

DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento : Venlafaxina
Última fecha de Revisión: 10 de Julio de 2019
Fecha efectiva: 09 de Junio de
2021_07/2022
Versión : CDS 35.0_
EU_MRP/DCP_UK

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL.

Efexor XR®.

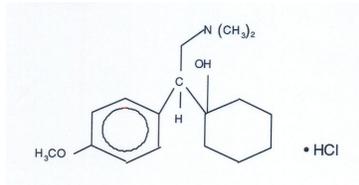
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Cada cápsula contiene 37,5 mg, 75 mg ó 150 mg de venlafaxina (como clorhidrato).

Nombre Químico.

Clorhidrato de (R/S)-1-[2-dimetilamino)-1-(4-metoxifenil) etil] ciclohexanol o Clorhidrato de (±)-1-[α-[dimetilamino) metil]-p-metoxibencil] ciclohexanol.

Estructura.



Fórmula molecular C₁₇H₂₇NO₂HCl

Peso molecular 313,87

Características físicas.

El clorhidrato de venlafaxina es un sólido cristalino de color blanco a blanquecino
Solubilidad en agua: 572 mg/mL (ajustado a una concentración iónica de 0.2 M con cloruro de sodio).

Solubilidad en octanol: agua:(cloruro de sodio 0,2M), coeficiente de partición = 0,43.

Clase farmacológica/ terapéutica.

Inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Antidepresivo. Ansiolítico. Código ATC: NO6A X16.

3. FORMA FARMACÉUTICA.

Cápsulas de liberación prolongada.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS.

4.1 Indicaciones terapéuticas.

- Tratamiento de depresión, incluyendo depresión asociada con ansiedad.
- Para la prevención de la recaída y de la recurrencia de la depresión.
- Tratamiento de la ansiedad o del trastorno de ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo.
- Tratamiento del trastorno de ansiedad social, incluyendo el tratamiento a largo plazo.
- Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

4.2 Dosis y método de administración.

Se recomienda que las cápsulas de liberación prolongada sean tomadas con la comida y aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas deben ser tragadas enteras con líquido y no deben ser partidas, trituradas, masticadas o disueltas, o también puede ser administrado abriendo cuidadosamente la cápsula y colocando el contenido completo en una cucharada de compota de manzana. Esta mezcla debe ser ingerida inmediatamente, sin masticar, y debe estar seguida de un vaso de agua que asegure la ingestión completa de los microgránulos.

Con la excepción de los pacientes con trastorno de ansiedad social (TAS) (ver abajo), los pacientes que no responden a la dosis de 75 mg/día, pueden beneficiarse de un incremento en la dosis desde 75 mg/día hasta un máximo de 225 mg/día. Los incrementos de la dosis de venlafaxina de liberación prolongada pueden hacerse a intervalos de aproximadamente 2 semanas o más, pero no menores a 4 días.

Pacientes tratados con tabletas de liberación inmediata de venlafaxina pueden ser cambiados a las cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina a una dosis equivalente cercana a la dosis diaria. Por ejemplo, las tabletas de liberación inmediata de venlafaxina de 37,5 mg administradas dos veces al día pueden ser cambiadas por cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina 75 mg cada día. Ajustes individuales en la dosis pueden ser necesarios.

Trastorno Depresivo Mayor.

La dosis de inicio recomendada de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada es de 75 mg administrada una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse de un aumento en la dosis hasta un máximo de 225 mg/día.

Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG).

La dosis de inicio recomendada de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada es de 75 mg administrada una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis de inicio de 75 mg/día, se les puede beneficiar con un incremento en la dosis a un máximo de 225 mg/día.

Trastorno de Ansiedad Social (TAS).

La dosis recomendada de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada es de 75 mg administrada una vez al día. No hay evidencia de que a dosis mayores se conceda algún beneficio adicional.

Trastorno de Pánico.

La dosis recomendada de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada es de 37,5 mg, administrada una vez al día durante 7 días. La dosis luego deberá ser incrementada a 75 mg/día. Los pacientes que no responden a la dosis de 75 mg/día pueden beneficiarse con un incremento en la dosis a un máximo de 225 mg/día.

Descontinuación de Venlafaxina.

Se recomienda la disminución escalonada gradual de la dosis, cuando se discontinúa la terapia con venlafaxina (ver secciones 4.4 y 4.8). En los estudios clínicos con venlafaxina cápsulas de liberación prolongada, la disminución gradual se logró al reducir la dosis diaria a 75 mg/día, con intervalos de una semana. Sin embargo, el período de tiempo requerido para la disminución escalonada y la cantidad de dosis a reducir depende de la dosis, de la duración de la terapia y del paciente en forma individual. En algunos pacientes, se puede requerir que la discontinuación de la dosis ocurra de una manera muy gradual por periodos de meses o incluso periodos más largos.

Uso en Pacientes con Deterioro Renal.

La dosis diaria total de venlafaxina debería reducirse entre un 25% a un 50% en pacientes con deterioro renal con una tasa de filtración glomerular (TFG) de 10 a 70 mL/min.

La dosis diaria total de venlafaxina debería reducirse en un 50% en pacientes que

se encuentran en hemodiálisis.

Debido a la variabilidad individual en la depuración, es deseable la individualización de dosis en estos pacientes.

Uso en Pacientes con Deterioro Hepático.

El total de la dosis de venlafaxina debería reducirse en un 50% en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. Puede ser apropiado para algunos pacientes una reducción de más del 50%.

Debido a la variabilidad individual en la depuración, es deseable la individualización de dosis en estos pacientes.

Uso en Niños y Adolescentes.

Venlafaxina no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, puesto que no se ha demostrado la seguridad y eficacia. (Ver las secciones 4.4 y 4.8).

Uso en Pacientes Ancianos.

No son necesarios los ajustes específicos de las dosis de venlafaxina basados en la edad del paciente.

