

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 75 mg de venlafaxina (en forma de hidrocloreto).  
Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 150 mg de venlafaxina (en forma de hidrocloreto).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada.

75 mg: Cápsula dura de gelatina de tamaño 1 con cuerpo y tapa opacos de color carne (rosado), marcada axialmente con “MYLAN” sobre “VE75” con tinta negra.

150 mg: Cápsula dura de gelatina de tamaño 0 con cuerpo y tapa opacos de color naranja oscuro, marcada axialmente con “MYLAN” sobre “VE150” con tinta negra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de episodios depresivos mayores.  
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 una vez al día. Los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día pueden obtener más beneficios incrementando la dosis hasta una dosis máxima de 375 mg/día. Los aumentos de la dosis pueden realizarse en intervalos de 2 o más semanas. Si está justificado clínicamente debido a la gravedad de los síntomas, pueden realizarse aumentos de la dosis en intervalos más frecuentes, aunque 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 mínima eficaz.

Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente durante varios meses o más. El tratamiento debe volver a evaluarse periódicamente en cada paciente. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para prevenir recurrencias de episodios depresivos mayores (EDM). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada para prevenir recurrencias de EDM es la misma que la usada durante el episodio en curso.

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 una vez al día. Los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día pueden obtener más beneficios incrementando la dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos de la dosis pueden realizarse en intervalos de 2 o más semanas.

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

Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente durante varios meses o más. Debe volver a evaluarse el tratamiento periódicamente en cada paciente.

### *Trastorno de ansiedad social*

La dosis recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg una vez al día. No hay datos sugestivos de que dosis superiores proporcionen un beneficio adicional.

Sin embargo, en pacientes individuales que no responden al tratamiento inicial con 75 mg/día, puede considerarse una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos de la dosis pueden realizarse en intervalos de 2 o más semanas.

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

Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente durante varios meses o más. Debe volver a evaluarse el tratamiento periódicamente en cada paciente.

### *Trastorno de pánico*

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

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

Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente durante varios meses o más. Debe volver a evaluarse el tratamiento periódicamente en cada paciente.

## Poblaciones especiales

### *Uso en pacientes de edad avanzada*

No es necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina tomando como base únicamente la edad del paciente. No obstante, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada (p. ej., debido a la posibilidad de que se produzcan alteraciones renales y a las posibilidades de que, con el envejecimiento, haya cambios en la sensibilidad y la afinidad de los neurotransmisores). Siempre debe usarse la dosis mínima eficaz y debe realizarse una estrecha monitorización de los pacientes cuando sea preciso un aumento de la dosis.

## Población pediátrica

Venlafaxina Retard Mylan Pharmaceuticals no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años.

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no han demostrado la eficacia de venlafaxina en estos pacientes y no justifican su uso en ellos (ver secciones 4.4 y 4.8).

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

#### *Uso en pacientes con insuficiencia hepática*

En general, en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, debe considerarse una reducción de la dosis del 50%. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, puede ser aconsejable ajustar la dosis en cada paciente de forma individualizada.

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

#### *Uso en pacientes con insuficiencia renal*

Aunque no es necesario un cambio en la pauta de administración para los pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) entre 30 y 70 ml/minuto, se recomienda precaución. La dosis de venlafaxina debe reducirse en un 50% en los pacientes en hemodiálisis y en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min). Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en este tipo de pacientes, puede ser aconsejable ajustar la dosis en cada paciente de forma individualizada.

#### *Síntomas de retirada observados tras la interrupción del tratamiento con venlafaxina*

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se interrumpe el tratamiento con venlafaxina, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de al menos una a dos semanas con objeto de reducir el riesgo de que aparezcan reacciones de retirada (ver secciones 4.4 y 4.8). Si se producen síntomas que el paciente no puede tolerar después de una disminución de la dosis o al interrumpir el tratamiento, debe valorarse la necesidad de reanudar la administración de la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de forma más gradual.

#### Forma de administración

Para uso oral.

