

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venlafaxina Sandoz 37,5 mg comprimidos EFG

Venlafaxina Sandoz 50 mg comprimidos EFG

Venlafaxina Sandoz 75 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

*Venlafaxina Sandoz 37,5 mg:*

Cada comprimido contiene 37,5 mg de venlafaxina (como hidrocloreto).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 26,08 mg de lactosa (como monohidrato).

*Venlafaxina Sandoz 50 mg:*

Cada comprimido contiene 50 mg de venlafaxina (como hidrocloreto).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 34,77 mg de lactosa (como monohidrato).

*Venlafaxina Sandoz 75 mg:*

Cada comprimido contiene 75 mg de venlafaxina (como hidrocloreto).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 52,16 mg de lactosa (como monohidrato).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

*Venlafaxina Sandoz 37,5 mg:*

Comprimido oblongo de color marrón-rojizo o marrón pálido con marca de impresión 3, con unas dimensiones aproximadas de 10,3 x 4,5 mm.

*Venlafaxina Sandoz 50 mg:*

Comprimido oblongo de color marrón-rojizo o marrón pálido, ranurado con marca de impresión 5 en cada mitad, con unas dimensiones aproximadas de 11,5 x 5,0 mm. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

*Venlafaxina Sandoz 75 mg:*

Comprimido oblongo de color marrón-rojizo o marrón pálido, ranurado con marca de impresión 7 en cada mitad, con unas dimensiones aproximadas de 13,8 x 5,6 mm. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de episodios depresivos mayores.

Para prevenir recurrencias de episodios depresivos mayores.

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

#### *Episodios depresivos mayores*

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación inmediata es de 75 mg/día dividida en dos o tres dosis tomadas con comida. En los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día puede aumentarse la dosis hasta una dosis máxima de 375 mg/día. Los aumentos de dosis se pueden realizar a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a una gravedad de los síntomas, se pueden realizar aumentos de dosis a intervalos más frecuentes, pero no inferiores a 4 días.

Debido al riesgo de reacciones adversas relacionadas con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Se debe mantener la dosis efectiva menor.

Se debe tratar 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 prevenir las recurrencias de episodios depresivos mayores (EDM). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada para prevenir la recurrencia de EDM es la misma que la usada durante el episodio actual.

Se debe continuar con la medicación antidepresiva durante al menos seis meses tras la remisión de los EDM.

#### *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, se debe tener precaución al tratar a personas de edad avanzada (p.ej., debido a la posibilidad de alteraciones renales, el potencial de cambios en la sensibilidad y la afinidad de los neurotransmisores que se produce 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 el uso de venlafaxina 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 seguridad y eficacia de venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática grave son limitados. Se recomienda tener precaución y considerar una reducción de la dosis en más del 50%. Se debe comparar 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 dosis para los pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) de entre 30 – 70 ml/minuto, se recomienda precaución. La dosis de venlafaxina se debe reducir en un 50% en pacientes en hemodiálisis y en 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 dosis.

#### *Síntomas de retirada observados con la interrupción de venlafaxina*

Se debe evitar la interrupción repentina del tratamiento. Cuando se interrumpe el tratamiento con venlafaxina, se debe reducir gradualmente la dosis a lo largo de un periodo de al menos una o dos semanas con el fin de reducir el riesgo de síntomas de retirada (ver secciones 4.4 y 4.8). No obstante, el periodo de tiempo que se requiere para la discontinuación del tratamiento y la cantidad de dosis reducida puede depender de la dosis, la duración del tratamiento y del paciente individual. En algunos pacientes, la discontinuación puede ser necesario que tenga lugar muy gradualmente en un periodo de meses o más. Si se producen síntomas de intolerancia tras una disminución de la dosis o tras la interrupción del tratamiento, se puede considerar entonces la reanudación de la dosis anteriormente prescrita. Posteriormente, el médico puede continuar la disminución de la dosis, pero de forma más gradual.

### Forma de administración

Para uso oral.

Se recomienda que los comprimidos de liberación inmediata de venlafaxina se tomen con alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día.

