

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zaredrop 75 mg/ml solución oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución oral contiene:

84,86 mg de venlafaxina hidrocloreuro equivalente a 75 mg de venlafaxina base

Excipientes con efecto conocido:

Sorbitol

Aroma de anís que contiene etanol

Benzoato de sodio, sacarina sódica e hidróxido de sodio, fuentes de sodio, pero menos de 1 mmol (23 mg) por dosis.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

Transparente, incolora o ligeramente amarillenta

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de episodios depresivos mayores.

Para la prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores.

4.2. Posología y forma de administración

Para uso oral.

Posología:

Episodios depresivos mayores

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación inmediata es de 75 mg/día en dos dosis divididas tomadas con comida. 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, pero 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 la 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 prevención de la recurrencia de EDM es la misma que la usada durante el episodio actual.

Debe continuarse con la medicación antidepresiva durante al menos seis meses tras la remisión.

Uso en pacientes de edad avanzada

No se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina basándose únicamente en la edad del paciente. Sin embargo, debe tenerse precaución al tratar a personas ancianas (por ejemplo, debido a la posibilidad de alteraciones renales, al potencial de cambios 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 en la dosis.

Población pediátrica

No se recomienda venlafaxina para su uso en niños y adolescentes.

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes (ver sección 4.4 y sección 4.8).

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, en general debe considerarse una reducción de la dosis del 50%. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, puede ser deseable la individualización de la dosificación.

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Aunque no es necesario un cambio en la dosificación para los pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) de entre 30 – 70 ml/minuto, se aconseja precaución. La dosis diaria total de Venlafaxina debe reducirse en un 50% en pacientes en hemodiálisis y para los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min). Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, sería deseable una individualización de la dosificación.

Síntomas de retirada observados con la interrupción de venlafaxina

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

Los pacientes tratados con las formas farmacéuticas de liberación inmediata de venlafaxina se pueden cambiar a las formas farmacéuticas de liberación prolongada de venlafaxina a la dosis equivalente diaria más cercana. Por ejemplo, venlafaxina 37,5 mg solución oral de liberación inmediata dos veces al día se puede cambiar por venlafaxina 75 mg cápsulas/comprimidos de liberación prolongada una vez al día. Los ajustes individuales de dosificación pueden ser necesarios.

Forma de administración:

El frasco viene provisto de un adaptador de jeringa graduada y sellado con tapón de seguridad resistente a niños.

0,5 ml de solución equivalen a 37,5 mg de venlafaxina base.

Para retirar la dosis prescrita de la solución, la jeringa debe insertarse dentro del adaptador. Manteniendo la jeringa insertada en el frasco, invierta el frasco. Desplace lentamente hacia atrás el vástago del émbolo y retire la dosis prescrita.

Elimine cualquier burbuja de aire mediante golpecitos suaves sobre el cuerpo de la jeringa y empuje lentamente el émbolo para eliminar el aire.

Se recomienda que la solución oral de venlafaxina se tome con alimentos, aproximadamente al mismo tiempo cada día. Diluir la solución en agua antes de su administración.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Está contraindicado el tratamiento concomitante con inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO) irreversibles debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con síntomas tales como agitación, temblores e hipertermia. La venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras interrumpir un tratamiento con un IMAO irreversible.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que dicha mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados durante ese periodo hasta que se produzca tal mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidalidad puede aumentar cuando comienza a mejorar el cuadro clínico.

Otros estados psiquiátricos para los que se prescribe venlafaxina también pueden asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos estados pueden ser comórbidos con el trastorno depresivo mayor. Por tanto, deben observarse las mismas precauciones adoptadas cuando se tratan pacientes con trastorno depresivo mayor al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previa al inicio del tratamiento, tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intento de suicidio, por lo que deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes de menos de 25 años de edad.

La estrecha supervisión de los pacientes, y en particular de aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia farmacológica especialmente en el inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitorizar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Población pediátrica

Zaredrop no se recomienda en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento opositorista e ira) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas suicidas. Además, carecemos de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, el desarrollo madurativo cognitivo y conductual.

