

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Venlafaxina Retard Viatris 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG:
Una cápsula contiene 84,86 mg de venlafaxina hidrocloreuro, equivalente a 75 mg de venlafaxina.

Venlafaxina Retard Viatris 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG:
Una cápsula contiene 169,71 mg de venlafaxina hidrocloreuro, equivalente a 150 mg de venlafaxina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras de liberación prolongada

Venlafaxina Retard Viatris 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG:
Cápsulas duras, opacas, de color beige, tamaño 0, marcadas con “VEN” en la tapa de la cápsula y “75” en el cuerpo.

Venlafaxina Retard Viatris 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG:
Cápsulas duras, opacas, de color rojo intenso, tamaño 00, marcadas con “VEN” en la tapa de la cápsula y “150” en el cuerpo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de episodios de depresión mayor.
Para la prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores.
Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.
Tratamiento del trastorno de ansiedad social.
Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Episodios depresivos mayores

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

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, 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 aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos de dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, 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 75 mg administrados una vez al día. No hay evidencias de que las dosis superiores proporcionen ningún beneficio adicional.

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

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

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

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, 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 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 debe usarse la menor dosis efectiva y 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 en la interrupción del tratamiento

Se debe evitar la supresión brusca del tratamiento. Cuando se suspende el tratamiento con venlafaxina, la dosis debe reducirse paulatinamente durante un periodo de, al menos, una o dos semanas, con objeto de disminuir el riesgo de que aparezcan reacciones de retirada (ver secciones 4.4 y 4.8). Sin embargo, el periodo de tiempo necesario para reducir progresivamente la dosis y las reducciones de esta dependen de la dosis, de la duración del tratamiento y del paciente. Para algunos pacientes, puede que se interrumpa el tratamiento de forma gradual a lo largo de varios meses o más. En el caso de que aparezcan síntomas que el paciente no pueda tolerar después de una disminución de dosis o durante la retirada del tratamiento, debe valorarse la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis 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 que se encuentren actualmente en tratamiento con formas farmacéuticas de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiarse a venlafaxina cápsulas duras de liberación prolongada a la dosis equivalente más próxima. 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. Puede ser necesario el ajuste individualizado de la dosis.

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

4.3. Contraindicaciones

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

Está contraindicado el tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) irreversibles, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con síntomas como agitación, temblores e

hipertermia. La venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras interrumpir un tratamiento con un IMAO irreversible.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 está asociada con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autolesión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que tiene lugar una remisión significativa. Puesto que dicha mejoría puede no tener lugar durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un cuidadoso seguimiento de los pacientes hasta que dicha mejoría se produzca. Según la experiencia clínica general el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras alteraciones psiquiátricas para las que se prescribe venlafaxina pueden también asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas al trastorno depresivo mayor. Por tanto, cuando se esté tratando a pacientes con otros trastornos psiquiátricos se deben tomar las mismas precauciones consideradas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio y aquellos que presenten un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, con lo cual debe hacerse un cuidadoso seguimiento durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida con los antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años.

Durante el tratamiento con el fármaco, se debe realizar un cuidadoso seguimiento a los pacientes, y en particular a aquellos de elevado riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambios de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de hacer un seguimiento de cualquier empeoramiento clínico, de la aparición de comportamientos o pensamientos suicidas y de cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si estos síntomas aparecen.

Población pediátrica

Venlafaxina no deberá utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá monitorizarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, se carece de

datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, puede producirse el síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal, con el tratamiento con venlafaxina, especialmente con el uso simultáneo de otros agentes que puedan influir en el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos (incluidos, triptanes, ISRS, ISRN, anfetaminas, litio, sibutramina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina) con agentes medicinales que alteran el metabolismo de la serotonina como los 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).

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 síndrome neuroléptico maligno (SNM), que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con una posible variación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental.

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

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

Glaucoma de ángulo estrecho

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

Presión arterial

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

Frecuencia cardíaca

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

Cardiopatía y riesgo de arritmia

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

En la experiencia tras la comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc, Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardíacas mortales con el uso de venlafaxina, especialmente con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para padecer prolongación del

intervalo QTc/TdP. Debe considerarse la relación riesgo-beneficio antes de prescribir venlafaxina a pacientes con riesgo elevado de arritmia cardíaca grave o prolongación de QTc. (ver sección 5.1).

