**EFEXOR XR®**
*(Venlafaxina)*
**Cápsula de Liberación Prolongada**

**ADVERTENCIA: PENSAMIENTOS Y COMPORTAMIENTOS SUICIDAS**

**Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes en estudios a corto plazo. Estos estudios no mostraron un aumento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas con la administración de antidepresivos a pacientes mayores de 24 años; se produjo una reducción en el riesgo con la administración de antidepresivos a pacientes de 65 años y mayores [*ver Advertencias y Precauciones (8.1)*].**

**En los pacientes de todas las edades que comienzan un tratamiento con antidepresivos se debe realizar un monitoreo cercano en busca de empeoramiento clínico y la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas. Aconseje a los familiares y a las personas que cuidan al paciente sobre la necesidad de la observación de cerca y la comunicación con el prescriptor [*ver Advertencias y Precauciones (8.1)*].**

## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

EFEXOR XR 37,5 mg Cápsula de Liberación Prolongada
EFEXOR XR 75 mg Cápsula de Liberación Prolongada
EFEXOR XR 150 mg Cápsula de Liberación Prolongada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de liberación prolongada de EFEXOR XR 37,5 mg, 75 mg y 150 mg contiene lo siguiente: Clorhidrato de venlafaxina equivalente a 37,5 mg, 75 mg y 150 mg de venlafaxina, respectivamente.

*Excipiente(s)*
Para obtener una lista completa de los excipientes, ver sección 15.1.

## 3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Administración oral

## 4. FORMA FARMACÉUTICA
Cápsula de liberación prolongada

## 5. INDICACIONES Y USO

### 5.1 Trastorno Depresivo Mayor
Efexor XR (clorhidrato de venlafaxina) cápsulas de liberación prolongada está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM). La eficacia se estableció en tres ensayos de mantenimiento a corto plazo (4, 8 y 12 semanas) y en dos a largo plazo.

### 5.2 Trastorno de Ansiedad Generalizada
Efexor XR está indicado para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). La eficacia se estableció en dos ensayos de 8 semanas y en dos ensayos de 26 semanas controlados con placebo.

### 5.3 Trastorno de Ansiedad Social
Efexor XR está indicado para el tratamiento del trastorno de ansiedad social (TAS), también conocido como fobia social. La eficacia se estableció en cuatro ensayos de 12 semanas y en un ensayo de 26 semanas controlados con placebo.

**5.4 Trastorno de Pánico**
Efexor XR está indicado para el tratamiento del trastorno de pánico (TP), con o sin agorafobia. La eficacia se estableció en dos ensayos de 12 semanas controlados con placebo.

## 6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Efexor XR se debe administrar en una dosis única con alimentos, ya sea en la mañana o en la tarde, aproximadamente a la misma hora todos los días [*ver Farmacología Clínica (14.3)*]. Cada cápsula debe tragarse entera con líquido y no debe partirse, triturarse, masticarse ni colocarse en agua, o bien, se puede administrar abriendo la cápsula con cuidado y colocando todo su contenido sobre una cucharada de puré de manzana. Esta mezcla de medicamento/alimento debe tragarse de inmediato sin masticarse y seguida de un vaso con agua para garantizar la deglución completa de los gránulos (esferoides).

**6.1 Trastorno Depresivo Mayor**
Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial de Efexor XR recomendada es de 75 mg por día, administrada en una dosis única. Para algunos pacientes, se recomienda comenzar con 37,5 mg por día durante 4 a 7 días, para permitir que los pacientes nuevos se adapten a la medicación antes de aumentar a 75 mg por día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg por día pueden beneficiarse con aumentos de la dosis hasta un máximo de 225 mg por día. Los aumentos de dosis se deben hacer en incrementos de hasta 75 mg por día, según necesidad, y se deben hacer en intervalos no inferiores a 4 días, dado que los niveles plasmáticos de la venlafaxina y sus metabolitos importantes en estado de equilibrio se alcanzaron en la mayoría de los pacientes para el día 4 [*ver Farmacología Clínica (14.3)*]. En los estudios clínicos para establecer la eficacia, se permitió la titulación ascendente a intervalos de 2 semanas o más.