Síndrome serotoninérgico

Igual que con otros agentes serotoninérgicos, con el tratamiento con venlafaxina puede aparecer un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (SNM), particularmente con el uso concomitante de otros agentes serotoninérgicos (incluidos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS], inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina [ISRN], y triptanes, anfetaminas, litio, sibutramina, Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanilo

y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina) con agentes medicinales que afectan el metabolismo de la serotonina, tales como los inhibidores de la MAO (p. ej., azul 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 (p.ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (p.ej., taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (p.ej., hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p.ej., náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome serotoninérgico en su forma más grave puede aparecer 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 síndrome 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).

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina norepinefrina (ISRS) 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.

Glaucoma de ángulo estrecho

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

Tensión arterial

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

Frecuencia cardíaca

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

Cardiopatía y riesgo de arritmia

No se ha evaluado el uso de venlafaxina en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por ello, deberá evitarse su uso en estos pacientes. En la experiencia tras la comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc, Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardíacas mortales con el uso de venlafaxina, especialmente con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para padecer prolongación del intervalo QTc /TdP. Debe considerarse el balance riesgo-beneficio antes de recetar venlafaxina a pacientes con riesgo elevado de arritmia cardíaca grave o prolongación QTc (ver sección 5.1).

Convulsiones

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

Hiponatremia

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

Sangrado anormal

Los medicamentos que inhiben la captación de serotonina pueden conducir a una reducción de la función plaquetaria. Acontecimientos hemorrágicos relacionados con el uso de ISRSs y ISRNs abarcan desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias gastrointestinales con riesgo para la vida. 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 recaptación de serotonina, debe usarse venlafaxina con precaución en pacientes con predisposición a hemorragias, incluyendo los pacientes que están tomando anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.

Los ISRSs/IRSNs pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (véanse las secciones 4.6 y 4.8).

Colesterol sérico

Se registraron aumentos clínicamente relevantes de colesterol sérico en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo durante al menos 3 meses en ensayos clínicos controlados por placebo. Deben considerarse mediciones de los niveles de colesterol sérico durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

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

Manía/hipomanía

Puede producirse manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido agentes antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros agentes antidepresivos, venlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes o antecedentes familiares de trastorno bipolar.

Agresividad

Puede producirse agresividad en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto se ha notificado con el inicio, los cambios de la dosis y la interrupción del tratamiento.

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

Interrupción del tratamiento

Se pueden producir efectos de interrupción con los antidepresivos, y algunas veces estos efectos pueden ser prolongados y graves. Se han observado suicidios/pensamientos suicidas y agresividad en pacientes durante los cambios en la pauta posológica de venlafaxina, incluida la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, los pacientes deben ser estrechamente vigilados cuando se reduce la dosis o durante la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4 - Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico y Agresividad).

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

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de diversos factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y cefalea, alteración visual e hipertensión son las reacciones notificadas más comúnmente. Generalmente, estos síntomas son de leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad grave.

Normalmente se producen en los primeros días de interrupción del tratamiento, pero ha habido casos muy poco frecuentes de tales síntomas en pacientes a los que se les ha olvidado inadvertidamente una dosis.

Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en el plazo de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2 – 3 meses o más). Por tanto, se aconseja que se disminuya gradualmente la dosis de venlafaxina cuando se interrumpa el tratamiento a lo largo de un periodo de varias semanas o meses, según las necesidades del paciente (ver sección 4.2). En algunos pacientes, la interrupción puede llevar meses o más.

Acatisia / agitación psicomotriz

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

Sequedad bucal

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

Diabetes

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

Interacciones con pruebas de laboratorio

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

Sorbitol

Este medicamento contiene 300 mg de sorbitol líquido en cada ml.

Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

El contenido en sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar/recibir este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Benzoato de sodio

Este medicamento contiene 1 mg de sal de ácido benzoico en cada ml.

Etanol

Este medicamento contiene 15,8 mg/ml de etanol (agente aromatizante del anís) que equivale a 1,58% p/v. Por lo tanto, 1 ml de dosis de Zaredrop es equivalente a menos de 1 ml de cerveza o 1 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol en este medicamento no tendrá ningún efecto notable.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

IMAO irreversibles no selectivos

Venlafaxina no debe usarse en combinación con IMAO irreversibles no selectivos. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Inhibidor de MAO-A selectivo reversible (moclobemida)

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

IMAO no selectivo, reversible (linezolid)

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

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

Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, puede producirse el síndrome serotoninérgico, 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 (incluyendo triptanes, ISRS, ISRN, anfetaminas, litio, sibutramina, tramadol o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanilo y sus análogos, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina) con fármacos que influyen en el metabolismo de la serotonina (como los IMAO p.ej., azul 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 receptores serotoninérgicos (triptán) está justificado clínicamente, 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 serotonina (como los suplementos 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 todas las sustancias activas sobre el SNC, se deberá advertir a los pacientes que eviten el consumo de alcohol.

Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos metabolizados por el Citocromo P450 – Isoenzimas:

Los estudios in vivo indican que venlafaxina es un inhibidor relativamente débil del CYP2D6. Venlafaxina no inhibió in vivo el CYP3A4 (alprazolam y carbamacepina), CYP1A2 (cafeína), y CYP2C9 (tolbutamida) ó CYP2C19 (diazepam).

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación QTc y/o arritmias ventriculares (p.ej., TdP) se ve incrementado con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Debe evitarse la coadministración de tales medicamentos (ver sección 4.4).

Las clases relevantes incluyen:

- antiarrítmicos clase Ia y III (p.ej. quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida).
- ciertos antipsicóticos (p.ej. tioridazina)
- ciertos macrólidos (p.ej. eritromicina)
- ciertos antihistamínicos
- ciertos antibióticos quinolona (p.ej. moxifloxacina).

La lista anterior no es exhaustiva y deben evitarse otros medicamentos individuales conocidos por aumentar significativamente el intervalo QT.

Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

Ketoconazol (Inhibidor de CYP3A4)

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

Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos

Litio

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

Diazepam

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

Imipramina

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

Haloperidol

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

Risperidona

Venlafaxina incrementó el AUC de risperidona en un 50% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la cantidad total de principio activo (risperidona más 9-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, aproximadamente, un 30% - 40% de las concentraciones plasmáticas de metoprolol sin que se alterasen las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hidroximetoprolol. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho en los pacientes hipertensos. El metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de la venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Debe tenerse precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

Indinavir

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

Anticonceptivos orales

En la experiencia post-comercialización se han notificado embarazos no intencionados en pacientes que tomaron anticonceptivos orales durante el tratamiento con venlafaxina. No hay una clara evidencia de que estos embarazos fuesen como resultado de la interacción del medicamento con venlafaxina. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los estudios con animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para seres humanos. Venlafaxina 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.

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS durante el embarazo, particularmente en último periodo del mismo, puede aumentar el riesgo de sufrir hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos (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 (IRSN), este riesgo potencial no puede con Zaredrop teniendo en cuenta los mecanismos de acción relacionados (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.

Los datos observacionales indican un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/ISRN en el mes anterior al nacimiento (ver secciones 4.4 y 4.8).

Lactancia

Venlafaxina y su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina, se excretan en la leche materna. Ha habido notificaciones post-comercialización de lactantes que experimentaron llanto, irritabilidad y patrones anormales de 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 excluirse un riesgo para el lactante. Por tanto, debe tomarse una decisión sobre si continuar / interrumpir la lactancia o continuar / interrumpir el tratamiento con Zaredrop teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Zaredrop para la mujer

Fertilidad

En el marco de un estudio en el que se expuso a ratas macho y hembra a O-desmetilvenlafaxina, se observó una reducción en la fertilidad. No obstante, se desconoce la relevancia de este hallazgo para el ser humano (ver la sección 5.3)..

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cualquier medicamento psicoactivo puede alterar la capacidad de juicio, pensamiento o las habilidades motoras. Por tanto, cualquier paciente que esté recibiendo Venlafaxina debe tener precaución acerca de su capacidad para conducir o manejar maquinaria peligrosa.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas frecuencia, y en orden decreciente según la gravedad médica dentro de cada categoría de frecuencia.