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

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Está contraindicado el tratamiento concomitante con inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO) irreversibles debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con síntomas tales como agitación, temblores e hipertermia. No se debe tomar venlafaxina durante al menos 14 días después de la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible.

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

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

#### Sobredosis

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

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

#### Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

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

Otros estados psiquiátricos para los que se prescribe venlafaxina también se pueden asociar con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos estados pueden ser comórbidos con el trastorno depresivo mayor. Por tanto, se deben tener en cuenta las mismas precauciones adoptadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor como 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 ideas suicidas previas 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 medicamentos 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 al tratamiento farmacológico especialmente al inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Se debe advertir a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) sobre la necesidad de monitorizar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

#### Población pediátrica

Venlafaxina no se debe usar 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 mayor frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. No obstante, si se adopta la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, se deberá supervisar cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas suicidas. Además, no se dispone de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes referentes al crecimiento, al desarrollo cognitivo y conductual.

#### Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal, se puede producir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes serotoninérgicos (incluidos triptanes, ISRS, ISRN, antidepresivos tricíclicos, anfetaminas, litio, sibutramina, Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], opioides [p. ej., buprenorfina, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina], con medicamentos que afectan el metabolismo de la serotonina (como los IMAO, por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (como suplementos de triptófano) 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), alteraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome serotoninérgico en su forma más grave, puede parecerse al SNM, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con una posible variación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental.

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

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

#### Glaucoma de ángulo estrecho

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

#### Disfunción sexual

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

#### 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 han notificado casos graves de tensión arterial elevada que requirió tratamiento inmediato. Se debe examinar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar tensión arterial elevada e hipertensión preexistente antes del inicio del tratamiento. Se debe revisar periódicamente la tensión arterial, tras el inicio del tratamiento y tras incremento de la dosis. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes se puedan ver comprometidas por aumentos en la tensión arterial, por ejemplo, aquellos con función cardíaca afectada.

#### Frecuencia cardíaca

Se pueden producir aumentos en la frecuencia cardíaca, particularmente a dosis elevadas. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes se puedan ver 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 evitar 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 prescribir venlafaxina a pacientes con riesgo elevado de arritmia cardíaca grave o prolongación QTc (ver sección 5.1).

#### Convulsiones

En el tratamiento con venlafaxina pueden aparecer convulsiones. Al igual que con todos los agentes antidepressivos se deberá administrar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y se vigilará estrechamente los pacientes correspondientes. Se debe interrumpir 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 mayor 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 esta reacción.

#### Sangrado anormal

Los medicamentos que inhiben la captación de serotonina pueden conducir a una reducción de la función plaquetaria. Los acontecimientos de sangrados relacionados con el uso de ISRS y IRSN han oscilado desde equimosis, hematomas, epistaxis, y petequias hasta hemorragias potencialmente mortales. El riesgo de hemorragia, 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 ISRS/IRSN, incluyendo venlafaxina, pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver secciones 4.6, 4.8)

#### Colesterol sérico

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

#### 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 ni sola ni en combinación con otros productos.

#### Manía/hipomanía

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

#### Agresividad

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

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

#### Interrupción del tratamiento

Los efectos de la interrupción del tratamiento con antidepresivos son bien conocidos, y en ocasiones estos efectos pueden ser prolongados y graves. Se han observado pensamientos suicidas y de agresión durante el cambio de dosis/regimen, incluso durante la discontinuación. Por lo tanto, se debe hacer un estrecho seguimiento de los pacientes cuando se reduce la dosis o durante la interrupción (ver arriba en la sección 4.4. Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico).

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 reacciones adversas observadas al interrumpir el tratamiento (durante la disminución progresiva de la dosis y tras la disminución progresiva de la dosis) en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaban placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de diversos factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, alteraciones visuales 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 tras la interrupción del tratamiento, pero ha habido casos muy poco frecuentes de tales síntomas en pacientes a los que se les ha olvidado por descuido una dosis. En algunos pacientes la interrupción podría llevar meses o más.

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).

### 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 sequedad bucal en el 10% de pacientes tratados con venlafaxina. Debido a que esta situación 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 la glucemia. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina y/o del antidiabético oral.