Las cápsulas de Efexor XR de 37,5 mg, 75 mg y 150 mg están disponibles en Colombia. Las formas disponibles permiten a los profesionales de la salud calcular las dosis de acuerdo con las necesidades individuales del paciente de acuerdo con la información de dosificación aprobada. Los siguientes son ejemplos de cómo la dosis máxima; en número de cápsulas, se pueden prescribir / dispensar a un paciente:

Indicaciones	Máxima dosis	Número de cápsulas
Trastorno Depresivo Mayor	225 mg/día	3 cápsulas x 75 mg; 1 cápsula x 150 mg + 1 cápsula x 75 mg
Trastorno de ansiedad generalizada	225 mg/día	3 X 75mg cápsulas; 1 X 150mg cápsulas + 1 X 75 mg cápsulas
Trastorno de ansiedad social	75 mg/día "No hay evidencia de que una dosis mayor confiera beneficios adicionales"	1 X 75 mg cápsulas; 2 X 37,5 mg cápsulas
Trastorno de pánico	225mg/día	3 X 75mg cápsulas; 1 X 150mg cápsulas + 1 X 75 mg cápsulas

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

4.3 Contraindicaciones.

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO (monoaminoxidasa). No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores MAO antes de 7 días de haber suspendido la Venlafaxina. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

4.4 Advertencias especiales.

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.

Todos los pacientes tratados con venlafaxina deben ser monitoreados apropiadamente y observados estrechamente por un empeoramiento o suicidalidad. A los pacientes, familiares y sus cuidadores, se les debe advertir acerca de la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales en el comportamiento, empeoramiento de la depresión y generación de ideas suicidas, especialmente al inicio de la terapia o durante cualquier cambio de la dosis o del régimen de dosificación. Se debe considerar el riesgo de intento de suicidio especialmente en pacientes con depresión y se debe proporcionar la menor cantidad de medicamento, que sea consistente con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis (ver también la sección 4.8).

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos, por sí mismos, son fuertes predictores de suicidio. Análisis conjuntos de ensayos de corto plazo controlados con placebo, de medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y otros) mostraron que estos medicamentos incrementaban el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (entre 18 – 24 años) con depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos. Estudios de corto plazo no mostraron un incremento en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparados con placebo en adultos mayores de 24 años. Hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparado con el placebo en adultos de 65 años o más.

Agresión

Se puede presentar comportamientos agresivos en algunos pacientes que hayan

recibido antidepresivos, incluyendo el tratamiento, la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento con venlafaxina. Como con otros antidepresivos, venlafaxina debe ser usada cuidadosamente en pacientes con historial de agresión.

Descontinuación del tratamiento

Es bien conocido que se producen efectos por la discontinuación del tratamiento con antidepresivos, y algunas veces estos efectos pueden ser prolongados y severos (Ver sección 4.8). Se han observado suicidio/pensamientos suicidas y comportamientos agresivos en pacientes durante los cambios en el régimen de dosificación de venlafaxina, incluida la discontinuación del tratamiento (Ver arriba en sección 4.4 Suicidio / Pensamientos suicidas o Agravamiento clínico y Agresión). Por lo tanto, se recomienda que la dosificación de venlafaxina sea reducida gradualmente y de manera individual, también que los pacientes sean monitoreados estrechamente durante la discontinuación (Ver sección 4.2). En algunos pacientes, la discontinuación puede durar meses o periodos más largos.

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 como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo y galactorrea (Ver sección 4.8). Se han notificado casos de disfunción sexual prolongada en donde los síntomas han persistido después de la suspensión del tratamiento con ISRS/IRSN.

Fracturas Óseas

Los estudios epidemiológicos muestran aumento en el riesgo de fracturas óseas en pacientes que están recibiendo inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) incluida venlafaxina. Aún no se comprende completamente el mecanismo que conlleva a ese riesgo.

Uso en niños y Adolescentes.

Venlafaxina no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Además, no hay evidencia sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en lo referente al crecimiento, madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Los estudios que se han realizado sugieren que venlafaxina podría afectar

adversamente el peso y la estatura. La seguridad de venlafaxina para el tratamiento de pacientes pediátricos no se ha evaluado de forma sistemática para el tratamiento crónico mayor a seis meses de duración. En los estudios realizados en pacientes pediátricos (edades de 6 a 17), la ocurrencia de aumento en la presión arterial y en el colesterol considerado clínicamente relevante en pacientes pediátricos fue similar a la observada en pacientes adultos. En consecuencia, las precauciones para adultos se aplican para pacientes pediátricos. La seguridad de venlafaxina en niños menores de 6 años no ha sido evaluada.

Reacciones similares al SNM.

Como con otros agentes serotoninérgicos, puede ocurrir síndrome de la serotonina, una afección potencialmente mortal o reacciones similares al SNM que potencialmente amenazan la vida, en el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos incluidos IRSS, IRNS, anfetaminas y triptanos, opioides (por ejemplo, fentanilo, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona y pentazocina), con medicamentos que deterioran el metabolismo de la serotonina incluidos los IMAO, por ejemplo, azul de metileno, o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome de serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, tensión arterial inestable e hipertermia), afecciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, falta de coordinación), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómito y diarrea). El síndrome de serotonina, en su forma más grave, puede asemejarse al SNM, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental (ver sección 4.5).

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros medicamentos que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico se justifica clínicamente, se aconseja observación cuidadosa del paciente, específicamente durante el inicio del tratamiento y cuando se incrementa la dosis.

No se recomienda la utilización concomitante de venlafaxina con precursores de la serotonina, por ejemplo, suplementos de triptófano.

Glaucoma de Ángulo Estrecho.

Puede ocurrir midriasis asociada al uso de venlafaxina. Se recomienda que los pacientes que presenten presión intraocular elevada o pacientes en riesgo de un glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) sean vigilados estrechamente.

Sistema cardiovascular.

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con una historia reciente de

infarto de miocardio o con enfermedad cardíaca inestable. Por lo tanto, debe usarse con precaución en estos pacientes.