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

Órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis*, anemia aplásica*, neutropenia* y pancitopenia*.	Trombocitopenia*	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica*		
Trastornos endocrinos				Secreción inadecuada de hormona antidiurética* (SIADH) [JFM1]		
Trastornos del metabolismo y de la		Disminución del apetito		Hiponatremia*		

nutrición						
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado confusional*, despersonalización*, anorgasmia disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas, agitación*	Manía Alucinaciones, desrealización, agitación, orgasmo anómalo (mujeres), apatía, hipomanía, bruxismo*	Delirio*		Ideas suicidas y comportamientos suicidas* ^a , agresividad* ^a
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea*** Sedación	Acatisia/inquietud psicomotora*, somnolencia, temblores, parestesia, disgeusia	Síncope, mioclonía, alteración de la coordinación, trastorno del equilibrio, discinesia*	síndrome serotoninérgico*, síndrome neuroléptico maligno (SNM), Convulsión, distonía*	Discinesia tardía*	
Trastornos oculares		Alteraciones visuales, incluida visión borrosa, midriasis, trastorno de la acomodación		Glaucoma de ángulo cerrado*		
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus*				Vértigo
Trastornos cardíacos		Taquicardia, palpitaciones*		Fibrilación ventricular, taquicardia ventricular*, Torsade de pointes*		Miocardopatía por estrés (miocardopatía de takotsubo)*
Trastornos vasculares		Hipertensión, vasodilatación (principalmente rubor)	Hipotensión ortostática, hipotensión*			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea* Bostezos		Enfermedad del pulmón intersticial*, eosinofilia pulmonar*		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, boca seca, estreñimiento	Vómitos, diarrea*,	Hemorragia gastrointestinal*s	Pancreatitis*		
Trastornos hepatobiliares			pruebas de función hepática anormales*	Hepatitis*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis* (incluida sudoración nocturna)*	Erupción cutánea, Prurito*	Urticaria*, Angioedema*, reacción de fotosensibilidad, equimosis, alopecia*	Síndrome de Stevens-Johnson*, eritema multiforme*, necrólisis epidérmica tóxica*		
Trastornos muculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonia		Rabdomiólisis*		
Trastornos renales y urinarios		Disuria (principalmente dificultad para iniciar la micción), retención	Incontinencia urinaria*			

		urinaria, polaquiuria*				
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 ^b , disfunción eréctil ^b				Hemorragia postparto*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, cansancio, escalofríos*			Hemorragia de mucosa*	
Exploraciones complementarias		Aumento de peso, pérdida de peso, Aumento del colesterol en sangre		Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma*	Aumento del tiempo de coagulación*, aumento de los niveles de prolactina en sangre*	

* Reacciones adversas identificadas durante la etapa post comercialización

**Este efecto ha sido reportado para la clase terapéutica de SSRI/SNRI (ver secciones 4.4, 4.6).

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

^b Ver sección 4.4

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

Interrupción del tratamiento

La 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 síndrome gripal alteración visual e hipertensión. Generalmente, estos síntomas son de leves a moderados y autolimitados; aunque, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto, se aconseja que cuando ya no se requiera tratamiento con venlafaxina, se lleve a cabo una retirada gradual mediante reducción gradual de la dosis. Sin embargo, en algunos pacientes se produjeron agresividad grave e ideación suicida cuando se redujo la dosis o durante la interrupción del tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.4).

Población pediátrica

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

En los ensayos clínicos pediátricos se han observado reacciones adversas relacionadas con ideación suicida. Hubo también un aumento de los informes de hostilidad y, especialmente en el trastorno depresivo mayor. Particularmente, se observaron las siguientes reacciones adversas en los pacientes pediátricos: dolor abdominal, agitación, dispepsia, equimosis, epistaxis y mialgia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

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

Estudios retrospectivos publicados informan de que la sobredosis de venlafaxina puede estar asociada con un aumento del riesgo de desenlaces fatales en comparación con el observado con productos antidepresivos ISRS, pero menor que para los antidepresivos tricíclicos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes tratados con venlafaxina tienen una carga mayor de factores de riesgo de suicidalidad que los pacientes con ISRS. No está claro el grado en que puede atribuirse el hallazgo de un aumento del riesgo de desenlaces fatales a la toxicidad de la venlafaxina en sobredosis, en contraposición con algunas características de los pacientes tratados con venlafaxina. Las recetas para venlafaxina deben prescribirse 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 recomendado

Se recomienda el uso de medidas de soporte general y sintomáticas; se deben monitorizar el ritmo cardíaco y los signos vitales. No se recomienda la inducción del vómito cuando exista riesgo de aspiración. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado puede limitar también la absorción del principio activo. La diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y transfusión son de beneficio dudoso. No se conocen antídotos específicos para venlafaxina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos – Código ATC: NO6A X16.