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

Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina con la dosis diaria equivalente que más se aproxime a la que tomaban con los comprimidos. Por ejemplo, los comprimidos de 37,5 mg de liberación inmediata tomados dos veces al día pueden sustituirse por cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina de 75 mg una vez al día. Pueden ser necesarios ajustes individuales de la dosis.

No es posible administrar dosis inferiores a 75 mg con este producto. Debe utilizarse otros productos con concentraciones menores.

Venlafaxina Retard Mylan Pharmaceuticals contiene 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 irreversibles de la monoaminoxidasa (IMAO), debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con síntomas como agitación, temblores e hipertermia. El tratamiento con venlafaxina no debe iniciarse hasta pasados al menos 14 días desde la suspensión del tratamiento con un IMAO irreversible.

El tratamiento con venlafaxina debe haberse suspendido al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible (ver secciones 4.4 y 4.5).

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

##### Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Dado que es posible que la mejoría no se alcance durante las primeras semanas o más de tratamiento, debe realizarse una estrecha monitorización de los pacientes hasta que se produzca la mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

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 estar asociados al trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, al tratar a pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben adoptarse las mismas precauciones que en el tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o los 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 precisan una estrecha monitorización durante el tratamiento. Un metanálisis 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 menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico debe ir acompañado de una estrecha supervisión de los pacientes, y en particular de los pacientes de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y tras cualquier cambio en la dosis. Se debe advertir a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) de la necesidad de monitorizar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamiento suicida y cambios inusuales en el comportamiento y solicitar asistencia médica inmediatamente si se presentan estos síntomas.

##### Población pediátrica

Venlafaxina Retard Mylan Pharmaceuticals no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos de suicidio) y la hostilidad (predominantemente agresividad, comportamiento de confrontación e ira) se observaron con mayor frecuencia en ensayos clínicos realizados en niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a los que recibieron placebo. Si, a pesar de ello, se decidiese iniciar el tratamiento con este fármaco por considerarse clínicamente necesario, se realizará una estrecha monitorización del paciente para detectar la aparición de síntomas de suicidio. Además, en niños y adolescentes, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo relativos al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

##### 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 el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos (incluidos triptanes, ISRS, ISRN, litio, sibutramina, Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes que afectan el metabolismo de la serotonina (como los IMAO, por ejemplo, azul de metileno), con precursores de la serotonina (tales como aportes complementarios de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos (ver secciones 4.3 y 4.5).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías 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 posible fluctuación rápida de las constantes 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 recomienda la observación estrecha del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y al aumentar la dosis.

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

#### Glaucoma de ángulo estrecho

Puede producirse midriasis con el tratamiento con venlafaxina. Se recomienda monitorizar estrechamente a los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma 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 muy elevada que requirió tratamiento inmediato. Debe examinarse cuidadosamente a todos los pacientes para detectar presión arterial elevada y debe controlarse la hipertensión preexistente antes de iniciar el tratamiento. Debe controlarse periódicamente la presión arterial tras el inicio del tratamiento y después de cada aumento de la dosis. Se debe tener precaución en pacientes con patologías subyacentes que podrían verse afectadas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo, pacientes con alteración de la función cardíaca.

#### Frecuencia cardíaca

Pueden producirse aumentos en la frecuencia cardíaca, especialmente con dosis más altas. Se debe tener precaución en pacientes con patologías subyacentes que podrían verse afectadas por aumentos en la frecuencia cardíaca.

#### Cardiopatía y riesgo de arritmia

No se ha evaluado el uso de venlafaxina en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por ello, se debe usar con precaución en estos pacientes.

En la experiencia de farmacovigilancia, 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 en casos de sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para padecer prolongación del intervalo QTc/TdP. Se debe tener en cuenta la relación riesgo-beneficio antes de prescribir venlafaxina a pacientes con riesgo elevado de arritmia cardíaca grave o prolongación QTc.

