FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venlafaxina Retard STADAGEN 37,5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Venlafaxina Retard STADAGEN 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Venlafaxina Retard STADAGEN 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Venlafaxina Retard STADAGEN 225 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Venlafaxina Retard STADAGEN 37,5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG:
Cada cápsula contiene 42,45 mg de venlafaxina hidrocloruro equivalente a 37,5 mg de venlafaxina.

Venlafaxina Retard STADAGEN 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Cada cápsula contiene 84,9 mg de venlafaxina hidrocloruro equivalente a 75 mg de venlafaxina.

Venlafaxina Retard STADAGEN 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Cada cápsula contiene 169,8 mg de venlafaxina hidrocloruro equivalente a 150 mg de venlafaxina.
Excipientes con efecto conocido:
Contiene 0,2 mg de rojo allura AC (E129) y 0,4 mg de amarillo anaranjado S (E110).

Venlafaxina Retard STADAGEN 225 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Cada cápsula contiene 254,7 mg de venlafaxina hidrocloruro equivalente a 225 mg de venlafaxina.
Excipientes con efecto conocido:
Contiene 0,02 mg de carmoisina (E122).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada

Venlafaxina Retard STADAGEN 37,5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG:
Cápsulas de gelatina dura, tamaño “3”, de color gris claro opaco/melocotón opaco, de tamaño aproximado 15,40 mm a 16,20 mm, con bandas circulares gruesa y delgada de color rojo en el cuerpo y la tapa. La cápsula contiene 3 mini comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, redondos y biconvexos de 12,5 mg cada uno.

Venlafaxina Retard STADAGEN 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG:
Cápsulas de gelatina dura, tamaño “1”, de color melocotón opaco/melocotón opaco, de tamaño aproximado 18,90 mm a 19,70 mm, con bandas circulares gruesa y delgada de color rojo en el cuerpo y la tapa. La cápsula contiene 6 mini comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, redondos y biconvexos de 12,5 mg cada uno.

Venlafaxina Retard STADAGEN 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG:
Cápsulas de gelatina dura, tamaño “0”, de color naranja oscuro/naranja oscuro opaco, de tamaño aproximado 21,00 mm a 21,80 mm, con bandas circulares gruesa y delgada de color blanco en el cuerpo y la tapa. La cápsula contiene 12 mini comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, redondos y biconvexos de 12,5 mg cada uno.

Venlafaxina Retard STADAGEN 225 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG:
Cápsulas de gelatina dura, tamaño “00”, de color rosa opaco/rosa opaco, de tamaño aproximado 23,10 mm a 23,90 mm, con bandas circulares gruesa y delgada de color azul en el cuerpo y la tapa. La cápsula

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

contiene 18 mini comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, redondos y biconvexos de 12,5 mg cada uno.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

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

Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores (EDM). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada en la prevención de la recurrencia de EDM es la misma que la usada durante el episodio actual.

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

Trastorno de ansiedad generalizada
La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos de dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastorno de ansiedad social

La dosis recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. No hay evidencias de que las dosis superiores proporcionen ningún beneficio adicional.

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

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

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

Trastorno de pánico

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

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

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

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 brusca del tratamiento. Cuando se suspende el tratamiento con venlafaxina, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de al menos una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de que aparezcan reacciones de retirada (ver sección 4.4 y 4.8). Si se producen síntomas que el paciente no puede tolerar después de una disminución de dosis o durante la retirada del tratamiento, debe valorarse la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente.

Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de forma más gradual.

Forma de administración

Para uso oral

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

Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina a la dosis diaria equivalente más cercana. Por ejemplo, los comprimidos de 37,5 mg de liberación inmediata, tomados dos veces al día, pueden ser cambiados por cápsulas de 75 mg de liberación prolongada una vez al día. Pueden ser necesarios ajustes individuales de la 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 la monoaminooxidasa (IMAO) irreversibles, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con síntomas como agitación, temblores e hipertermia. La venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras interrumpir un tratamiento con un IMAO irreversible.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 suicidio puede aumentar cuando comienza a mejorar el cuadro clínico**.**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal o reacciones parecidas al Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) pueden producirse con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes serotoninérgicos (inluyendo, ISRS, ISRN, triptanes, litio, sibutramina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes que afectan el metabolismo de la serotonina (como los inhibidores de la MAO, por ejemplo, azul de metileno), con precursores serotoninérgicos (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), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome serotoninérgico en su forma más grave, puede parecerse al SNM, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con una posible variación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental.