Convulsiones

Pueden aparecer convulsiones en el tratamiento con venlafaxina. Al igual que con todos los agentes antidepresivos deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y deben vigilarse estrechamente los pacientes correspondientes. Debe interrumpirse el tratamiento si cualquier paciente desarrolla crisis.

Hiponatremia

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

Sangrado anormal

Los medicamentos que inhiben la captación de serotonina pueden conducir a una reducción de la función plaquetaria. Los acontecimientos de sangrados relacionados con el uso de ISRS y IRSN han oscilado desde equimosis, hematomas, epistaxis, y petequias hasta hemorragias gastrointestinales potencialmente mortales. El riesgo de hemorragia puede aumentar en pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, venlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con predisposición a hemorragias, incluyendo los pacientes que están tomando anticoagulantes e inhibidores plaquetarios. 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 durante al menos 3 meses en ensayos clínicos controlados por placebo. Deben considerarse mediciones de los niveles del colesterol sérico durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

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

Manía/hipomanía

Puede presentarse 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 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 al inicio, cambios de dosis e interrupción del tratamiento.

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

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.

Interrupción del tratamiento

Son frecuentes los efectos de suspensión con los antidepresivos y, a veces, estos pueden llegar a ser duraderos y graves. Se han observado pensamientos suicidas y agresiones en pacientes durante los cambios en la pauta de administración de venlafaxina, incluso durante la suspensión. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados atentamente cuando se reduzca la dosis o durante la suspensión (ver sección 4.4, "Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico" y "Agresividad").

Son frecuentes los síntomas de retirada tras la suspensión del tratamiento, sobre todo si la interrupción ha sido brusca (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento (durante la disminución progresiva de la dosis y tras la disminución progresiva de la dosis) se presentaron en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaban placebo.

El riesgo de síntomas de retirada depende de varios factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento, así como el intervalo de reducción de dosis. Las reacciones que se comunican con más frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluida la parestesia), trastornos del sueño (como insomnio y sueños muy vividos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, deterioro 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 alta. Normalmente tienen lugar en los primeros días después de la supresión del tratamiento, pero se han comunicado estos síntomas, muy raramente, en pacientes que han olvidado una dosis. Normalmente estos síntomas son autolimitados y suelen resolverse en dos semanas, aunque en algunas personas pueden durar más tiempo (2-3 meses o más). Por tanto, se recomienda reducir gradualmente la dosis de venlafaxina, cuando se suprima el tratamiento, durante un periodo de varias semanas o meses, según las necesidades del paciente (ver sección 4.2). En algunos pacientes, la supresión puede durar meses o más.

Acatisia/agitación psicomotora

El uso de venlafaxina se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable y preocupante y por una necesidad de estar en movimiento, a menudo acompañada de incapacidad para sentarse o permanecer en reposo. Su aparición es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, puede ser perjudicial aumentar la dosis.

Sequedad bucal

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

Diabetes

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

Interacciones con pruebas de laboratorio

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

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 monoaminoxidasa (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 sección 4.3 y 4.4).

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

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

IMAO no selectivo, reversible (linezolid)

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

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

Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, puede producirse el síndrome serotoninérgico, un estado potencialmente mortal, con el tratamiento con venlafaxina, especialmente con el uso simultáneo 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, metadona o pentazocina), con agentes medicinales que alteran el metabolismo de la serotonina (como IMAO, por ejemplo, azul de metileno) o con precursores de la serotonina (como suplementos de triptófano) u otros antipsicóticos o 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.

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.

Fármacos que prolongan el intervalo QT

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

Los tipos de medicamentos más relevantes incluyen:

- antiarrítmicos de clase Ia y III (ej., quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)

- algunos antipsicóticos (ej. tioridazina)
- algunos antibióticos macrólidos (ej. eritromicina)
- algunos antihistamínicos
- algunos antibióticos quinolónicos (ej. moxifloxacino)

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

Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina:

Ketoconazol (Inhibidor de CYP3A4)

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

Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos:

Litio

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

Diazepam

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

Imipramina

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

Haloperidol

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

Risperidona

Venlafaxina incrementó el AUC de risperidona en un 50% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la cantidad total de principio activo (risperidona más 9 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

En un estudio farmacocinético con indinavir se ha demostrado una reducción del AUC del 28% y un descenso de la $C_{m\acute{a}x}$ de indinavir del 36%. Indinavir no influyó en la farmacocinética de venlafaxina y ODV. No se conoce el significado clínico de esta interacción.

