

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ARAFAXINA RETARD 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
ARAFAXINA RETARD 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ARAFAXINA RETARD 75 mg, cada cápsula dura de liberación prolongada contiene venlafaxina (hidrocloruro) 75 mg.

ARAFAXINA RETARD 150 mg, cada cápsula dura de liberación prolongada contiene venlafaxina (hidrocloruro) 150 mg.

Excipientes con efecto conocido:
Sacarosa

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras de liberación prolongada.

Son cápsulas de gelatina dura que contienen esferoides blancos o blanquecinos.

Las cápsulas de liberación prolongada ARAFAXINA RETARD 75 mg son cápsulas nº 1 de tapa amarilla y cuerpo transparente.

Las cápsulas de liberación prolongada ARAFAXINA RETARD 150 mg son cápsulas nº 0 de tapa marrón y cuerpo transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de episodios depresivos mayores.
Prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Episodios depresivos mayores

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

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

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

ser apropiado para la prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores (EDM). En la mayoría de los casos la dosis recomendada en la prevención de 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.

Uso en pacientes de edad avanzada

No se considera necesario ningún ajuste de la dosis de venlafaxina basándose únicamente en la edad del paciente. Sin embargo, debe tener precaución al tratar a personas ancianas (por ejemplo, debido a la posibilidad de alteraciones renales, al potencial de cambio en la sensibilidad y la afinidad de los neurotransmisores que se producen con el envejecimiento). Siempre debe usarse la menor dosis efectiva y los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente cuando se requiere un aumento de la dosis.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad

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 los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada debe reducirse la dosis total diaria un 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 de Venlafaxina debe reducirse en un 50% en pacientes sometidos a hemodiálisis y para los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min). Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, sería deseable una individualización de la dosificación.

Síntomas de retirada observados con la interrupción de venlafaxina

Debe evitarse la suspensión 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 sección 4.4 y sección 4.8). 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 ingerir Venlafaxina con comida, aproximadamente a la misma hora del día. Las cápsulas se deben ingerir enteras con algo de líquido, sin romper, aplastar, masticar o disolver la cápsula en agua.

Los pacientes en tratamiento con Venlafaxina (en comprimido de liberación inmediata) a dosis terapéuticas pueden cambiarse a Venlafaxina (cápsulas de liberación prolongada) a la dosis equivalente más próxima (mg/día). 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. No obstante, en algunos casos pueden ser necesarios ajustes individuales de la dosis.

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

4.3. Contraindicaciones

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

No administrar concomitantemente con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), irreversibles, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con síntomas como agitación, temblores e hipertermia. El tratamiento con Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción del tratamiento con IMAO irreversible.

Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con cualquier IMAO irreversible (ver sección 4.4. y 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un incrementado del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (hechos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente controlados hasta que se produzca esta mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar cuando comienza a mejorar el cuadro clínico.

Otras alteraciones psiquiátricas para las que se prescribe venlafaxina, pueden también asociarse con mayor riesgo de hechos relacionados con el suicidio. Además, estas patologías pueden ser comórbidas con el trastorno depresivo mayor. Por tanto, deben observarse las mismas precauciones adaptadas cuando se tratan pacientes con trastorno depresivo mayor al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideas suicidas previo al inicio del tratamiento se conoce que poseen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que deberían ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos comparados con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

La estrecha supervisión de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo, debería acompañar al tratamiento farmacológico, especialmente, al inicio del tratamiento así como después de un cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta y buscar asesoramiento médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

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

supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, carecemos de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, puede producirse el desarrollo de reacciones como el Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) o síndrome serotoninérgico, un estado potencialmente mortal, con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes serotoninérgicos (incluidos ISRS, ISRN y triptanes), con agentes que afectan el metabolismo de la serotonina tales como los inhibidores de la MAO (por ejemplo, azul de metileno), o con antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos (ver secciones 4.3 y 4.5).