Se debe observar que, mientras que la dosis máxima recomendada para los pacientes ambulatorios con depresión moderada también es de 225 mg por día para Efexor (liberación inmediata), los pacientes hospitalizados con una depresión más severa en un estudio del programa de desarrollo para ese producto respondieron a una dosis media de 350 mg por día (rango entre 150 mg a 375 mg por día). Se desconoce si se necesitan dosis de Efexor XR más elevadas para los pacientes con una depresión más severa; sin embargo, la experiencia con dosis de Efexor XR superiores a 225 mg por día es muy limitada.

**6.2 Trastorno de Ansiedad Generalizada**
Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial de Efexor XR recomendada es de 75 mg por día, administrada en una dosis única. Para algunos pacientes, se recomienda comenzar con 37,5 mg por día durante entre 4 y 7 días, para permitir que los pacientes nuevos se adapten a la medicación antes de aumentar a 75 mg por día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg por día pueden beneficiarse con aumentos de la dosis hasta un máximo de 225 mg por día. Los aumentos de dosis se deben hacer en incrementos de hasta 75 mg por día, según necesidad, y se deben hacer en intervalos no inferiores a 4 días, dado que los niveles plasmáticos de la venlafaxina y sus metabolitos importantes en estado de equilibrio se alcanzaron en la mayoría de los pacientes para el día 4 *[ver Farmacología Clínica (14.3)]*.

**6.3 Trastorno de Ansiedad Social (Fobia Social)**
La dosis recomendada es de 75 mg por día, administrada en una dosis única. No hubo evidencia de que las dosis más elevadas confieran beneficio adicional alguno.

**6.4 Trastorno de Pánico**
La dosis inicial recomendada es de 37,5 mg por día de Efexor XR durante 7 días. Los pacientes que no responden a la dosis de 75 mg por día pueden beneficiarse con aumentos de la dosis hasta un máximo de aproximadamente 225 mg por día. Los aumentos de dosis se deben hacer en incrementos de hasta 75 mg por día, según necesidad, y se deben hacer en intervalos no inferiores a 7 días.

**6.5 Cambio de Pacientes desde Efexor Tabletas**
Los pacientes deprimidos que actualmente se encuentran en tratamiento con una dosis terapéutica de Efexor (liberación inmediata) pueden cambiarse a Efexor XR a la dosis equivalente más cercana (mg por día); p. ej., de venlafaxina 37,5 mg dos veces al día a Efexor XR 75 mg una vez por día. Sin embargo, es posible que deban realizarse ajustes a la posología individual.

**6.6 Poblaciones Específicas**

Pacientes con Insuficiencia Hepática
La dosis diaria total se debe reducir en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh = 5-6) a moderado (Child-Pugh = 7-9). En los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh = 10-15) o cirrosis hepática, tal vez sea necesario reducir la dosis en un 50% o más [*ver Uso en Poblaciones Específicas (11.7)*].

Pacientes con Insuficiencia Renal
La dosis diaria total se debe reducir entre un 25% a un 50% en los pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr = 60-89 mL/min) o moderado (CLcr = 30-59 mL/min). En pacientes que reciben hemodiálisis o con insuficiencia renal severa (CLcr <30 mL/min), la dosis diaria total se debe reducir en un 50% o más. Dado que hubo mucha variabilidad individual en la depuración entre los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la individualización de la posología en algunos pacientes [*ver Uso en Poblaciones Específicas (11.7)*].

**6.7 Tratamiento de Mantenimiento**
No hay evidencia disponible a partir de los estudios controlados que indique durante cuánto tiempo se debe tratar con Efexor XR a los pacientes con TDM, TAG, TAS o TP.

Generalmente se ha aceptado que los episodios agudos de TDM requieren varios meses o más de terapia farmacológica sostenida luego de la respuesta al episodio agudo. Efexor XR/Efexor han demostrado la continuidad de la respuesta en los estudios clínicos durante hasta 52 semanas, con la misma dosis con la que los pacientes respondieron durante el tratamiento inicial. No se sabe si la dosis de Efexor XR necesaria para el tratamiento de mantenimiento es idéntica a la dosis necesaria para lograr una respuesta inicial. Se debe evaluar a los pacientes de manera periódica para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada para dicho tratamiento.