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

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

Glaucoma de ángulo estrecho

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Presión arterial

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

Frecuencia cardiaca

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

Cardiopatía y riesgo de arritmia

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

En la experiencia tras la comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc, *Torsade de Pointes* (TdP), taquicardia ventricular, y arritmias cardiacas mortales con el uso de venlafaxina, especialmente con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para padecer prolongación del intervalo QTc/TdP. Debe considerarse la relación riesgo-beneficio antes de prescribir venlafaxina a pacientes con riesgo elevado de arritmia cardiaca grave o prolongación QTc.

Convulsiones

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

Hiponatremia

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

Sangrado anormal

Los medicamentos que inhiben la captación de serotonina pueden conducir a una reducción de la función plaquetaria. Los acontecimientos de sangrados relacionados con el uso de ISRS y ISRN han oscilado desde equimosis, hematomas, epistaxis, y petequias hasta hemorragias gastrointestinales y potencialmente mortales. El riesgo de hemorragia puede aumentar en pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, venlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con predisposición a hemorragias, incluyendo los pacientes que están tomando anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.

Colesterol sérico

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 utilizarse 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 al inicio, cambios de dosis e interrupción del tratamiento.
Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de agresión.

Interrupción del tratamiento

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

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores, que incluyan la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Las reacciones comunicadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y cefalea. 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, en muy raras ocasiones se han comunicado casos de tales síntomas en pacientes que habían olvidado inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2 – 3 meses o más). Por tanto, se aconseja que cuando se interrumpa el tratamiento con venlafaxina, se disminuya gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o meses, según las necesidades del paciente (ver sección 4.2).

Acatisia/agitación psicomotora

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

Sequedad bucal

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

Diabetes

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

Interacciones con pruebas de laboratorio

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

[Dosis de 150 mg]:
Contiene los colorantes amarillo anaranjado S (E110) y rojo allura AC (E129) que pueden producir reacciones alérgicas.
Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por cápsula, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".
[Dosis de 225 mg]:
Contiene el colorante carmoisina (E122) que puede producir reacciones alérgicas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

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

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

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

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

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

Síndrome serotoninérgico
Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, puede producirse el síndrome serotoninérgico, un estado potencialmente mortal, con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica (inluyendo triptanes, ISRS, ISRN, litio, sibutramina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes que afectan el metabolismo de la serotonina (tales como los inhibidores de la MAO, por ejemplo, azul de metileno), con precursores serotoninérgicos (como 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 (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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (tales como 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.

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 venlafaxina sobre otros medicamentos metabolizados por el citocromo P450

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

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-

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 para este fármaco, un incremento del 70% en el AUC, un incremento del
88% en la C_{max}, pero no afectó a la semivida del mismo. Esto deberá ser tenido en cuenta en pacientes que reciban haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

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

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

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

Anticonceptivos orales
Según la experiencia post-comercialización, se han notificado embarazos no deseados en sujetos que toman anticonceptivos orales junto con venlafaxina. No hay evidencia clara de que estos embarazos fueran resultado de la interacción medicamentosa con venlafaxina. No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos hormonales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS/ISRN), pueden producirse síntomas de retirada en recién nacidos si se usa venlafaxina hasta o poco antes del parto. Algunos recién nacidos expuestos a venlafaxina a finales del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

requieren alimentación mediante sonda nasogástrica, ayuda respiratoria u hospitalización prolongada. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente tras el parto.

Los datos epidemiológicos han sugerido que el uso de ISRS en el embarazo, particularmente a finales del embarazo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN). Aunque ningún estudio ha investigado la asociación de HPPRN con el tratamiento con ISRN, no puede descartarse este posible riesgo con venlafaxina teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (inhibición de la recaptación de serotonina).