#### Convulsiones

Con el tratamiento con venlafaxina pueden producirse convulsiones. Al igual que con todos los demás antidepresivos, debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y debe monitorizarse estrechamente a esos pacientes. En caso de que un paciente sufra convulsiones, debe suspenderse el tratamiento.

#### Hiponatremia

Durante el tratamiento con venlafaxina, pueden aparecer casos de hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Se han notificado con mayor frecuencia en pacientes con hipovolemia o deshidratados. Los pacientes de edad avanzada, los tratados con diuréticos y los que presentan hipovolemia por otra causa pueden tener un riesgo mayor de experimentar este acontecimiento.

#### Sangrado anormal

Los medicamentos que inhiben la captación de serotonina pueden provocar una reducción de la función plaquetaria. Acontecimientos hemorrágicos relacionados con el uso de ISRSs e ISRNs abarcan desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias gastrointestinales amenazantes para la vida. El riesgo de hemorragia, puede aumentar en pacientes que toman venlafaxina. Al igual que ocurre con otros

inhibidores de la recaptación de serotonina, venlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con predisposición a hemorragias, incluidos los pacientes en tratamiento con anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.

#### Colesterol sérico

Se registraron aumentos clínicamente relevantes de 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 con placebo. Debe tenerse en cuenta la realización de mediciones de los niveles del colesterol sérico durante el tratamiento a largo plazo.

#### Administración concomitante con fármacos para la pérdida de peso

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con venlafaxina en combinación con agentes para la pérdida de peso, incluido fentermina. No se recomienda la administración concomitante de venlafaxina y agentes para la pérdida de peso. Venlafaxina no está indicado para la pérdida de peso ni en monoterapia ni 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 antidepresivos, incluida venlafaxina.

Al igual que ocurre con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar.

#### Agresividad

Puede producirse agresividad en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluida venlafaxina. Este efecto se ha notificado al inicio del tratamiento, con cambios de dosis y al interrumpirse el tratamiento.

Al igual que ocurre con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de agresividad.

#### Interrupción del tratamiento

Los síntomas de retirada son frecuentes cuando se interrumpe el tratamiento, especialmente si la interrupción es brusca (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos, se observaron acontecimientos adversos al interrumpir el tratamiento (durante la disminución progresiva de la dosis y posteriormente) en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y en el 17% de los pacientes que tomaban placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores, que incluyen la duración y la dosis del tratamiento y la velocidad de reducción de la dosis. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluida parestesia), alteraciones del sueño (incluidos insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y cefalea. Por lo general, estos síntomas son de leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad grave. Suelen producirse en los primeros días de la interrupción del tratamiento, pero en muy raras ocasiones se han notificado estos síntomas en pacientes a los que se les ha olvidado por descuido una dosis. Generalmente, estos síntomas se resuelven espontáneamente en 2 semanas, aunque en algunos pacientes pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por ello, se recomienda que, cuando se interrumpa el tratamiento con venlafaxina, se disminuya gradualmente la dosis durante varias semanas o meses, según las necesidades del paciente (ver sección 4.2).

#### Acatisia/agitación psicomotora

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

#### Xerostomía

En el 10% de los pacientes tratados con venlafaxina se ha notificado xerostomía. Como esto puede



incrementar el riesgo de caries, se debe recordar a los pacientes la importancia de la higiene bucal.

### Diabetes

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

### Disfunción sexual

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

### Interacciones con pruebas de laboratorio

Se han notificado falsos positivos en los inmunoensayos de orina para 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.

## **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. El tratamiento con venlafaxina no debe iniciarse hasta pasados al menos 14 días tras la suspensión del tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe haberse suspendido al menos 7 días antes de iniciar 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, 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 suspender la administración de venlafaxina al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO reversible (ver sección 4.4).

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

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

Se han notificado reacciones adversas graves en pacientes que habían suspendido recientemente el tratamiento con un IMAO y habían iniciado un tratamiento con venlafaxina, o que habían suspendido hacía poco el tratamiento con venlafaxina antes de comenzar tratamiento con un IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, hiperhidrosis, náuseas, vómitos, sofocos, mareos e hipertermia, con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y fallecimiento.