Se han reportado aumentos en la tensión arterial relacionados con la dosis en algunos pacientes tratados con venlafaxina. En la experiencia poscomercialización se han reportado casos de tensión arterial elevada que requirieron tratamiento inmediato. Se recomienda monitorear la tensión arterial para pacientes que reciben venlafaxina. La hipertensión pre-existente debe ser controlada antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Se debe tener precaución con los pacientes cuyas otras condiciones de base pueden verse comprometidas con un incremento en la presión sanguínea.

Se pueden presentar aumentos en la frecuencia cardíaca, particularmente con dosis elevadas. Debe ejercerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan comprometerse con aumentos en la frecuencia cardíaca.

Se han informado casos de prolongación de la QTc, Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular y muerte súbita durante el uso posterior a la comercialización de venlafaxina. La mayoría de los informes ocurrió en asociación con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación de la QTc/TdP. Por lo tanto, la venlafaxina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación de la QTc.

Convulsiones.

Las convulsiones pueden ocurrir con la terapia de venlafaxina. Como con todos los antidepresivos, la venlafaxina debe ser iniciada con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Manía/ Hipomanía.

Puede ocurrir manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del humor y que hayan recibido antidepresivos, incluyendo la venlafaxina. Como con otros antidepresivos, la venlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con historia o con antecedentes familiares de trastorno bipolar.

Hiponatremia.

Pueden ocurrir casos de hiponatremia y/o el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) con venlafaxina, usualmente en pacientes con un volumen disminuido o pacientes deshidratados. Pacientes ancianos, pacientes que toman diuréticos y pacientes quienes están de una u otra manera con un volumen disminuido, pueden tener un mayor riesgo en este evento.

Hemorragia.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina pueden producir anomalías en la agregación plaquetaria. Se han reportado anomalías de sangrado con la venlafaxina, desde sangrado a nivel de la piel, las membranas mucosas, que incluye la hemorragia gastrointestinal, hasta hemorragia potencialmente mortal. De igual forma que se hace con otros IRS, se debe utilizar la venlafaxina con precaución en pacientes con predisposición a hemorragias que incluyen a los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.

Pérdida de peso.

La seguridad y eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con los agentes para perder peso, incluyendo la fentermina, no han sido establecidas. La administración de venlafaxina clorhidrato concomitantemente con agentes para perder peso no está recomendada. La venlafaxina clorhidrato no está indicada para la pérdida de peso por sí sola o en combinación con otros productos.

Colesterol sérico.

En estudios controlados con placebo de al menos 3 meses de duración, se han registrado incrementos del colesterol sérico clínicamente relevantes en 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y en 0,0% de los pacientes tratados con placebo. Deben considerarse las mediciones del colesterol sérico en pacientes con tratamientos prolongados.

Abuso y Dependencia.

Los estudios clínicos no mostraron evidencia de búsqueda compulsiva del medicamento desarrollo de tolerancia o aumento escalado de dosis en el tiempo.

Los estudios *in vitro* revelaron que la venlafaxina virtualmente no tiene ninguna afinidad con los receptores opiáceos, de benzodiazepinas, de fenciclidina (PCP), o sobre los receptores del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA). Tampoco se encontró que la venlafaxina tenga una actividad estimulante significativa sobre el sistema nervioso central (SNC) de roedores. En estudios de discriminación de la droga realizados en primates, la venlafaxina no mostró efectos estimulantes o depresivos significativos por riesgo de abuso. En un estudio de autoadministración en monos rhesus se ha observado la autoadministración de venlafaxina intravenosamente.

4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

Venlafaxina no debe usarse en combinación con Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAOs) irreversibles o reversibles (ej. moclobemida y linezolid), o durante al menos 14 días tras la interrupción de tratamiento con un IMAO. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

Inhibidores de la Monoaminoxidasa.

Varias reacciones adversas severas han sido reportadas en pacientes que recientemente han descontinuado un IMAO y han comenzado con venlafaxina, o que han descontinuado recientemente la terapia con venlafaxina antes de la iniciación de un IMAO. (Ver sección 4.3). Estas reacciones incluyen: temblor, mioclonus, diaforesis, náuseas, vómito, enrojecimiento de la piel, mareo e hipertermia con manifestaciones semejantes a un SNM (Síndrome Neuroléptico Maligno), convulsiones y muerte.

Medicamentos activos en el SNC.

El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otros medicamentos activos sobre el SNC no ha sido evaluado sistemáticamente. Por consiguiente, se debe tener precaución cuando la venlafaxina sea administrada en combinación con otros medicamentos de actividad sobre el SNC.

Síndrome de la Serotonina.

Como sucede con otros agentes serotoninérgicos, se puede presentar con el tratamiento de venlafaxina el síndrome de serotonina, una condición potencial de amenaza contra la vida, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que puedan afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico. Incluye triptanos, IRSS, otros IRNS, anfetaminas, litio, sibutramina, opioides (por ejemplo, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina) o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), con medicamentos que afectan el metabolismo de la serotonina, como por ejemplo los IMAO; incluyendo linezolid, (antibiótico el cual es un IMAO reversible no-selectivo) y azul de metileno o con precursores de serotonina tales como suplementos del triptófano (ver secciones 4.3 y 4.4).

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un IRSS, un IRNS o un agonista del receptor 5-hidroxitriptamina (triptano) se justifica clínicamente, se aconseja la observación cuidadosa del paciente, particularmente durante la iniciación del tratamiento y el incremento de la dosis. El uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina, tales como suplementos de triptófano, no es recomendado (ver sección 4.4).

Medicamentos que prolongan el intervalo QT.

El riesgo de la prolongación QTc y/o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Se debe evitar la administración simultánea de dichos medicamentos (consulte la sección 4.4).