En los pacientes con TAG y TAS, se ha demostrado que Efexor XR es efectivo en los estudios clínicos de 6 meses. La necesidad de medicación continua en pacientes con TAG y TAS que mejoran con el tratamiento con Efexor XR se debe evaluar de manera periódica.

En un estudio clínico de TP, los pacientes que continuaron con Efexor XR en la misma dosis a la que respondieron durante las 12 semanas iniciales de tratamiento presentaron un tiempo más extenso de importancia estadística hasta recaer que los pacientes aleatorizados para recibir placebo. La necesidad de medicación continua en pacientes con TP que mejoran con el tratamiento con Efexor XR se debe evaluar de manera periódica.

**6.8 Interrupción del Tratamiento con Efexor XR**
Se recomienda que, en lo posible, se efectúe una reducción gradual de la dosis en lugar de un cese abrupto. En los estudios clínicos con Efexor XR, la reducción se logró al disminuir la dosis diaria en 75 mg en intervalos de una semana. Puede ser necesaria la individualización de la reducción [*ver Advertencias y Precauciones (8.7)*].

**6.9 Cambio en los Pacientes de o desde Inhibidor de la Monoamino Oxidasa (IMAO) destinados para el Tratamiento de Trastornos Psiquiátricos**
Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción del tratamiento con un IMAO (previsto para el tratamiento de trastornos psiquiátricos) y el inicio del tratamiento con Efexor XR. Además, deben transcurrir al menos 7 días luego de la interrupción del tratamiento con Efexor XR antes de iniciar un tratamiento con IMAO previsto para el tratamiento de trastornos psiquiátricos [*ver Contraindicaciones (7.2), Advertencias y Precauciones (8.2), e Interacciones Medicamentosas (10.2)*].

**Consumo de Efexor XR con otros IMAOs, como Linezolid o Azul de Metileno intravenoso**
No inicie el tratamiento con Efexor XR en un paciente bajo tratamiento con linezolid o azul de metileno intravenoso, ya que existe un mayor riesgo de contraer síndrome de la serotonina. En los pacientes que

requieren tratamiento más urgente de un trastorno psiquiátrico, se deben considerar otras intervenciones, entre ellas la hospitalización [*ver Contraindicaciones (7.2)*].

En algunos casos, el paciente que ya recibe tratamiento con Efexor XR puede requerir un tratamiento urgente con linezolid o azul de metileno intravenoso. Si no hay disponibles alternativas aceptables al tratamiento con linezolid o azul de metileno intravenoso y si se considera que los beneficios potenciales de linezolid o azul de metileno intravenoso superan los riesgos del síndrome de la serotonina en un paciente en particular, la administración de Efexor XR se deberá interrumpir inmediatamente y se podrá administrar linezolid o azul de metileno intravenoso. Se debe monitorear al paciente para verificar si presenta síntomas de síndrome de la serotonina durante 7 días o hasta las 24 horas posteriores a la última dosis de linezolid o azul de metileno intravenoso, lo que ocurra primero. El tratamiento con Efexor XR se puede reanudar 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno intravenoso [*ver Advertencias y Precauciones (8.2)*].

No es claro el riesgo de administrar azul de metileno por vías no intravenosas (como tabletas orales o por inyección local) o en dosis intravenosas muy inferiores a 1 mg/kg en forma simultánea con Efexor XR. No obstante, el médico clínico debe estar al tanto de la posibilidad de emergencia de síntomas del síndrome de la serotonina con tal consumo [*ver Advertencias y Precauciones (8.2)*].

## 7. CONTRAINDICACIONES

### 7.1 Hipersensibilidad
Hipersensibilidad al clorhidrato de venlafaxina, al succinato de desvenlafaxina o a todo excipiente en la formulación.