#### *Síndrome serotoninérgico*

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, puede producirse síndrome serotoninérgico, que es 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 (tales como triptanes, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con fármacos que influyen en el metabolismo de la serotonina, (como los IMAO e.j. azul de metileno), o con precursores de la serotonina (como los suplementos de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos (ver secciones 4.3 y 4.4).

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un ISRN o un agonista de los receptores serotoninérgicos (triptán) está clínicamente justificado, se recomienda la observación estrecha del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y al aumentar la dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de la serotonina (tales como suplementos de triptófano) (ver sección 4.4).

#### *Sustancias activas sobre el SNC*

No se ha evaluado sistemáticamente el riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias que actúan en el SNC. Por ello, se recomienda precaución cuando venlafaxina se administra en combinación con otras sustancias que actúan en el SNC.

#### *Etanol*

Se ha demostrado que venlafaxina no incrementa el deterioro de las capacidades mentales y motoras producido por el etanol. No obstante, al igual que con todas las sustancias que actúan en el SNC, se debe advertir a los pacientes que eviten el consumo de alcohol.

#### Medicamentos 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.

#### Efectos de otros medicamentos sobre venlafaxina

##### *Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)*

Un estudio farmacocinético con ketoconazol en metabolizadores lentos (ML) y rápidos (MR) de la enzima CYP2D6 dio como resultado un AUC superior de venlafaxina (del 70% y del 21% en pacientes ML y MR de CYP2D6, respectivamente) y de 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 (p. ej., atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina puede aumentar los niveles de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por lo 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 síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de venlafaxina y litio (ver Síndrome serotoninérgico).

##### *Diazepam*

Venlafaxina no tiene efectos sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. Diazepam no parece afectar a 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 a las propiedades 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 administró diariamente una dosis de 75 mg a 150 mg de venlafaxina. Imipramina no alteró las propiedades farmacocinéticas de venlafaxina ni de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Se debe tener precaución con la administración concomitante de venlafaxina e imipramina.

### *Haloperidol*

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró un descenso del 42% en el aclaramiento oral total de este fármaco, un incremento del 70% en el AUC y un aumento del 88% en la  $C_{m\acute{a}x}$ , pero no se observaron cambios en la semivida del mismo. Esto se debe tener en cuenta en los pacientes que reciban haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

### *Risperidona*

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

### *Metoprolol*

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

### *Indinavir*

Un estudio farmacocinético con indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y del 36 % en la  $C_{m\acute{a}x}$  de indinavir. Indinavir no alteró las propiedades farmacocinéticas de venlafaxina ni de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

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

### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de venlafaxina en mujeres embarazadas.

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

Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS/ISRN), pueden producirse síntomas de retirada en recién nacidos si se usa venlafaxina hasta el parto o hasta 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. Estas complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto.

Los datos epidemiológicos han sugerido que el uso de ISRS en el embarazo, especialmente en sus últimas fases, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN). Aunque ningún estudio ha investigado la relación entre la HPPRN y el tratamiento con ISRN, no puede descartarse este posible riesgo con venlafaxina, teniendo en cuenta el mecanismo de acción asociado a este fármaco (inhibición de la recaptación de serotonina).

Pueden observarse los siguientes síntomas en los recién nacidos si la madre ha usado un ISRS/ISRN en las últimas fases de embarazo: irritabilidad, temblores, hipotonía, llantos persistentes y dificultad para la succión o para dormir. Estos síntomas pueden deberse a efectos serotoninérgicos o a síntomas de

exposición. En la mayoría de los casos, estas complicaciones se observan inmediatamente después del parto o en las 24 horas siguientes.

#### 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. Tras la interrupción de la lactancia, también se han notificado síntomas acordes con los que se experimentan al suspender el tratamiento con venlafaxina. No puede descartarse la existencia de riesgo para el lactante. Se debe decidir si es necesario continuar o interrumpir la lactancia o continuar o interrumpir el tratamiento con venlafaxina tras tener en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con venlafaxina para la madre.

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

Cualquier medicamento psicoactivo puede alterar la capacidad de juicio, pensamiento y las habilidades motoras.

Venlafaxina puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

#### **4.8. Reacciones adversas**

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

A continuación, se enumeran las reacciones adversas por frecuencia y clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: 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).

<b>Órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Trombocitopenia, trastornos hemáticos, incluidas agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia y pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica

Órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos endocrinos					Síndrome de secreción inadecuada de Hormona Antidiurética (SIADH)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Reducción del apetito			Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos		Estado confusional, despersonalización, anorgasmia, disminución de la libido, nerviosismo, insomnio, pesadillas	Alucinaciones, desrealización, agitación, orgasmo anómalo (mujeres), apatía, hipomanía, bruxismo	Manía	Ideas suicidas y comportamientos suicidas*, delirio, agresividad**
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea***	Somnolencia, temblores, parestesia, hipertonía	Acatisia, inquietud psicomotora, síncope, mioclonía, alteración de la coordinación, trastorno del equilibrio, disgeusia	Convulsión	Síndrome neuroléptico maligno (SNM), síndrome serotoninérgico, trastorno extrapiramidal, incluidas distonía y discinesia, discinesia tardía
Trastornos oculares		Alteraciones visuales, incluida visión borrosa, midriasis, trastorno de la acomodación			Glaucoma de ángulo estrecho
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus			Vértigo
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	Taquicardia		Fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluida <i>Torsade de pointes</i> )
Trastornos vasculares		Hipertensión, vasodilatación (principalmente, rubor)	Hipotensión ortostática		Hipotensión, hemorragia (hemorragia de las membranas mucosas)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezos	Disnea		Eosinofilia pulmonar

Órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, xerostomía	Vómitos, diarrea, estreñimiento	Hemorragia digestiva		Pancreatitis
Trastornos hepato-biliares					Hepatitis, alteraciones en las pruebas de función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis (incluida sudoración nocturna)		Angioedema, reacción de fotosensibilidad, equimosis, exantema, alopecia		Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, prurito, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios		Disuria (principalmente dificultad para iniciar la micción), polaquiuria	Retención urinaria	Incontinencia urinaria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Trastornos menstruales asociados a aumento del sangrado o sangrado irregular (p. ej., menorragia, metrorragia), trastornos de la eyaculación, disfunción eréctil			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, cansancio, escalofríos			
Exploraciones complementarias		Aumento del colesterol en sangre	Aumento de peso, pérdida de peso		Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, aumento del tiempo de coagulación, aumento de los niveles de prolactina en sangre

\* Se han notificado casos de ideas suicidas y de comportamientos suicidas durante el tratamiento con venlafaxina o inmediatamente después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4.).

\*\* Ver sección 4.4

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

La retirada de venlafaxina (sobre todo cuando se realiza de forma brusca) ocasiona frecuentemente la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareo, alteraciones sensoriales (incluida parestesia), alteraciones del sueño (incluidos insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, vértigo, cefalea y síndrome pseudogripal. En general, estos síntomas son de leves a moderados y se resuelven espontáneamente, aunque, en algunos pacientes, pueden ser graves y/o prolongados. Por lo tanto, se recomienda que, cuando ya no se requiera tratamiento con venlafaxina, se lleve a cabo una retirada gradual mediante disminución progresiva de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### *Población pediátrica*

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

En ensayos clínicos realizados en la población pediátrica se han observado reacciones adversas relacionadas con ideas suicidas. También aumentó el número de notificaciones de hostilidad y, especialmente en pacientes con trastorno depresivo mayor, de autoagresión

En concreto, en la población pediátrica, se observaron las siguientes reacciones adversas: dolor abdominal, agitación, dispepsia, equimosis, epistaxis y mialgia.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## **4.9. Sobredosis**

#### *Síntomas*

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

Los estudios retrospectivos publicados informan de que la sobredosis de venlafaxina puede estar asociada a un aumento del riesgo de desenlaces fatales en comparación con el observado con fármacos antidepresivos ISRS, pero menor que con 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 aumento del riesgo de desenlaces fatales a la toxicidad de venlafaxina en caso de sobredosis, y no a algunas características de los pacientes tratados con este fármaco. Debe prescribirse la menor dosis de venlafaxina que permita un correcto tratamiento del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

#### *Procedimiento*

Se recomiendan medidas de soporte general y sintomáticas; se deben monitorizar el ritmo cardíaco y las constantes vitales. No se recomienda la inducción del vómito cuando exista riesgo de aspiración. El lavado gástrico puede ser aconsejable 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, la diálisis, la hemoperfusión y la 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: N06A-X16

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

Venlafaxina no tiene prácticamente afinidad por los receptores muscarínicos, colinérgicos, histaminérgicos  $H_1$  o  $\alpha_1$ -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 monoaminoxidasa (MAO).

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

#### *Episodios depresivos mayores*

Se ha demostrado la eficacia de venlafaxina de liberación inmediata como tratamiento para episodios depresivos mayores en cinco ensayos a corto plazo, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, con una duración de 4 a 6 semanas y 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 más a largo plazo, los pacientes ambulatorios adultos que habían respondido durante un ensayo abierto de 8 semanas con venlafaxina de liberación prolongada (75, 150 ó 225 mg) fueron asignados aleatoriamente para continuar el tratamiento con venlafaxina de liberación prolongada a la misma dosis o recibir tratamiento con placebo, durante 26 semanas de observación para determinar si había recidiva.

En un segundo estudio a más 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 y controlado con placebo llevado a cabo en pacientes adultos tratados de forma ambulatoria con episodios depresivos mayores recurrentes, que habían respondido al tratamiento con venlafaxina (de 100 a 200 mg/día, con una pauta de administración 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 (TAG) en dos estudios de dosis fijas (de 75 a 225 mg/día) controlados con placebo y de 8 semanas de duración, en un estudio de dosis fijas (de 75 a 225 mg/día) controlado con placebo y de 6 meses de duración y en un estudio de dosis flexibles (37,5, 75 y 150 mg/día) controlado con placebo y de 6 meses de duración en pacientes adultos tratados de forma ambulatoria.

Aunque también se obtuvieron datos sugestivos 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 más altas.

#### *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, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, con grupos paralelos y de 12 semanas de duración y en un estudio de dosis fija/flexible, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos y de 6 meses de duración en pacientes adultos tratados de forma ambulatoria. Los pacientes recibieron dosis de entre 75 y 225 mg/día. No se obtuvieron datos sugestivos de una mayor eficacia en el grupo de 150 a 225 mg/día en comparación con el grupo de 75 mg/día en el estudio de 6 meses.

#### *Trastorno de pánico*

Se estableció la eficacia de las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada como tratamiento para el trastorno de pánico en dos estudios multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo y de 12 semanas de duración, llevados a cabo en pacientes adultos tratados de forma ambulatoria con trastorno de pánico, con o sin agorafobia. La dosis inicial en estudios de trastorno de pánico fue 37,5 mg/día durante 7 días. Después, 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 doble ciego, controlado con placebo y con grupos paralelos, de la seguridad, eficacia y prevención de recidivas a largo plazo en pacientes adultos tratados de forma ambulatoria que había respondido al tratamiento en 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).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

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

### Absorción

Al menos el 92 % de venlafaxina se absorbe tras dosis orales únicas de venlafaxina de liberación inmediata. La biodisponibilidad absoluta es del 40 % al 45 % debido al metabolismo presistémico. Tras la administración de venlafaxina de liberación inmediata, el pico de la concentración plasmática de venlafaxina y ODV se alcanza a las 2 y 3 horas, respectivamente. Tras la administración de las cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina, el pico de la concentración plasmática de venlafaxina y ODV se alcanza a las 5,5 horas y 9 horas, respectivamente. Cuando se administran dosis diarias iguales de venlafaxina, bien como comprimido de liberación inmediata o como cápsula de liberación prolongada, la cápsula de liberación prolongada proporciona una velocidad 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 de venlafaxina en estado de equilibrio es de  $4,4 \pm 1,6$  l/kg tras la administración intravenosa.