Entre las clases relevantes, se incluye lo siguiente:

- Antiarrítmicos de clase Ia y III (p. ej., quinidina, amiodarona, sotalol o dofetilida).
- Algunos antipsicóticos (p. ej., tioridazina).
- Algunos macrólidos (p. ej., eritromicina).
- Algunos antihistamínicos.
- Algunos antibióticos de quinolona (p. ej., moxifloxacina).

La lista anterior no es exhaustiva y se deben evitar otros medicamentos individuales conocidos por prolongar significativamente el intervalo QT.

Indinavir.

Un estudio farmacocinético con Indinavir mostró disminución del 28% del área bajo la curva de concentración frente al tiempo (ABC) y un 36% de disminución en C_{max} para Indinavir. El indinavir no afectó la farmacocinética de la venlafaxina y o-desmetilvenlafaxina (ODV). Se desconoce el significado clínico de esta interacción.

Etanol.

No se ha demostrado que la venlafaxina aumente el deterioro mental y la habilidad motora causada por el etanol. Sin embargo, como con todas las drogas activas del sistema nervioso central (SNC), los pacientes deben ser aconsejados para evitar el consumo de alcohol mientras estén tomando venlafaxina.

Haloperidol.

Un estudio farmacocinético con haloperidol ha mostrado para el caso: una disminución del 42% en la depuración total oral, un incremento del 70% en el ABC (área bajo la curva), un 88% de incremento en la C_{max} , sin ningún cambio en la vida media. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes tratados concomitantemente con haloperidol y venlafaxina.

Cimetidina.

En el estado estable se ha demostrado que la cimetidina inhibe el metabolismo de primer paso de la venlafaxina. Sin embargo, la cimetidina no tiene efectos sobre la farmacocinética de ODV. La actividad farmacológica total de la venlafaxina más ODV se espera que aumente ligeramente en la mayoría de los pacientes. En pacientes ancianos con disfunción hepática esta interacción puede ser más pronunciada.

Imipramina.

La venlafaxina no afecta la farmacocinética de imipramina y la 2-OH- imipramina. Sin embargo, el AUC de la desipramina, la C_{max} , y la C_{min} se incrementó en un 35% en presencia de venlafaxina. Hubo un aumento de 2,5 a 4,5 veces del AUC de 2-OH-Desipramina. La imipramina no afectó la farmacocinética de venlafaxina y ODV. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes tratados con imipramina y venlafaxina concomitantemente.

Ketoconazol.

Un estudio farmacocinético con ketoconazol en metabolizadores extensivos (ME) y pobres (MP) de CYP2D6 demostró en la mayoría de los sujetos un aumento en las concentraciones plasmáticas de venlafaxina y de ODV luego de la administración de ketoconazol. El C_{max} de venlafaxina se incrementó en un 26% en sujetos ME y en un 48% en sujetos MP. El valor de C_{max} para ODV se incrementó en un 14% y en un 29% en sujetos ME y MP, respectivamente. El AUC de venlafaxina se incrementó en un 21% en sujetos ME y en un 70% en sujetos MP. El valor de AUC para ODV se incrementó en un 23% y en un 33% en sujetos ME y MP, respectivamente (ver sección 4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Metoprolol.

En un estudio de interacción farmacocinética, la administración concomitante de venlafaxina (50 mg cada 8 horas por 5 días) y metoprolol (100 mg cada 24 horas por 5 días) a voluntarios sanos, mostró un incremento en las concentraciones plasmáticas de metoprolol en aproximadamente 30%-40% sin alteración de las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hidroximetoprolol. La venlafaxina parece que redujo el efecto del metoprolol de bajar la tensión arterial en este estudio de voluntarios sanos. La relevancia clínica de este hallazgo en pacientes hipertensos es desconocida. Metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de venlafaxina o de su metabolito activo, ODV. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

Risperidona.

La venlafaxina aumentó el ABC de risperidona en un 32% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la porción activa total (risperidona

más 9-hidroxisperidona). El significado clínico de esta interacción es desconocido.

Diazepam.

El diazepam no parece afectar la farmacocinética de la venlafaxina o de ODV. La administración de venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y farmacodinamia de diazepam y de su metabolito activo, desmetildiazepam.

Litio.

La farmacocinética en el estado estable de la venlafaxina y la ODV no son afectadas cuando se administra concomitantemente litio. La venlafaxina no afectó el perfil farmacocinético del litio. (Ver también Medicamentos Activos en el SNC). Sin embargo, puede producirse síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de venlafaxina y litio.

Fármacos altamente unidos a las proteínas plasmáticas.

La venlafaxina no se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (27% de unión); por lo tanto, la administración de venlafaxina a pacientes tomando otros medicamentos que se unan fuertemente a las proteínas no se espera que cause aumento en las concentraciones libres de los otros fármacos.

Fármacos Metabolizados por las Isoenzimas del Citocromo P450.

Estudios indican que la venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de la CYP2D6. La venlafaxina *in vitro* no inhibe CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9. Estos hallazgos han sido confirmados en estudios *in vivo* con los siguientes fármacos: alprazolam (CYP3A4), cafeína (CYP1A2), carbamazepina (CYP3A4), diazepam (CYP3A4 y CYP2C19) y tolbutamida (CYP2C9).

Potencial de otros Medicamentos para Afectar la venlafaxina.

La ruta de metabolismo de venlafaxina incluye CYP2D6 y CYP3A4. La venlafaxina es metabolizada primero a su metabolito activo ODV, por el citocromo P450 enzima CYP2D6. La enzima CYP3A4 comparado con la CYP2D6 no es la principal ruta en el metabolismo de la venlafaxina.

Inhibidores de CYP2D6:

El uso concomitante de Inhibidores de CYP2D6 y venlafaxina puede reducir el metabolismo de venlafaxina a ODV, resultando en un incremento en la concentración en plasma de venlafaxina y disminución de ODV. Como venlafaxina y ODV son farmacológicamente activos, el ajuste de dosis no es requerido cuando

la venlafaxina es coadministrada con inhibidores CYP2D6.

Inhibidores de CYP3A4:

El uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 y venlafaxina puede incrementar los niveles de venlafaxina y ODV (ver sección 4.5). Por lo tanto, se aconseja tener precaución cuando un paciente utilice concomitantemente en su terapia un inhibidor del CYP3A4 y venlafaxina (ver “Propiedades Farmacocinéticas”, Metabolismo).

Inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4.

El uso concomitante de venlafaxina con medicamentos que potencialmente inhibe CYP2D6 y CYP3A4, enzimas del metabolismo primario de venlafaxina, no ha sido estudiado. Sin embargo, de este uso concomitante se esperaría un incremento de las concentraciones en plasma de venlafaxina. Por lo tanto, la advertencia es avisar cuando la venlafaxina es combinada con cualquier agente que produzca inhibición simultánea de estos dos sistemas de enzimas.

Terapia Electroconvulsiva.

No hay datos clínicos que establezcan el beneficio de la terapia electroconvulsiva combinada con el tratamiento con venlafaxina.

Interacciones con Pruebas de Laboratorio de Detección de Fármacos.

Se han reportado falsos positivos en pruebas de detección de fármacos mediante inmunoanálisis en orina para PCP y anfetaminas en pacientes que estaban tomando venlafaxina. Esto se debe a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Los resultados falsos positivos de las pruebas pueden esperarse durante varios días después de la interrupción del tratamiento con venlafaxina. Las pruebas confirmatorias, como por ejemplo cromatografía de gases/espectrometría de masas, distinguirán la venlafaxina de la PCP y las anfetaminas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.

La seguridad de la venlafaxina en el embarazo en humanos no se ha establecido. La venlafaxina debe administrarse a mujeres embarazadas únicamente si los beneficios esperados sobrepasan los riesgos posibles. Si se utiliza la venlafaxina hasta o un poco antes del nacimiento, los efectos de discontinuación de la venlafaxina en el recién nacido deben ser considerados. Algunos neonatos expuestos a venlafaxina, al final del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requieren alimentación por sonda nasogástrica soporte respiratorio u hospitalización prolongada. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto.

Pueden observarse los siguientes síntomas en los recién nacidos si la madre ha usado un Inhibidor de la recaptación de Serotonina (ISRS) al final del embarazo: irritabilidad, temblores, hipotonía, llanto persistente y dificultad para la succión o para dormir.

Cuando la venlafaxina fue administrada oralmente a ratas embarazadas durante la gestación y la lactancia, hubo una disminución de peso en las crías, un incremento en las crías nacidas muertas durante los 5 primeros días de lactancia, cuando las dosis comienzan durante el embarazo y continúa hasta el destete. La causa de estas muertes es desconocida. Estos efectos ocurren a 10 veces la dosis diaria humana (sobre una base de mg/kg) o 2,5 veces (sobre una base de mg/m²) de la dosis diaria humana de 375 mg de venlafaxina. La dosis sin efectos en la mortalidad de las crías fue 1,4 veces la dosis humana sobre una base de mg/Kg o 0,25 veces la dosis humana en mg/m².

Un estudio prospectivo longitudinal de 201 mujeres con historia de depresión mayor, quienes fueron eutímicas en el comienzo del embarazo, mostró que las mujeres que descontinuaron el medicamento antidepresivo durante el embarazo eran más susceptibles a mostrar una recaída de la depresión mayor, comparadas con mujeres que continuaron con su tratamiento antidepresivo.

La exposición a IRSN desde la mitad hasta las etapas finales del embarazo puede incrementar el riesgo de preeclampsia, y la exposición a IRSN cercana al parto puede incrementar el riesgo de hemorragia posparto.

La venlafaxina y la ODV se excretan en la leche humana; de tal forma que se debe tomar la decisión si continuar / interrumpir la lactancia o continuar / interrumpir el tratamiento, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para un niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

4.7 Efectos sobre las actividades que requieren concentración y desempeño.

La venlafaxina no afectó el comportamiento psicomotor, cognitivo o el desempeño complejo del comportamiento en voluntarios sanos. Sin embargo, cualquier fármaco psicoactivo puede deteriorar el juicio, el pensamiento y las habilidades motoras. Por lo tanto, se debe precaver a los pacientes acerca de sus habilidades para conducir u para operar maquinaria de alto riesgo.

4.8 Efectos indeseables.

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos, las reacciones adversas informadas como muy frecuentes (>1/10) fueron náuseas, sequedad bucal, dolor de cabeza y sudoración (incluida la sudoración nocturna).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clasificación por órganos y sistemas, categoría de frecuencia y orden descendente de gravedad médica dentro de cada categoría de frecuencia.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$) y no conocida (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema corporal	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis* , anemia aplásica* , pancitopenia* y neutrocitopenia*	Trombocitopenia*	
Trastornos del sistema inmunitario				Reacción anafiláctica*		
Trastornos endocrinos				Secreción inadecuada de la hormona antidiurética*	Aumento de la prolactina en la sangre*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito		Hiponatremia*		

Sistema corporal	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado de confusión*, despersonalización*, sueños anormales, nerviosismo, disminución de la libido, agitación* y anorgasmia	Manía, hipomanía, alucinaciones, desrealización, orgasmo anormal, bruxismo* y apatía	Delirios*		Ideas y conductas suicidas ^a y agresión ^b
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^c , mareos y sedación	Acatisia*, temblores, parestesia y disgeusia	Síncope, mioclonía, trastorno del equilibrio*, coordinación anormal* y discinesia*	Síndrome maligno por neurolépticos (SMN)*, síndrome de la serotonina*, convulsiones y distonía*	Discinesia tardía*	
Trastornos oculares		Deterioro visual, trastorno de la acomodación visual, incluida la visión borrosa, Midriasis		Glaucoma de ángulo cerrado*		
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos*				Vértigo

Sistema corporal	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
Trastornos cardíacos		Taquicardia y palpitaciones*		Torsade de pointes*, taquicardia ventricular*, fibrilación ventricular, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma*		Miocardio patía por estrés (miocardio patía de Takotsubo)*
Trastornos vasculares		Hipertensión y bochornos	Hipotensión ortostática e hipotensión*			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea* y bostezos		Enfermedad pulmonar intersticial* y eosinofilia pulmonar*		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, sequedad bucal y estreñimiento	Diarrea* y vómitos	Hemorragia gastrointestinal*	Pancreatitis*		
Trastornos hepatobiliares			Prueba de función hepática anormal*	Hepatitis*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis* (incluida la sudoración nocturna)*	Erupción y prurito*	Urticaria*, alopecia*, equimosis, angioedema* y reacción de fotosensibilidad	Síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica* y eritema multiforme*		

Sistema corporal	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertensión		Rabdomiólisis*		
Trastornos renales y urinarios		Retardo miccional, retención urinaria y polaquiuria*	Incontinencia urinaria*			
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas		Menorragia*, metrorragia*, disfunción eréctil ^b y trastorno de la eyaculación ^b				Hemorragia postparto* ^d
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, astenia y escalofríos*			Hemorragia de la mucosa*	
Pruebas complementarias		Disminución de peso, aumento de peso y aumento del colesterol en la sangre			Tiempo de hemorragia prolongado*	

* Reacción adversa al medicamento (RAM) identificada después de la comercialización.

a Se informaron casos de ideas y conductas suicidas durante el tratamiento con venlafaxina o al poco tiempo después de la interrupción del tratamiento (consulte la sección 4.4).

b Consulte la sección 4.4.

c En los ensayos clínicos combinados, la incidencia del dolor de cabeza fue similar con la venlafaxina y con el placebo.

d Este evento se informó para la clase terapéutica de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)/inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNA) (consulte las secciones 4.4 y 4.6).

Interrupción del tratamiento

La interrupción del tratamiento con venlafaxina (sobre todo cuando es repentina) suele provocar síntomas de abstinencia. Las reacciones informadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluida la parestesia), alteraciones del sueño (incluidos el insomnio y los sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas o vómitos, temblores, vértigo, dolor de cabeza, síndrome gripal, deficiencia visual e hipertensión. En general, estos eventos son de intensidad leve a moderada y son autolimitantes; sin embargo, en algunos pacientes, pueden ser graves o prolongados. Por lo tanto, se recomienda reducir de forma gradual las dosis de venlafaxina para lograr una interrupción gradual cuando ya no se requiera este tratamiento. No obstante, algunos pacientes presentaron conductas agresivas graves e ideas suicidas cuando se redujo la dosis o durante la interrupción del tratamiento (consulte las secciones 4.2 y 4.4).

Pacientes pediátricos.

En general el perfil de reacciones adversas de venlafaxina (en estudios controlados con placebo), en niños y adolescentes (de 6 a 17 años de edad), fue similar al observado en los adultos. Como con los adultos se observó disminución en el apetito, pérdida de peso, incremento en la presión sanguínea e incremento del colesterol sérico (ver secciones 4.4 y 4.8).

En estudios clínicos con pacientes pediátricos se ha observado como reacción adversa la ideación suicida. También se ha observado aumento de reportes de hostilidad especialmente lesiones autoinfligidas en el trastorno depresivo mayor.

Particularmente, fueron observadas 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 sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación

beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

4.9 Sobredosis.

En la experiencia post-comercialización, se ha informado que la sobredosis con venlafaxina se ha presentado predominantemente en combinación con alcohol y/u otras drogas. Los eventos más comúnmente reportados de sobredosis incluyen taquicardia, cambios en los niveles de conciencia (que van entre la somnolencia y el coma), midriasis, convulsiones y vómito. Otros eventos reportados incluyen cambios electrocardiográficos (ejemplo: prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo y muerte.

Estudios retrospectivos publicados reportan que la sobredosis de venlafaxina puede ser asociada con un incremento en el riesgo de un resultado fatal comparado al que se observa con los productos antidepresivos IRSS, pero es menor en comparación con los antidepresivos tricíclicos. Estudios epidemiológicos han mostrado que los pacientes tratados con venlafaxina tienen una más alta carga de factores de riesgo de suicidio que los pacientes tratados con IRSS. El alcance del hallazgo que el incremento en el riesgo de resultados fatales puede ser atribuido a la toxicidad de la venlafaxina en sobredosis opuesto a algunas características de los pacientes tratados con venlafaxina, no es claro. Las prescripciones de venlafaxina deben ser dadas para la cantidad más pequeña del medicamento, consistente con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

Tratamiento recomendado.

Generalmente se recomiendan medidas de soporte generales y sintomáticas: el ritmo cardíaco y los signos vitales deben ser monitorizados.

Cuando haya un riesgo de broncoaspiración, la inducción de emesis no es recomendada.

El lavado gástrico puede estar indicado si es realizado inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos.

La administración de carbón activado puede también limitar la absorción de la droga.

La diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la transfusión por intercambio es poco probable que sean de beneficio.

No se conocen antídotos específicos para la venlafaxina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

5.1 Propiedades farmacodinámicas.

La venlafaxina y su metabolito activo, la ODV, son potentes inhibidores de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina y también inhibidores débiles de la recaptación de dopamina.

La actividad antidepresiva de la venlafaxina parece estar asociada con la potenciación de la actividad neurotransmisora en el SNC. La venlafaxina y la ODV no tienen afinidad significativa para los receptores muscarínicos, histaminérgicos o α_1 -adrenérgicos *In vitro*.

La actividad de estos receptores está potencialmente asociada con varios efectos anticolinérgicos, sedativos y cardiovasculares vistos con otras drogas psicotrópicas. En los modelos preclínicos de roedores, la venlafaxina demostró una actividad predictiva de las acciones antidepresivas y ansiolíticas y propiedades para aumentar el proceso cognoscitivo.

Electrofisiología Cardíaca.