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

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

Fertilidad
Se observó una reducción de la fertilidad en un estudio en el que tanto las ratas machos como las hembras fueron expuestas a O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia de este hallazgo en humanos (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen de perfil de seguridad
En los estudios clínicos las reacciones adversas registradas como muy frecuente (>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 (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Órgano-sistema	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				Reacción anafiláctica*		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Órgano-sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
inmunológico						
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	Estado confusional*, despersonalización*, sueños anormales, nerviosismo, disminución de la libido, agitación*, anorgasmia	Manía, hipomanía, alucinaciones, desrealización, orgasmo anormal, bruxismo*, apatía	Delirio*		Ideación y comportamientos suicidas[a], agresión[b]
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*[c], mareos, sedación	Acatisia*, temblores, parestesia, disgeusia	Síncope, mioclonía, trastornos del equilibrio*, discinesia*	Síndrome neuroléptico maligno (SNM)*, síndrome serotoninérgico*, convulsiones, distonía*	Discinesia tardía*	
Trastornos oculares		Alteración visual, trastornos de 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*		
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*		
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*		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Órgano-sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos Musculoesque-léticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía		Rabdomiolisis*		
Trastornos renales y urinarios		Vacilación urinaria, retención urinaria, polaquiuria*	Incontinencia urinaria*			
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas		Menorragia*, metrorragia*, disfunción eréctil, trastornos en la eyaculación				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, astenia, escalofríos			Hemorragia de mucosa*	
Exploraciones complementa-rias		Pérdida de peso, aumento de peso, aumento del colesterol en sangre			Tiempo de hemorragia prolongado*	

* Reacciones adversas identificadas durante la etapa post-comercialización

[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 (véase la 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 notificadas con más frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, vértigo, cefalea y síndrome gripal. Generalmente, estos síntomas son de leves a moderados y son autolimitados; aunque, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto se aconseja que cuando ya no se requiera tratamiento con venlafaxina, se lleve a cabo una retirada gradual mediante reducción gradual de la dosis (ver sección 4.2 y 4.4).

Población pediátrica

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas del medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, Website: 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 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), 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 suicidio que los pacientes tratados con ISRS. No está claro el grado en que puede atribuirse el hallazgo de un aumento del riesgo de desenlaces fatales a la toxicidad de la venlafaxina en sobredosis, en contraposición con algunas características de los pacientes tratados con venlafaxina. Las prescripciones de venlafaxina deben hacerse por la menor cantidad del medicamento, de manera consecuente con un buen tratamiento del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

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

Venlafaxina no tiene prácticamente afinidad por los receptores muscarínicos, colinérgicos, 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 inhibidora de la monoaminooxidasa (MAO).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, con dosis de hasta 375 mg/día. Se estableció la eficacia de venlafaxina de liberación prolongada como tratamiento de los episodios depresivos mayores en dos estudios a corto plazo, controlados con placebo de 8 y 12 semanas de duración, que incluyeron un intervalo de dosis de 75 a 225 mg/día.

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

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

Trastorno de ansiedad generalizada
Se estableció la eficacia de las cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina como tratamiento para el trastorno de ansiedad generalizada (GAD) en dos estudios de dosis fijada, controlados por placebo, de 8 semanas (de 75 a 225 mg/día), un estudio de dosis fijada, controlado por placebo, de 6 meses (de 75 a 225 mg/día), y un estudio de dosis flexible, controlado por placebo, de 6 meses (37,5, 75 y 150 mg/día) en pacientes ambulatorios adultos.

Aunque también hubo pruebas de la superioridad con respecto a placebo de la dosis de 37,5 mg/día, esta dosis no fue eficaz de manera tan constante como las dosis superiores.