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

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

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

Glaucoma de ángulo estrecho

Dado que Venlafaxina puede producir midriasis, 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 de postcomercialización, se han comunicado casos de tensión arterial elevada que han requerido 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

Venlafaxina puede aumentar la frecuencia cardíaca, especialmente cuando se administra a dosis elevadas, por lo que se deberá tener precaución en aquellos pacientes cuyas condiciones pueden 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 arritmias cardiacas mortales con el uso de venlafaxina, especialmente con sobredosis. Debe considerarse la relación riesgo-beneficio antes de recetar venlafaxina a pacientes con riesgo elevado de arritmia cardiaca grave.

Convulsiones

Pueden aparecer convulsiones en el tratamiento con venlafaxina y 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, puede aparecer hiponatremia y/o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), normalmente en pacientes con deplección de volumen o deshidratados. Los pacientes ancianos, pacientes tratados con diuréticos y pacientes que tienen deplección de volumen por otra causa pueden tener un mayor riesgo de experimentar este acontecimiento.

Sangrado anormal

Los medicamentos que inhiben la recaptación de serotonina pueden dar lugar a anomalías de la agregación plaquetaria. El riesgo de sangrados cutáneos y de mucosas, incluyendo hemorragia gastrointestinal, puede aumentar en pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, venlafaxina 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 han observado elevaciones en los niveles séricos de colesterol en un 5,3% de los pacientes en tratamiento con venlafaxina y en el 0,0% de los pacientes tratados con placebo durante al menos 3 meses en ensayos clínicos controlados por placebo. Deben considerarse mediciones de los niveles del colesterol sérico durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

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

Manía/hipomanía

Puede producirse manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido agentes antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros antidepresivos, se deberá usar venlafaxina con precaución en pacientes con antecedentes o antecedentes familiares de trastorno bipolar, debido a que pueden aparecer cuadros de manía o hipomanía durante el tratamiento.

Agresividad

Pueden producirse episodios de agresividad en una pequeña proporción de pacientes que han recibido un tratamiento antidepresivo, incluyendo el tratamiento con Venlafaxina. Esto se ha notificado al inicio, cambios de dosis e interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros antidepresivos, la Venlafaxina debe administrarse cuidadosamente en aquellos pacientes con historiales de agresión.

Interrupción del tratamiento

Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas 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 en el 17% de los pacientes que utilizaron placebo.

El riesgo de reacciones de retirada depende de varios factores entre los que se encuentran la duración del tratamiento, la dosis utilizada y la tasa de reducción de dosis. Los síntomas de retirada comunicados con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo en algunos pacientes pueden ser graves.

Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de discontinuación del tratamiento; sin embargo en raras ocasiones se han comunicado casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Normalmente estos síntomas son autolimitados y se resuelven en dos semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2 – 3 meses o más). Por lo tanto, es importante tener en cuenta que cuando se suspende el tratamiento con venlafaxina debe reducirse gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o incluso meses, de acuerdo con las necesidades de cada paciente (ver “Síntomas de retirada observados con la interrupción de venlafaxina” en la sección 4.2).

Acatisia/agitación psicomotora

El uso de Venlafaxina se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por intranquilidad subjetivamente desagradable o angustiada y necesidad de estar en movimiento, frecuentemente acompañadas de dificultad para sentarse o permanecer en reposo. Su aparición es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes en los que aparece esta sintomatología, 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

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

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 monoaminooxidasa (IMAO)

IMAOs irreversibles no selectivos.

Venlafaxina no debe usarse en combinación con IMAOs irreversibles no selectivos. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción de tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo (ver 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 en pacientes que habían interrumpido el tratamiento con un IMAO y seguidamente habían comenzado tratamiento con Venlafaxina, o que interrumpieron el tratamiento con Venlafaxina y seguidamente empezaron tratamiento con IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, sofocos, vértigo, hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

Fármacos con actividad sobre el sistema serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, puede producirse el síndrome serotoninérgico, un estado potencialmente mortal, con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar al sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanes, ISRS, ISRN, litio, sibutramina, tramadol o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), con fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como los IMAO, por ejemplo azul de metileno), o con precursores de la serotonina (tales como aportes complementarios de triptófano).

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

Sustancias activas sobre el SNC

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

Etanol

Se ha demostrado que la venlafaxina no incrementa el deterioro de capacidades mentales y motoras producido por el etanol. Sin embargo, al igual que con todos los fármacos que actúan sobre el SNC, se deberá advertir al paciente que evite el consumo de alcohol durante el tratamiento con Venlafaxina.

Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

Ketoconazol (Inhibidor de CYP3A4)

Un estudio farmacocinético realizado con ketoconazol con metabolizadores rápidos (MR) y metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 dio como resultado concentraciones plasmáticas mayores 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 también el apartado *Fármacos con actividad sobre el sistema serotoninérgico*).

Diazepam

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

Imipramina

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

Haloperidol

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró un descenso del 42% en el aclaramiento oral total para este fármaco, un incremento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la C_{max}, pero no afectó a la semivida del mismo. Esto deberá ser tenido en cuenta en pacientes que reciban haloperidol y Venlafaxina de forma concomitante ya que sería necesario disminuir la dosis de haloperidol. 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 (suma de risperidona más 9-hidroxisperidona). Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

Metoprolol

La administración concomitante de Venlafaxina (50 mg cada 8 horas durante 5 días) y metoprolol (100 mg cada 24 horas durante 5 días) llevada a cabo en un estudio de interacción farmacocinética de ambas moléculas 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, -hidroximetoprolol. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho en los pacientes hipertensos. El metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de la Venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Debe tenerse precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

Indinavir

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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

Los datos epidemiológicos sugieren que el uso de los ISRS en el embarazo, especialmente en la etapa final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HPPN). Aunque no se dispone de estudios que investiguen la asociación de HPPN y el tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRNS), este riesgo potencial no puede descartarse con ARAFAXINA RETARD teniendo en cuenta los mecanismos de acción relacionados (inhibición de la recaptación de serotonina).

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

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

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

ARAFAXINA RETARD puede producir sedación y 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 registradas con mayor frecuencia ($>1/10$) fueron náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos)

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por órganos y sistemas de acuerdo con las categorías de frecuencia siguientes:

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 ($< 1/10.000$) o Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocidas
Trastornos de la sangre y el sistema linfático					Trombocitopenia, Discrasias sanguíneas (incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia y pancitopenia)
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos					Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)
Trastornos del metabolismo y nutrición		Disminución del apetito			Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos		Estados de confusión, despersonalización,	Alucinaciones, desrealización, agitación, orgasmo	Manía	Ideación y comportamientos suicidas**, delirium,

		Anorgasmia, disminución de la libido, nerviosismo, insomnio, sueños anormales	anómalo (mujeres), apatía, hipomanía, bruxismo		agresión**
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea***	Somnolencia, temblores, parestesia, hipertonía	Acatisia, agitación psicomotora, síncope, mioclonia, coordinación anómala, trastornos del equilibrio, disgeusia	Convulsiones	Síndrome neuroléptico maligno (SNM), síndrome serotoninérgico, reacciones extrapiramidales, incluyendo distonía y discinesia, discinesia tardía
Trastornos oculares		Discapacidad visual, incluyendo visión borrosa, midriasis, trastornos en la acomodación			Glaucoma de ángulo cerrado
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos			Vértigo
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	Taquicardia		Fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluyendo Torsade de Pointes)
Trastornos vasculares		Hipertensión, vasodilatación (principalmente calores)	Hipotensión ortostática		Hipotensión, sangrado (sangrado de la membrana de la mucosa)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezos	Disnea		Eosinofilia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, boca seca	Vómitos, diarrea, estreñimiento	Hemorragia gastrointestinal		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, pruebas de función hepática anormales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis (incluyendo sudores nocturnos)		Angioedema, reacción de fotosensibilidad, equinosis, erupción cutánea,		Síndrome de Stevens-Johnson, Eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica,

			alopecia		prurito, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Rabdomiolisis
Tejidos renales y urinarios		Disuria (vacilación urinaria en su mayoría), polaquiuria	Retención urinaria	Incontinencia urinaria	
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas		Trastornos menstruales asociados con aumento del sangrado o sangrado irregular (por ejemplo, menorragia, metrorragia), trastornos en la eyaculación, disfunción eréctil			Hemorragia posparto*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, fatiga, escalofríos			
Exploraciones complementarias		Aumento del colesterol en sangre	Aumento de peso, pérdida de peso		QT prolongado en el electrocardiograma, tiempo de hemorragia prolongado, aumento de prolactina en sangre

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

** Se han notificado casos de ideación suicida y de comportamientos suicidas durante el tratamiento con venlafaxina o inmediatamente después de la interrupción del tratamiento (véase la sección 4.4)

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

La retirada de venlafaxina (particularmente cuando se realiza de forma brusca) conduce frecuentemente a la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones comunicadas con más frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, vértigo, cefalea y síndrome gripal. 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 (ver sección 4.2 y 4.4).