En un estudio de QTc completo y especializado en pacientes sanos, venlafaxina no prolongó el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante con una dosis de 450 mg/día (administrada en dosis de 225 mg dos veces al día).

Depresión.

La eficacia de las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada como tratamiento para la depresión, incluyendo depresión con ansiedad asociada, se estableció en dos estudios a corto plazo controlados con placebo. Las poblaciones de ambos estudios eran pacientes ambulatorios que reunieron los criterios DSM III-R ó DSM-IV para depresión mayor.

El primer estudio, con duración de 12 semanas, comparó la venlafaxina de liberación prolongada de 75 a 150 mg/día, la venlafaxina de liberación inmediata de 75 a 150 mg/día y placebo. La venlafaxina de liberación prolongada mostró una ventaja significativa sobre placebo, comenzando desde la Semana 2 de tratamiento sobre el puntaje de la Escala Hamilton para Depresión (HAM-D) y para la categoría sobre Animo Deprimido de la escala HAM-D, a la Semana 3 sobre el total del puntaje de la Escala de Depresión Montgomery-Asberg (MADRS), y a la Semana 4 sobre la escala de enfermedad que mide las Impresiones Clínicas Globales (CGI por sus siglas en inglés) sobre la severidad. Todas las ventajas se mantuvieron hasta el final del tratamiento. La venlafaxina de liberación prolongada también mostró una ventaja significativa sobre la venlafaxina de liberación inmediata a las Semanas 8 y 12 sobre el total de la escala HAM-D y la Escala CGI Severidad de la Enfermedad, y a la Semana 12 para todas las variables de eficacia.

El segundo estudio comparó el tratamiento de venlafaxina de liberación prolongada con dosis de 75 a 225 mg/día y placebo durante 8 semanas. La estadística sobre mejoría sostenida y placebo se notó a la Semana 2 para la

Escala CGI, Severidad de la Enfermedad; al empezar la Semana 4 para la escala HAM-D total y la escala MADRS total, y comenzando con la Semana 3 para la categoría de Animo Deprimido de la escala HAM-D.

Trastorno de Ansiedad Generalizada.

La eficacia de las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada en el tratamiento de la TAG se estableció en dos estudios a corto plazo (8 semanas), controlados con placebo, estudios de dosis fijas; un estudio a largo plazo (6 meses de duración), controlado con placebo, dosis fija, y un estudio largo plazo (seis meses), placebo controlado, dosis flexible en pacientes ambulatorios que reunieron los criterios DSM-IV para TAG.

Un estudio a corto plazo que evaluaba las dosis de venlafaxina de liberación prolongada de 75, 150, y 225 mg/día y de placebo, mostró que la dosis de 225 mg/día fue más efectiva que el placebo sobre el puntaje total de la Escala Hamilton para ansiedad (HAM-A), tensión y la escala CGI. También hubo evidencia de superioridad sobre el placebo para las dosis de 75 y 150 mg/día pero estas dosis no fueron tan consistentemente efectivas como la dosis más alta.

Un segundo estudio a corto plazo, que evaluaba las dosis de venlafaxina de liberación prolongada de 75 y 150 mg/día y de placebo, mostró que ambas dosis fueron más efectivas que el placebo sobre varios de estos mismos resultados; sin embargo, la dosis de 75 mg/día fue consistentemente más efectiva que la dosis de 150 mg/día. Dos estudios a largo plazo (duración de 6 meses), uno con dosis de venlafaxina de liberación prolongada de 37,5, 75 y 150 mg/día y el otro evaluando dosis de 75 a 225 mg/día, mostró que las dosis de 75 mg o mayores eran más efectivas que el placebo sobre el HAM-A total, sobre ambos ítems del HAM-A, para ansiedad y tensión y la escala CGI después de tratamientos a corto plazo (Semana 8) y a largo plazo (Mes 6).

5.2 Propiedades farmacocinéticas.

Absorción.

Al menos el 92% de la venlafaxina se absorbe después de una dosis oral de venlafaxina de liberación inmediata. La biodisponibilidad absoluta es del 40% al 45% debido al metabolismo presistémico. En estudios de dosis única de 25 mg a 150 mg de venlafaxina de liberación inmediata, el promedio de las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}), osciló entre 37 a 163 mg / mL respectivamente y se alcanzó a las 2,1 a 2,4 horas (t_{max}). Después de la administración de cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada, se observan concentraciones plasmáticas pico de venlafaxina y ODV en el curso de 5,5 y 9 horas, respectivamente. Tras la administración de venlafaxina de liberación inmediata, las concentraciones plasmáticas máximas de venlafaxina y ODV se alcanzan en 2 y 3 horas, respectivamente.

El período de absorción de las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada y las tabletas de liberación inmediata, es similar.

Distribución.

Las concentraciones estables de venlafaxina y de ODV en plasma se obtienen dentro de los 3 días siguientes del tratamiento con dosis múltiples orales de venlafaxina de liberación inmediata. Sobre el rango de dosis entre 75 a 450 mg diarios; venlafaxina y ODV exhiben una farmacocinética lineal cuando se administran cada 8 horas. La fijación de venlafaxina y la ODV a las proteínas plasmáticas humanas fluctúa entre 27% y 30%, respectivamente. Puesto que esta fijación es independiente de las concentraciones respectivas de la droga hasta 2,215 y 500 ng/mL, tanto venlafaxina como ODV tienen un potencial bajo para una interacción significativa con otras drogas y que comprometan el desplazamiento de la droga de las proteínas séricas. El volumen de distribución para la venlafaxina en el estado estable, seguido de una administración intravenosa es de $4,4 \pm 1,9$ l/kg.

Metabolismo.

La venlafaxina se metaboliza extensamente en el hígado. Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que la venlafaxina es biotransformada a su principal metabolito ODV por la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. Estudios *in vitro* e *in vivo* indican que la venlafaxina es metabolizada por el CYP3A4 a un metabolito secundario menos activo, N-desmetilvenlafaxina. A pesar de que la poca actividad de CYP2D6 puede diferir entre los pacientes, no se requiere modificaciones relacionadas con el régimen de la dosis de venlafaxina. La exposición a la droga (AUC) y la fluctuación en los niveles plasmáticos tanto de venlafaxina como de ODV fueron comparables, seguida de una administración de dosis iguales de venlafaxina en regímenes de dos veces al día o tres veces al día de la venlafaxina de liberación inmediata.

Eliminación.

La venlafaxina y sus metabolitos son excretados primordialmente a través de los riñones. Aproximadamente un 87% de la dosis de venlafaxina es recuperada en la orina dentro de las primeras 48 horas después de su administración e igualmente se recupera como 5% de la venlafaxina sin cambios, ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) u otros metabolitos menores (27%).

Efecto de los alimentos.

La comida no ejerce efectos sobre la absorción de la venlafaxina ni sobre la ulterior formación de ODV.

Enfermedad hepática.

En algunos pacientes con cirrosis hepática compensada (deterioro hepático moderado), la disposición farmacocinética de venlafaxina u ODV estuvo significativamente alterada después de la administración de una dosis única oral de venlafaxina. En los pacientes con deterioro hepático, la depuración plasmática promedio de la venlafaxina y ODV está reducida aproximadamente por un 30% a 33% y las vidas medias promedio de eliminación están prolongadas dos veces o más si se compara con sujetos normales.

En un segundo estudio, venlafaxina fue administrada oral e intravenosamente en sujetos normales (n=21), en sujetos Child-Pugh A (n=8) y sujetos Child-Pugh B (n=11), deterioro hepático leve y moderado respectivamente. En comparación de los sujetos normales, la biodisponibilidad oral en pacientes con deterioro hepático fue aproximadamente el doble. En pacientes con deterioro hepático, la vida media de eliminación de venlafaxina oral fue aproximadamente dos veces y la depuración oral fue reducida a más de la mitad en comparación con los sujetos normales. En pacientes con deterioro hepático, la vida media de eliminación de ODV oral fue prolongada en aproximadamente un 40%, mientras que la depuración oral de ODV fue similar a la de sujetos normales. Se notó un gran grado de variabilidad intersujeto.

Pacientes con disfunción renal.

Las vidas medias de eliminación de venlafaxina y ODV aumentan con el grado de deterioro en la función renal. La vida media de eliminación aumenta aproximadamente 1,5 veces en pacientes con falla renal moderada y entre 2,5 y 3 veces en pacientes con enfermedad renal terminal.

Edad y estudios de género.

Un análisis farmacocinético en una población de 404 pacientes tratados con venlafaxina de liberación inmediata en dos estudios que incluyeron los regímenes de dosis de 2 veces al día y 3 veces al día mostraron que los niveles plasmáticos normalizados ya fueran de venlafaxina u ODV no fueron alterados por diferencias en la edad y el género.

5.3 Información de seguridad preclínica.

Carcinogenicidad.

La venlafaxina fue administrada en forma de cebos orales a ratones por 18 meses en dosis hasta de 120 mg/kg/día (1,7 veces la dosis máxima recomendada para los humanos en mg/m²). También se administró venlafaxina por medio de un cebo oral a ratones y ratas por 24 meses en dosis hasta de 120 mg/kg/día (1,7 la dosis máxima recomendada para los humanos). La concentración plasmática en necropsia de venlafaxina en las ratas que recibieron la dosis de 120 mg/kg fue 6

veces (ratas hembra) y 1 vez (ratas macho) las concentraciones plasmáticas de pacientes que estaban recibiendo el máximo de la dosis recomendada en humanos. Los niveles plasmáticos de la ODV fueron más bajos en ratas que en pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada. Los tumores no aumentaron por el tratamiento de venlafaxina en ratones o ratas.

Mutagenicidad.

La venlafaxina y ODV no fueron mutagénicos en el ensayo de mutación reversa de Ames en la bacteria Salmonella y en el ovario de hámster chino (CHO)/análisis de mutación del gen de la hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) en células de mamíferos. La venlafaxina tampoco fue mutagénica o clastogénica en el ensayo de mutación *in vitro* en células de ratones BALB7c-3T3; ni en otros realizados en las células ováricas de hámster chino, o en el ensayo *in vivo* de aberraciones cromosómicas en la médula ósea de ratas. La ODV tampoco fue clastogénica en el ensayo *in vivo* de aberraciones cromosómicas en la médula ósea de ratones chinos, ni en el ensayo *in vivo* de aberraciones cromosómicas en la médula ósea en ratas.

Deterioro de la fertilidad.

Los estudios sobre reproducción y fertilidad en ratas no mostraron efectos en la fertilidad y reproducción en machos o hembras, con dosis orales de hasta ocho veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos en mg/kg, o dos veces la máxima recomendada en humanos en mg/m².

Fue observada una reducción en la fertilidad en un estudio en el cual ratas macho y hembra fueron expuestas al metabolito principal de la venlafaxina (ODV). Esta exposición de ODV fue aproximadamente 2 a 3 veces la de la dosis humana de venlafaxina de 225 mg/día. La relevancia de este hallazgo en humanos es desconocida.

Teratogenicidad.

Venlafaxina no causa malformaciones en la descendencia de ratas o conejos a dosis administradas de 11 veces (ratas) o 12 veces (conejos) de la dosis humana de 375 mg/día de venlafaxina sobre una base de mg/Kg, o 2,5 veces (ratas) y 4 veces (conejos) de la dosis de 375 mg/día de venlafaxina, en mg/m².

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS.

6.1 Incompatibilidades.

No aplica.

6.2 Precauciones especiales de eliminación y otra manipulación.

Las cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina contienen esferoides, los cuales liberan el fármaco lentamente en el tracto digestivo. La porción insoluble de

estos esferoides es eliminada y puede ser vista en la materia fecal.