Trastorno de ansiedad social
Se estableció la eficacia de las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada como tratamiento para el trastorno de ansiedad social en cuatro estudios de dosis flexible, controlados con placebo, multicéntricos, de 12 semanas, de grupos paralelos, doble ciego, y un estudio de dosis fija/flexible, controlado con placebo, de 6 meses, de grupos paralelos, doble ciego en pacientes ambulatorios adultos. Los pacientes recibieron dosis en el intervalo de 75 a 225 mg/día. No hubo evidencia de una mayor eficacia del grupo de 150 a 225 mg/día en comparación con el grupo de 75 mg/día en el estudio de 6 meses.

Trastorno de pánico
Se estableció la eficacia de las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada como tratamiento para el trastorno de pánico en dos estudios controlados con placebo, multicéntricos, de 12 semanas, doble ciego en pacientes ambulatorios adultos con trastorno del pánico, con o sin agorafobia. La dosis inicial en estudios de trastorno del pánico fue 37,5 mg/día durante 7 días. Los pacientes recibieron dosis fijas de 75 ó 150 mg/día en un estudio y de 75 ó 225 mg/día en el otro estudio.

También se estableció la eficacia en un estudio de grupos paralelos, controlado por placebo, doble ciego, a largo plazo de la seguridad, eficacia y prevención de recaída a largo plazo en pacientes ambulatorios adultos que respondieron al tratamiento abierto. Los pacientes siguieron recibiendo la misma dosis de venlafaxina de liberación prolongada que habían tomado al final de la fase abierta (75, 150 ó 225 mg).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

Metabolismo o 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 ± DE del aclaramiento plasmático en el estado estacionario de venlafaxina y ODV son 1,3 ± 0,6 l/h/kg y 0,4 ± 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

grado de variabilidad interindividual. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo
Celulosa microcristalina (E460)
Povidona
Talco (E553b)
Silice coloidal anhidra (E551)
Estearato de magnesio (E572)

Recubrimiento
Etil celulosa
Copovidona

[Dosis de 37,5 mg]:
Tapa de la cápsula:
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

Cuerpo de la cápsula:
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tinta roja (composición: shellac, propilenglicol, solución fuerte de amoniaco y óxido de hierro rojo (E172)).

[Dosis de 75 mg]:
Tapa de la cápsula:
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

Cuerpo de la cápsula:
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Gelatina
Tinta roja (composición: shellac, propilenglicol, solución fuerte de amoniaco y óxido de hierro rojo (E172)).

[Dosis de 150 mg]:
Tapa de la cápsula:
Azul brillante FCF (E133)
Rojo allura AC (E129)
Amarillo anaranjado S (E110)
Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

Cuerpo de la cápsula:
Azul brillante FCF (E133)
Rojo allura AC (E129)
Amarillo anaranjado S (E110)
Dióxido de titanio (E171)
Gelatina
Tinta blanca (composición: shellac, propilenglicol, hidróxido sódico, povidona, dióxido de titanio (E171)).

[Dosis de 225 mg]:
Tapa de la cápsula:
Carmoisina (E122)
Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

Cuerpo de la cápsula:
Carmoisina (E122)
Dióxido de titanio (E171)
Gelatina
Tinta azul (composición: shellac, propilenglicol, solución fuerte de amoniaco y carmín de índigo (E132)).

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Venlafaxina Retard STADAGEN 37,5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG:
7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 y 100 cápsulas envasadas en blísteres.
(PVC/Aclar-Aluminio o Aluminio-PVC/PVdC blanco opaco)
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Venlafaxina Retard STADAGEN 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG:
7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 105 y 120 cápsulas envasadas en blísteres.
(PVC/Aclar-Aluminio o Aluminio-PVC/PVdC blanco opaco)
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Venlafaxina Retard STADAGEN 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 105 y 120 cápsulas envasadas en blísteres.
(PVC/Aclar-Aluminio o Aluminio-PVC/PVdC blanco opaco)
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Venlafaxina Retard STADAGEN 225 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
10, 14, 20, 28, 30, 50 y 100 cápsulas envasadas en blísteres.
(Aluminio-OPA/aluminio/PVC o Aluminio-PVC/Aclar blanco opaco o Aluminio-PVC/PVdC blanco opaco)
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern
Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Septiembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2018

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios