitación*, anorgasmia	Manía, hipomanía, alucinaciones, desrealización, orgasmo anormal, bruxismo*, apatía	Delirio*		Ideación y comportamientos suicidas[a],agresión[b]
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea[c], mareos, sedación	Acatisia*, temblor, parestesia, disgeusia	Síncope, mioclonía, trastorno del equilibrio*, coordinación anormal*, discinesia*	Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)*, síndrome serotoninérgico*, convulsiones, distonía*	Discinesia tardía*	
Trastornos oculares		Discapacidad visual, trastornos en la acomodación, incluyendo visión borrosa, midriasis		Glaucoma de ángulo cerrado*		
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos*				Vértigo
Trastornos cardiacos		Taquicardia, palpitaciones*			Torsade de Pointes*, taquicardia ventricular*, fibrilación ventricular, electrocardiograma QT prolongado*	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, 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 fotosensibilida	Síndrome de Stevens-Johnson*, Necrólisis Epidérmica Tóxica*, eritema		

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

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
			d	multiforme*		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía		Rabdomiólisis*		
Trastornos renales y urinarios		Disuria, retención urinaria, polaquiuria*	Incontinencia urinaria*			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia*, metrorragia*, disfunción eréctil[b], trastornos de la eyaculación[b]				Hemorragia posparto[d]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, astenia, escalofríos*			Hemorragia de las mucosas*	
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso, aumento de peso, aumento del colesterol en sangre			Prolongación del tiempo de sangrado*	

* RAM identificada postcomercialización.
[a] Se han notificado casos de ideación suicida y de comportamientos suicidas durante el tratamiento con venlafaxina o poco después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4.).
[b] Ver sección 4.4.
[c] En ensayos clínicos conjuntos, la incidencia de cefalea con venlafaxina y placebo fue similar.
[d] Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN (ver secciones 4.4, 4.6).

Interrupción del tratamiento
La interrupción de venlafaxina (particularmente cuando es repentina) conduce comúnmente a síntomas de retirada. Mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, vértigo, cefalea, síndrome gripal, discapacidad 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 interrupción gradual mediante reducción gradual de la dosis. Sin embargo, en algunos pacientes se produjo agresión grave e ideación suicida cuando se redujo la dosis o durante la suspensión. (ver secciones 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) fue similar al observado para los 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 los informes 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.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar 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 postcomercialización, se comunicaron casos de sobredosis de venlafaxina, en su mayoría, en combinación con otros medicamentos y/o alcohol, incluidos casos con desenlace mortal. Los acontecimientos notificados más frecuentemente en 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), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, hipoglucemia, vértigo y muertes. En adultos, pueden producirse síntomas de intoxicación grave tras la ingesta de aproximadamente 3 g de venlafaxina.

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 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.

Tratamiento recomendado
La intoxicación grave puede requerir un tratamiento urgente complejo y monitorización. Por tanto, en caso de sospecha de sobredosis de venlafaxina, se recomienda ponerse en contacto de inmediato con el servicio de información toxicológica, teléfono 91 562 04 20.

Se recomienda el uso de 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 transfusión son de beneficio dudoso. No se conocen antídotos 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 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 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 α1-adrenérgicos del cerebro de rata *in vitro*. La actividad farmacológica en estos

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

receptores puede estar relacionada con diversas reacciones adversas observadas con otros medicamentos antidepresivos, tales como las reacciones adversas anticolinérgicas, 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 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, para dosis de hasta 375 mg/día. Se estableció la eficacia de venlafaxina de liberación prolongada como tratamiento para 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 o 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 por 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 por 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 pruebas 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 del 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 o 150 mg/día en un estudio y de 75 o 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

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

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 o 225 mg).

Electrofisiología cardiaca
En un estudio exhaustivo de QTc con sujetos sanos, venlafaxina no prolongó el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante a una dosis supraterapéutica de 450 mg / día (administrando 225 mg dos veces al día). Sin embargo, se han notificado casos postcomercialización sobre la prolongación del QTc / TdP y una arritmia ventricular, especialmente en casos de sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del 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 en media ± DE de venlafaxina y ODV son 5±2 horas y 11±2 horas, respectivamente. Las concentraciones de estado estacionario de venlafaxina y ODV se logran en el plazo de 3 días de tratamiento con múltiples dosis orales. Venlafaxina y ODV muestran cinéticas lineales durante 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 logra el pico de concentración plasmática de venlafaxina y ODV en el plazo de 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 el estado estacionario es de 4,4 ± 1,6 l/kg tras la administración intravenosa.

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 ± DE del aclaramiento plasmático 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

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

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 con 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 seres humanos.

Se observó una reducción de la fertilidad en un estudio en el que tanto ratas macho como hembra 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 Mylan 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG:
Contenido de la cápsula:
Hipromelosa
Copolímero de metacrilato amónico (tipo B)
Laurilsulfato sódico (E-487)
Estearato de magnesio

Recubrimiento:
Copolímero de metacrilato butilo básico 12,5%

Cápsula:
Gelatina
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro rojo (E-172)

Tinta de impresión:

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

Goma laca
Óxido de hierro negro (E-172)
Propilenglicol (E-1520)

Venlafaxina Retard Mylan 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG:
Contenido de la cápsula:
Hipromelosa
Copolímero de metacrilato amónico (tipo B)
Laurilsulfato sódico (E-487)
Estearato de magnesio

Recubrimiento:
Copolímero de metacrilato butilo básico 12,5%

Cápsula:
Gelatina
Dióxido de titanio (E-171)
Eritrosina (E-127)
Indigotina I (E-132)

Tinta de impresión:
Goma laca
Óxido de hierro negro (E-172)
Propilenglicol (E-1520)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster PVC/PE/PVDC/Al.

75 mg: envases de 14, 28, 30 y 98 cápsulas duras de liberación prolongada.
150 mg: envases de 10, 28, 30 y 98 cápsulas duras de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona

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

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Venlafaxina Retard Mylan 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG: 70260
Venlafaxina Retard Mylan 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG: 70129

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

Fecha de la primera autorización: 17/noviembre/2008
Fecha de la última renovación: 13/marzo/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2024

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