### 7.2 Uso Simultáneo con Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAOs)
Debido a un mayor riesgo de contraer el síndrome de la serotonina, se contraindica el consumo de IMAOs (previsto para tratar trastornos psiquiátricos) y Efexor XR en forma simultánea o dentro de los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con Efexor XR. También se contraindica el consumo de Efexor XR dentro de los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con un IMAO (previsto para tratar trastornos psiquiátricos) [*ver Dosis y Administración (6.9), Advertencias y Precauciones (8.2) e Interacciones Medicamentosas (10.2)*].

También se contraindica el inicio de tratamiento con Efexor XR en pacientes bajo tratamiento con un IMAO, como linezolid o azul de metileno intravenoso, debido a un mayor riesgo de contraer el síndrome de la serotonina [*ver Dosis y Administración (6.9), Advertencias y Precauciones (8.2) e Interacciones Medicamentosas (10.3)*].

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1 Pensamientos y Comportamientos Suicidas en Niños, Adolescentes y Adultos Jóvenes
Los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), ambos adultos y pediátricos, pueden experimentar empeoramiento de su depresión y/o la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas (tendencia al suicidio) o cambios inusuales en el comportamiento, estén o no tomando medicamentos antidepresivos, y este riesgo puede persistir hasta que se presente una remisión importante. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos mismos trastornos son los factores de predicción de suicidio más fuertes. Sin embargo, desde hace mucho tiempo se ha presentado la preocupación de si los antidepresivos juegan un papel de inducción en el empeoramiento de la depresión y la aparición de tendencia al suicidio en ciertos pacientes durante las fases tempranas de tratamiento. Los análisis combinados de los estudios controlados con placebo a corto plazo con medicamentos antidepresivos (ISRS y otros) indicaron que estos medicamentos aumentaron el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida (tendencia al suicidio) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (entre 18 y 24 años de edad) con TDM y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un incremento en el riesgo de tendencia al suicidio con antidepresivos, en comparación con placebo, en adultos de más de 24 años de edad. En adultos de 65 años o más se presentó una reducción con los antidepresivos, en comparación con placebo.

Los análisis combinados de los estudios controlados con placebo en niños y adolescentes con TDM, TOC u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 estudios a corto plazo con 9 medicamentos antidepresivos en más de 4400 pacientes. Los análisis combinados de los estudios controlados con placebo en adultos con TDM u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 estudios clínicos a corto plazo (duración mediana de 2 meses) con 11 medicamentos antidepresivos en más de 77.000 pacientes. Se presentó una variación considerable en el riesgo de tendencia al suicidio entre los medicamentos, pero una tendencia hacia el incremento en pacientes más jóvenes para casi todos los medicamentos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de tendencia al suicidio para las diferentes indicaciones; la mayor incidencia se dio con TDM. Sin embargo, las diferencias de riesgo (medicamento en comparación con placebo) fueron relativamente estables dentro de los grupos de edad y entre las indicaciones. Estas diferencias de riesgo (diferencia entre medicamento y placebo en la cantidad de casos de tendencia al suicidio por cada 1000 pacientes tratados) se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1: Diferencia en la Cantidad de Casos de Tendencia al Suicidio por Cada 1000 Pacientes Tratados en Comparación con Placebo**

| **Rango de Edad** | **Aumentos en Comparación con el Placebo** |
|---|---|
| <18 | 14 casos adicionales |
| 18-24 | 5 casos adicionales |
| | **Disminuciones en Comparación con el Placebo** |
| 25-64 | 1 caso menos |
| ≥65 | 6 casos menos |

No hubo suicidios en ninguno de los estudios pediátricos. Hubo suicidios en los estudios en adultos, pero la cantidad no fue suficiente como para llegar a conclusión alguna sobre el efecto del medicamento sobre el suicidio.

No se sabe si el riesgo de tendencia al suicidio se extiende con el uso a largo plazo, es decir, más allá de varios meses. Sin embargo, existe evidencia sustancial a partir de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con depresión que indica que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes que se estén tratando con antidepresivos para cualquier indicación deben monitorearse adecuadamente y evaluarse cuidadosamente con respecto al empeoramiento clínico, la tendencia al suicidio y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los meses iniciales de un tratamiento con medicamentos o en los momentos de cambios de dosis, ya sea aumentos o disminuciones.