### Interacciones con pruebas de laboratorio

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

### Venlafaxina Sandoz contiene lactosa y sodio

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

#### *IMAO irreversibles no selectivos*

Venlafaxina no se debe usar en combinación con IMAO irreversibles no selectivos. El tratamiento con venlafaxina no se debe iniciar durante al menos 14 días tras la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. El tratamiento con venlafaxina se debe interrumpir 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, se puede realizar un periodo de retirada inferior a 14 días antes del inicio del tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que el tratamiento con venlafaxina se interrumpa 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 un tratamiento con venlafaxina, o que interrumpieron el tratamiento con venlafaxina recientemente antes de comenzar tratamiento con IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, diaforesis, náuseas, vómitos, sofocos, mareo e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

### Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, se puede producir 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 (tales como triptanes, ISRS, ISRN, antidepresivos tricíclicos, anfetaminas, litio, sibutramina o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], opioides [p. ej., buprenorfina, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina], con medicamentos que afectan al metabolismo de serotonina (incluyendo los IMAO, p.ej., azul de metileno), o con precursores de serotonina (tales como complementos alimenticios de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos (ver sección 4.3 y 4.4).

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

#### Sustancias activas sobre el SNC

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

#### Etanol

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

#### Medicamentos que prolongan el intervalo QT

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

Los tipos de medicamentos más relevantes incluyen:

- antiarrítmicos de clase Ia y III (ej., quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- algunos antipsicóticos (ej. tioridazina)
- algunos antibióticos macrólidos (ej. eritromicina)
- algunos antihistamínicos
- algunos antibióticos quinolónicos (ej. moxifloxacino)

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

#### Efecto de otros medicamentos sobre 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*

Con el tratamiento concomitante de venlafaxina y litio puede producirse el síndrome serotoninérgico (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. Se debe tener precaución al administrar conjuntamente 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  $C_{máx}$ , pero no afectó a la semivida del mismo. Esto se debe tener 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,  $\alpha$ -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  $C_{máx}$  para indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

### *Medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450.*

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

### *Anticonceptivos orales*

En la experiencia post-comercialización, se han notificado embarazos no deseados en sujetos en tratamiento con anticonceptivos orales mientras tomaban venlafaxina. No hay evidencias claras de que esos embarazos se produjeran como resultado de la interacción del medicamento con venlafaxina. No se han llevado a cabo estudios de interacción con anticonceptivos hormonales.

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de venlafaxina en mujeres embarazadas.

Los estudios con animales han mostrado 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), se pueden producir 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 requiriendo alimentación mediante sonda nasogástrica, ayuda respiratoria u hospitalización prolongada. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente tras el parto.

Se pueden observar 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, a efectos serotoninérgicos o a síntomas de exposición. En la mayoría de los casos, estas complicaciones se observan inmediatamente o en el plazo de 24 horas tras el parto.

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS en el embarazo, particularmente en el embarazo avanzado, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPPRN). A pesar de que no hay estudios que hayan investigado la asociación de HPPRN al tratamiento con ISRN, no se puede descartar este riesgo potencial con venlafaxina teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (inhibición de la recaptación de serotonina).

Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRSs/ISRNs en el mes previo al parto (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 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, se debe tomar una decisión sobre si continuar o interrumpir la lactancia o continuar o interrumpir el tratamiento con venlafaxina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con venlafaxina para la mujer.

### Fertilidad

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 lo 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 de perfil de seguridad

En los estudios clínicos las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia ( $> 1/10$ ) fueron náuseas, sequedad bucal, 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 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).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis*, anemia aplásica*, pancitopenia*, neutropenia*	Trombocitopenia*	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica*		
Trastornos endocrinos				Secreción inadecuada de hormona antidiurética*	Aumento de la prolactina en sangre*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito		Hiponatremia*		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estados de confusión*, despersonalización*, sueños anormales, nerviosismo, disminución de la libido, agitación*, anorgasmia	Manía, hipomanía, alucinaciones, desrealización, orgasmo anormal, bruxismo*, apatía,	Delirio*		Ideas y comportamientos suicidas <sup>a</sup> , agresión <sup>b</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea**, mareos, sedación	Acatisia*, temblores, parestesia,	Síncope, mioclonia, trastornos	Síndrome neuroléptico maligno	Discinesia tardía*	