Efecto de venlafaxina en otros medicamentos. Medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450:

Estudios *in vivo* señalan que venlafaxina es un inhibidor de CYP2D6 relativamente débil. Venlafaxina no inhibió CYP3A4 (alprazolam y carbamazepina), CYP1A2 (cafeína) y CYP2C9 (tolbutamida) o CYP2C19 (diazepam) *in vivo*.

Anticonceptivos orales

En la experiencia posterior a la comercialización, se han notificado embarazos no deseados en mujeres que tomaban anticonceptivos orales durante el tratamiento con venlafaxina. No existe un indicio claro de que dichos embarazos fueran resultado de un consumo de venlafaxina. No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos hormonales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre 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 los 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.

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

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS durante el embarazo, particularmente al final del embarazo, pueden aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN). Aunque no se han realizado estudios que investiguen la asociación de PPHN 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).

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

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 hembra 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

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

Tabla de reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis*, anemia aplásica*, neutropenia*, pancitopenia*	Trombocitopenia*	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica*		
Trastornos endocrinos				Secreción inadecuada de hormona antidiurética*	Prolactina elevada en sangre*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito		Hiponatremia*		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado de confusión*, despersonalización*, anorgasmia, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas, inquietud*	Alucinaciones maníacas, desrealización, orgasmo anormal, apatía, hipomanía, bruxismo*	Delirio*		Ideas y comportamientos suicidas ^a , agresividad ^b
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza* ^c sedación	Acatisia*, disgeusia, parestesia, temblor	Síncope, mioclonos, coordinación anormal*, trastorno del equilibrio*, disquinesia*	Convulsión, síndrome neuroléptico maligno (NMS)*, síndrome de serotonina*, distonía*	Discinesia tardía*	
Trastornos oculares		Trastorno en la acomodación,		Glaucoma de ángulo cerrado*		

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
		incluida visión borrosa, midriasis, discapacidad visual				
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos*				Vértigo
Trastornos cardíacos		Palpitaciones*, taquicardia		Fibrilación ventricular, taquicardia ventricular*, Torsade de pointes*, 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, sequedad de boca, estreñimiento	Vómitos, diarrea*	Hemorragia gastrointestinal*	Pancreatitis*		
Trastornos hepato biliares			Prueba anormal de función hepática*	Hepatitis*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis* (incluidos sudores nocturnos)*	Erupción, prurito*	Angioedema*, reacción fotosensible, equimosis, alopecia*, urticaria*	Síndrome de Stevens-Johnson*, eritema multiforme*, necrólisis epidérmica tóxica*		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía		Rabdomiólisis*		
Trastornos renales y urinarios		Dificultad para iniciar la micción, retención urinaria, polaquiuria*	Incontinencia urinaria*			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia*, metrorragia*, trastorno de la eyaculación, disfunción eréctil				Hemorragia posparto
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, cansancio, escalofríos*			Hemorragia de la mucosa*	
Exploraciones complementarias		Aumento del colesterol en sangre, aumento de peso, disminución de peso			Tiempo prolongado de hemorragia*	

* Reacción adversa identificada después de la comercialización.

^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.

Retirada del tratamiento

La retirada de venlafaxina (particularmente cuando se realiza de forma brusca) conduce frecuentemente a la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones notificadas con más frecuencia son: mareos, alteraciones

sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, vértigo, cefalea, síndrome gripal, deterioro visual e hipertensión. Generalmente, estos síntomas son de leves a moderados y son autolimitados, aunque en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto, se aconseja que cuando ya no se requiera tratamiento con venlafaxina, se lleve a cabo una retirada gradual mediante reducción gradual de la dosis. Sin embargo, en algunos pacientes se produjeron agresiones graves e ideas suicidas con reducción de la dosis o durante la retirada (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 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, 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 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

Síntomas

En la experiencia post-comercialización, 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 por sobredosis incluyen taquicardia, cambios en el nivel de consciencia (que oscila desde somnolencia hasta coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Otros acontecimientos incluyen alteraciones electrocardiográficas (por ejemplo, prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación de QRS [ver sección 5.1]), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, hipoglucemia, vértigo y muerte. 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 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.