### Biotransformación

Venlafaxina se metaboliza ampliamente en el hígado. Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que venlafaxina se transforma biológicamente en su principal metabolito activo, ODV, por acción de la enzima CYP2D6. Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que venlafaxina se metaboliza en un metabolito secundario, menos activo, N-desmetilvenlafaxina, por acción de la CYP3A4. Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que venlafaxina es un inhibidor débil de la enzima CYP2D6. Venlafaxina no inhibía las enzimas CYP1A2, CYP2C9 o CYP3A4.

### Eliminación

Venlafaxina y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Aproximadamente el 87 % de la dosis de venlafaxina se recupera en la orina en un plazo de 48 horas, 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 estado estacionario de venlafaxina y ODV es de  $1,3 \pm 0,6$  l/h/kg y  $0,4 \pm 0,2$  l/h/kg, respectivamente.

### Poblaciones especiales

#### *Edad y sexo*

La edad y el sexo del paciente no afectan significativamente a 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. Como la exposición total (AUC) de venlafaxina y ODV es similar en los metabolizadores lentos y en los rápidos, no hay necesidad de aplicar diferentes pautas de administración de venlafaxina para estos dos grupos.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

En pacientes con Child-Pugh A (insuficiencia hepática leve) y Child-Pugh B (insuficiencia hepática moderada), la semivida de venlafaxina y ODV se prolongó en comparación con los pacientes normales. Disminuyó el aclaramiento oral tanto de venlafaxina como de ODV. Se observó un amplio grado de variabilidad interindividual. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

En los pacientes en 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 pacientes 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 un ajuste de la dosis 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 gran variedad de pruebas *in vitro* e *in vivo*.

En estudios en animales sobre toxicidad para la reproducción se ha observado que, en ratas, se produce una disminución del peso de las crías, un aumento del número de crías nacidas muertas y un aumento del número de muertes de crías durante los 5 primeros días de lactancia. Se desconoce la causa de estas muertes. Estos efectos se produjeron con una dosis de 30 mg/kg/día, 4 veces la dosis diaria en humanos de 375 mg de venlafaxina (basada en mg/kg). La dosis sin efecto correspondiente a esos resultados fue de 1,3 veces la dosis en humanos. Se desconoce el posible riesgo en humanos.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Contenido de la cápsula:

Celulosa microcristalina (E460i)

Hidroxipropilcelulosa (E463)

Talco (E553b)

Parte interna del recubrimiento:

Hipromelosa (E464)

Macrogol

Recubrimiento de liberación prolongada:

Etilcelulosa (E462)

Hipromelosa (E464)

Tapa y cuerpo de la cubierta capsular:

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Gelatina (E441)

Tinta de impresión:

Goma laca (E904)

Propilenglicol (E1520)

Óxido de hierro negro (E172)

Hidróxido de potasio (E525)

## **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**

Blísteres de Aclar/PVC-Al, OPA/Al/PVC-Al y PVC/PVDC de 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 y 100 cápsulas.

Frascos de HDPE con 30 cápsulas.

Envase para uso hospitalario únicamente: frascos de HDPE con 250 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial para su eliminación.

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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

C/ Plom, 2-4, 5ª planta

08038 - Barcelona

España

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

Venlafaxina Retard Mylan Pharmaceuticals 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG: 76918

Venlafaxina Retard Mylan Pharmaceuticals 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG: 76917

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

Fecha de la primera autorización: 18/diciembre/2012

Fecha de la última renovación: 28/noviembre/2016

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

07/2019