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
		disgeusia	del equilibrio*, coordinación anómala*, discinesia*	(SNM)*, síndrome serotoninérgico*, convulsiones, distonía*		
Trastornos oculares		Alteración visual, trastornos en la acomodación incluyendo visión borrosa, midriasis		Glaucoma de ángulo cerrado*		
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus*				Vértigo
Trastornos cardiacos		Taquicardia, palpitaciones*		Torsade de Pointes*, taquicardia ventricular*, fibrilación ventricular, intervalo QT prolongado en el electrocardiograma*		Miocardiopatía por estrés (miocardiopatía de Takotsubo)*
Trastornos vasculares		Hipertensión, sofoco	Hipotensión ortostática, hipotensión*			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*, bostezos		Enfermedad pulmonar intersticial*, eosinofilia pulmonar*		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, boca seca, estreñimiento	Diarrea*, vómitos	Hemorragia gastrointestinal*	Pancreatitis*		

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
	o					
Trastornos hepatobiliares			Pruebas de función hepática anormales*	Hepatitis*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis* (incluyendo sudores nocturnos) *	Erupción cutánea, prurito*	Urticaria*, alopecia*, equimosis, angioedema*, reacción de fotosensibilidad	Síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica*, eritema multiforme*		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía		Rabdomiolisis*		
Trastornos renales y urinarios		Vacilación urinaria, retención urinaria, polaquiuria*	Incontinencia urinaria*			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia*, metrorragia*, disfunción eréctil <sup>b</sup> , trastornos en la eyaculación <sup>b</sup>				Hemorragia posparto* <sup>d</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, astenia, escalofríos*			Hemorragia de mucosa*	
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso, aumento de peso, aumento del colesterol en			Tiempo de hemorragia prolongado*	

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
		sangre				

\* Reacciones adversas identificadas durante la etapa post-comercialización. 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.

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

### Interrupción del tratamiento

La interrupción de venlafaxina (particularmente cuando es repentina) conduce comúnmente a síntomas de retirada. Mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, vértigo, cefalea, síndrome gripal, alteraciones visuales e hipertensión son las reacciones notificadas más comúnmente. Generalmente, estos acontecimientos son de leves a moderados y son autolimitados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto se aconseja que cuando ya no se requiera tratamiento con venlafaxina, se lleve a cabo una interrupción gradual mediante reducción gradual de la dosis. No obstante, en algunos pacientes cuando se reduce la dosis o durante la interrupción tienen lugar ideas suicidas y de agresión grave (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, incluidos casos con desenlace mortal. Los acontecimientos notificados más frecuentemente por sobredosis incluyen taquicardia, cambios en el nivel de consciencia (que oscila desde somnolencia hasta coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Otros acontecimientos incluyen alteraciones electrocardiográficas (por ejemplo, prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación de QRS (ver sección 5.1), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo y muerte. En adultos, pueden producirse síntomas de intoxicación grave tras la ingesta de aproximadamente 3 g de venlafaxina.

Estudios retrospectivos publicados informan de que la sobredosis de venlafaxina puede estar asociada con un aumento del riesgo de desenlaces fatales en comparación con el observado con medicamentos

antidepresivos ISRS, pero menor que para los antidepresivos tricíclicos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes tratados con venlafaxina tienen una carga mayor de factores de riesgo de suicidio que los pacientes con ISRS. No está claro el grado en que puede atribuirse el hallazgo de un aumento del riesgo de desenlaces fatales a la toxicidad de la venlafaxina en sobredosis, en contraposición con algunas características de los pacientes tratados con venlafaxina.