Tratamiento

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 recomiendan medidas de soporte general y sintomáticas; se deben monitorizar el ritmo cardíaco y los signos vitales. No se recomienda la inducción del vómito cuando exista riesgo de aspiración. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado puede limitar también la absorción del principio activo. La diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y exanguinotransfusión son de beneficio dudoso. No se conocen 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 demostrado que la venlafaxina y su principal metabolito, O-desmetilvenlafaxina (ODV), son inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Venlafaxina también inhibe débilmente la recaptación de dopamina.

Efectos farmacodinámicos

Venlafaxina y su metabolito activo reducen la sensibilidad del receptor β -adrenérgico tras la administración tanto aguda (unidosis) como crónica. Venlafaxina y ODV son muy similares con respecto a su acción general sobre la recaptación de neurotransmisores y unión a receptores.

Venlafaxina no tiene prácticamente afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos, H₁-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 inhibitoria de la monoamina oxidasa (MAO).

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

Eficacia clínica y seguridad

Episodios de depresión mayor

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

En un estudio a más largo plazo, los pacientes ambulatorios adultos que habían respondido durante un ensayo abierto de 8 semanas con venlafaxina de liberación prolongada (75, 150 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 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.

Trastornos 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.

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Venlafaxina se metaboliza ampliamente, principalmente al metabolito activo O-desmetilvenlafaxina (ODV). Las semividas plasmáticas medias \pm DE de venlafaxina y ODV son 5 ± 2 horas y 11 ± 2 horas, respectivamente. Las concentraciones de estado estacionario de venlafaxina y ODV se alcanzan en los 3 días de tratamiento con dosis múltiples orales.

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 O-desmetilvenlafaxina (ODV) en 2 y 3 horas, respectivamente. Tras la administración de las cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina, se alcanza el pico de concentración plasmática de venlafaxina y ODV en las 5,5 horas y 9 horas, respectivamente. Cuando se administran dosis diarias iguales de venlafaxina bien como un comprimido de liberación inmediata o como una cápsula de liberación

prolongada, la cápsula de liberación prolongada proporciona una tasa de absorción más lenta, pero el mismo grado de absorción en comparación con el comprimido de liberación inmediata. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad de venlafaxina y ODV.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

Venlafaxina y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Aproximadamente el 87% de una dosis de venlafaxina se recupera en la orina en el plazo de 48 horas, o bien como venlafaxina inalterada (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) u otros metabolitos inactivos secundarios (27%). La media \pm DE del aclaramiento plasmático en el estado estacionario de venlafaxina y ODV son $1,3 \pm 0,6$ l/h/kg y $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg, respectivamente.

Linealidad/No linealidad

Venlafaxina y ODV muestran cinéticas lineales en el intervalo de dosis de 75 mg a 450 mg/día.

Poblaciones especiales

Edad y sexo

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

Metabolizadores rápidos / lentos de CYP2D6

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Hipromelosa
Copolímero de metacrilato de amonio (Tipo B)
Lauril sulfato de sodio
Estearato magnésico

Recubrimiento:

Copolímero básico de metacrilato de butilo

Venlafaxina Retard Viatris 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG:

Cápsulas:

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

Venlafaxina Retard Viatris 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG:

Cápsulas:

Dióxido de titanio (E-171)
Eritrosina (E-127)
Carmín de índigo (E-132)
Gelatina

Tinta de impresión:

Cera Shellac
Óxido de hierro negro

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PE/PVDC/Aluminio en envases de 7, 10, 14, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 70, 90, 100, 500 y 1000 cápsulas, blíster de PVC/PE/PVDC/Aluminio perforado unidosis de 30 cápsulas, multienvases que contienen 90 (3 envases de 30) o 100 (2 envases de 50) cápsulas y frascos HDPE de 60 ml, 100 ml, 400 ml, 600 ml que contienen 7, 10, 14, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 70, 90, 100 y 250 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Venlafaxina Retard Viatriis 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG:70280
Venlafaxina Retard Viatriis 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG: 70281

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

Fecha de la primera autorización:

Venlafaxina Retard Viatriis 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG: 19/noviembre/2008
Venlafaxina Retard Viatriis 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG: 20/noviembre/2008

Fecha de la última renovación: 01/noviembre/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2024