Mecanismo de acción

Se cree que el mecanismo de la acción antidepresiva de venlafaxina en seres humanos está asociado con su potenciación de la actividad de neurotransmisores en el sistema nervioso central. Los estudios preclínicos han demostrado que venlafaxina y su principal metabolito, O- desmetilvenlafaxina (ODV), son inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Venlafaxina también inhibe débilmente la recaptación de dopamina.

Venlafaxina y su metabolito activo reducen la capacidad de respuesta β -adrenérgica tanto tras la administración aguda (dosis única) como crónica. Venlafaxina y ODV son muy similares en cuanto a su acción global sobre la recaptación de los neurotransmisores y la unión a receptores. Venlafaxina no tiene prácticamente afinidad por los receptores muscarínicos, colinérgicos, H_1 -histaminérgicos o α_1 -adrenérgicos del cerebro de rata *in vitro*. La actividad farmacológica en estos receptores puede estar relacionada con diversos efectos adversos observados con otros medicamentos antidepresivos, tales como los efectos adversos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares.

Venlafaxina no presenta actividad inhibitoria de la monoaminoxidasa (MAO).

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

Eficacia clínica y seguridad

Episodios depresivos mayores

Se demostró la eficacia de venlafaxina de liberación inmediata como tratamiento para episodios depresivos mayores en cinco ensayos a corto plazo, controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados que oscilaban desde 4 hasta 6 semanas de duración, para dosis de hasta 375 mg/día.

Se estableció la eficacia de venlafaxina de liberación prolongada como tratamiento de los episodios depresivos mayores en dos estudios a corto plazo, controlados con placebo de 8 y 12 semanas de duración, que incluyeron un intervalo de dosis de 75 a 225 mg/día.

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

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

Electrofisiología cardíaca

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Venlafaxina se metaboliza ampliamente, principalmente al metabolito activo O-desmetilvenlafaxina (ODV). Las semividas plasmáticas en media \pm DE de venlafaxina y ODV son 5 ± 2 horas y 11 ± 2 horas, respectivamente. Las concentraciones de estado estacionario de venlafaxina y ODV se logran en el plazo de 3 días de tratamiento con múltiples dosis orales. Venlafaxina y ODV muestran cinéticas lineales durante el intervalo de dosis de 75 mg a 450 mg/día.

Absorción

Al menos el 92% de venlafaxina se absorbe tras dosis orales únicas de venlafaxina de liberación inmediata. La biodisponibilidad absoluta es del 40% al 45% debido al metabolismo presistémico. Tras la administración de venlafaxina de liberación inmediata, se produce el pico de concentración plasmática de venlafaxina y ODV en 2 y 3 horas, respectivamente.

Tras la administración de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada, se alcanza el pico de concentración plasmática de venlafaxina y ODV en las 5,5 horas y 9 horas, respectivamente. Cuando se administran dosis diarias iguales de venlafaxina bien como un comprimido de liberación inmediata o como una cápsula de liberación prolongada, la cápsula de liberación prolongada proporciona una tasa de absorción más lenta, pero el mismo grado de absorción en comparación con el comprimido de liberación inmediata.

Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad de venlafaxina y ODV.

Distribución

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

Biotransformación

Venlafaxina experimenta amplio metabolismo hepático. 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 de los aclaramientos plasmáticos 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 sujeto no afectan significativamente la farmacocinética de venlafaxina y ODV.

Metabolizadores rápidos / lentos de CYP2D6

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sorbitol líquido (E420)

Sacarina sódica (E954)

Benzoato de sodio (E211)

Aroma de anís (anetol, agua, etanol)

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Tras la apertura del envase: 120 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

.

Conservar en el embalaje exterior. Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco PET (tereftalato de polietileno) de 60 ml equipado con un adaptador de jeringa de polietileno de baja densidad y sellado con tapón de polietileno de alta densidad resistente a niños.

El frasco se acondiciona en un estuche de cartón junto con una jeringa graduada (cilindro de polipropileno émbolo de polietileno de alta densidad) y el prospecto.

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 realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ITALFARMACO S.A.
C/ San Rafael, 3
28108 Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. AEMPS: 73903.

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

Fecha de la primera autorización: Diciembre de 2012

Fecha de la última renovación: Enero de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2021