Pacientes pediátricos

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

En la experiencia post-comercialización, se comunicaron casos de sobredosis de Venlafaxina en su mayoría en combinación con otros fármacos y/o alcohol. Se han observado alteraciones electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del QRS), taquicardia sinusal y ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo, alteración del nivel de conciencia (oscilando desde la somnolencia al coma), convulsiones y muerte.

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

Tratamiento de la sobredosis

Se recomienda el uso de medidas de soporte generales y sintomáticas; se deben monitorizar el ritmo cardíaco y los signos vitales.

No se recomienda la inducción de la emesis 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 fármaco.

La diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y transfusión son de beneficio dudoso.

No se conocen antídotos específicos para Venlafaxina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos, código ATC: N06AX16.

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

Venlafaxina no tiene prácticamente afinidad por los receptores muscarínicos, colinérgicos, 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 monoaminoxidasa (MAO).

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

Episodios depresivos mayores

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

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética

Venlafaxina se metaboliza ampliamente, principalmente al metabolito activo O-desmetilvenlafaxina (ODV). Las semividas plasmáticas medias \pm DE de venlafaxina y ODV son 5 \pm 2 horas y 11 \pm 2 horas, respectivamente. Las concentraciones del estado de equilibrio de Venlafaxina y de su metabolito O-desmetilvenlafaxina (ODV) se alcanzan en el plazo de 3 días tras su administración repetida por vía oral. La Venlafaxina y la ODV muestran una cinética lineal a lo largo del nivel de dosis de 75 a 450 mg/día.

Absorción

Se absorbe como mínimo el 92% de una dosis oral única de Venlafaxina de liberación inmediata, lo que indica que la absorción de ésta es prácticamente completa.

La biodisponibilidad absoluta es del 40% al 45% debido al metabolismo presistémico. Tras la administración de venlafaxina de liberación inmediata, se produce el pico de concentración plasmática de venlafaxina y ODV en 2 y 3 horas, respectivamente. Tras la administración de las cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina, se alcanza el pico de concentración plasmática de venlafaxina y ODV en las 5,5 horas y 9 horas, respectivamente. Cuando se administran dosis diarias iguales de venlafaxina bien como un comprimido de liberación inmediata o como una cápsula de liberación prolongada, la cápsula de liberación

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

Distribución

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

Metabolismo

Tras su absorción, la Venlafaxina sufre un amplio metabolismo presistémico en el hígado. 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.

Poblaciones especiales

Edad y sexo

La edad y el sexo del paciente 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 en ratones no revelaron evidencia de carcinogénesis. Venlafaxina no mostró efectos 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

Esferas de azúcar (sacarosa y almidón de maíz)
Hidroxipropilcelulosa (LM)
Hidroxipropoximetilcelulosa (6 CPS)
Talco
Hidroxipropilmetilcelulosa (E-15)
Surelease (E-7-7050)
Alcohol isopropílico
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas duras de liberación prolongada van envasadas en blísteres de PVC/Aluminio.

El contenido de los envases es:

ARAFAXINA RETARD 75 mg cápsulas de liberación prolongada: Blísteres de 30 cápsulas de liberación prolongada.

ARAFAXINA RETARD 150 mg cápsulas de liberación prolongada: Blísteres de 30 cápsulas de liberación prolongada.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ARAFARMA GROUP, S.A.

C/Fray Gabriel de San Antonio, 6-10.
Polígono industrial del Henares.
19180, Marchamalo, Guadalajara (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ARAFAXINA RETARD 150 mg cápsulas de liberación prolongada EFG. N° Registro: 68039
ARAFAXINA RETARD 75 mg cápsulas de liberación prolongada EFG. N° Registro: 68038

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2021