#### *Tratamiento recomendado*

La intoxicación grave puede requerir un tratamiento urgente complejo y monitorización. Por tanto, en caso de sospecha de sobredosis de venlafaxina, se recomienda ponerse en contacto de inmediato con el Servicio de Información Toxicológica.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: , otros antidepresivos  
Código ATC: N06AX16

#### Mecanismo de acción

Se cree que el mecanismo de la acción antidepresiva de venlafaxina en seres humanos está asociado con su potenciación de la actividad de 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 noradrenalina. Venlafaxina también inhibe débilmente la recaptación de dopamina. Venlafaxina y su metabolito activo reducen la capacidad de respuesta  $\beta$ -adrenérgica tanto tras la administración aguda (dosis única) como crónica. Venlafaxina y ODV son muy similares en cuanto a su acción global sobre la recaptación de los neurotransmisores y la unión a receptores.

Venlafaxina no tiene prácticamente afinidad por los receptores muscarínicos, colinérgicos, H<sub>1</sub>-histaminérgicos o  $\alpha_1$ -adrenérgicos del cerebro de rata *in vitro*. La actividad farmacológica en estos receptores puede estar relacionada con diversas reacciones adversas observadas con otros medicamentos antidepresivos, tales como las reacciones adversas anticolinérgicas, sedantes y cardiovasculares.

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

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

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Episodios depresivos mayores*

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

#### Electrofisiología cardíaca

En un estudio QTc en voluntarios sanos, venlafaxina no prolongó el intervalo QT o una extensión clínicamente relevante a una dosis supra terapéutica de 450 mg/día (administrada como 225 mg dos veces al día). No obstante, se han reportado casos post comercialización de prolongación del QTc/TdP y arritmia ventricular especialmente en sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación QTc/TdP (ver sección 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  $\pm$  DS de venlafaxina y ODV son  $5\pm 2$  horas y  $11\pm 2$  horas, respectivamente. Las concentraciones en el estado estacionario de venlafaxina y ODV se logran en el plazo de 3 días de tratamiento con múltiples dosis orales. Venlafaxina y ODV muestran cinéticas lineales durante el intervalo de dosis de 75 mg a 450 mg/día.

#### Absorción

Al menos el 92% de venlafaxina se absorbe tras dosis orales únicas de venlafaxina de liberación inmediata. La biodisponibilidad absoluta es del 40% al 45% debido al metabolismo presistémico. Tras la administración de venlafaxina de liberación inmediata, se produce el pico de concentración plasmática de venlafaxina y ODV en 2 y 3 horas, respectivamente. Tras la administración de las cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina, se logra el pico de concentración plasmática de venlafaxina y ODV en el plazo de 5,5 horas y 9 horas, respectivamente. Cuando se administran dosis diarias iguales de venlafaxina bien como un comprimido de liberación inmediata o como una cápsula de liberación prolongada, la cápsula de liberación prolongada proporciona una tasa de absorción más lenta, pero el mismo grado de absorción en comparación con el comprimido de liberación inmediata. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad de venlafaxina y ODV.

#### Distribución

Venlafaxina y ODV a concentraciones terapéuticas se unen mínimamente a 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.

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Insuficiencia renal*

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Celulosa microcristalina  
Lactosa monohidrato  
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) de patata  
Estearato de magnesio  
Sílice coloidal anhidra  
Óxido de hierro marrón (E 172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

### **6.3. Periodo de validez**

30 meses

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos se envasan en blísteres de alu/PVC o en un frasco de HDPE con cierre a prueba de manipulaciones e insertados en un envase de cartón, o se acondicionan en un frasco de HDPE con cierre a prueba de manipulaciones.

Tamaños de envase:

Blíster: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 45, 50, 56, 60, 90, 98, 98x1, 100, 100x1, 250 comprimidos.

Frasco: 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **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**

Sandoz Farmaceutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

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

*Venlafaxina Sandoz 37,5 mg comprimidos EFG:*

*Nº Reg.: 75146*

*Venlafaxina Sandoz 50 mg comprimidos EFG:*

*Nº Reg.: 75154*

*Venlafaxina Sandoz 75 mg comprimidos EFG:*

*Nº Reg.: 75156*

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

Fecha de la primera autorización: 12/2011

Fecha de la última renovación: 09/2016

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

02/2024