Los siguientes síntomas, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía, y manía, se informaron en pacientes adultos y pediátricos en tratamiento con antidepresivos para el TDM, así como para otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas. Aunque no se ha establecido una relación causal entre la aparición de tales síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe preocupación sobre si tales síntomas pueden ser precursores de la aparición de la tendencia al suicidio.

Se debe considerar el cambio del régimen terapéutico, incluso una posible interrupción del medicamento, en pacientes cuya depresión sea persistentemente peor, o que experimenten una tendencia al suicidio emergente o síntomas que podrían ser precursores del empeoramiento de la depresión o la tendencia al suicidio, en especial si estos síntomas son severos, de aparición abrupta o no se encuentran entre los síntomas iniciales del paciente.

Si se decide interrumpir el tratamiento, la medicación se debe reducir gradualmente, tan rápido como sea viable, pero reconociendo que la interrupción abrupta se puede asociar con ciertos síntomas [*ver Advertencias y Precauciones (8.7) y Dosis y Administración (6.8)*].

Los familiares y las personas que cuiden a los pacientes que estén tratados con antidepresivos para el TDM u otras indicaciones, psiquiátricas o no psiquiátricas, deben estar alertas sobre la necesidad de monitorear a los pacientes con respecto a la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento y los otros síntomas descritos anteriormente, así como la aparición de tendencia al suicidio, e informar tales síntomas de inmediato a los profesionales de salud. Dicho monitoreo debe incluir la evaluación diaria por parte de los familiares y las personas que cuidan al paciente. Se debe recetar la menor cantidad de cápsulas de Efexor XR posible que resulte coherente con el tratamiento adecuado del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Selección de Pacientes para Detectar el Trastorno Bipolar

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. Generalmente se cree (aunque no ha sido establecido en los estudios clínicos controlados) que el tratar tal episodio con un solo antidepresivo puede incrementar la probabilidad de precipitación de un episodio maníaco/mixto en pacientes con riesgo de presentar trastorno bipolar. No se sabe si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal equivalencia. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas de depresión deben ser evaluados adecuadamente para determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar. Dicha detección debe incluir una historia psiquiátrica detallada, que incluya una historia familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Cabe mencionar que Efexor XR no está aprobado para utilizarse en el tratamiento de la depresión bipolar.

**8.2 Síndrome de la Serotonina**

Se ha informado el desarrollo de un síndrome de la serotonina potencialmente mortal con IRSN e ISRS, incluso Efexor XR como medicamento único, pero en especial con el consumo simultáneo de otros medicamentos serotoninérgicos (entre ellos triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona, anfetaminas e hierba de San Juan) y con medicamentos que afectan el metabolismo de la serotonina, en particular los IMAO, ambos previstos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y de otro tipo (como linezolid o azul de metileno intravenoso).

Entre los síntomas del síndrome de la serotonina se pueden incluir cambios en el estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (p. ej., taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia, diaforesis, rubefacción y mareos), síntomas neuromusculares (p. ej., temblor, rigidez, mioclonías, hiperreflexia, falta de coordinación), convulsiones y síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). Se debe monitorear a los pacientes para determinar la aparición del síndrome de la serotonina.

Se contraindica el consumo simultáneo de Efexor XR con IMAOs (previstos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos). Tampoco se debe iniciar el tratamiento con Efexor XR en pacientes bajo tratamiento con IMAOs, como linezolid o azul de metileno intravenoso. Todos los informes sobre azul de metileno que proporcionaron información sobre la vía de administración incluyeron administración intravenosa en el rango de dosis entre 1 mg/kg y 8 mg/kg. Ningún informe incluyó la administración de azul de metileno por otras vías (como tabletas orales o inyección local en los tejidos) o a menores dosis. Puede que haya circunstancias en que sea necesario iniciar un tratamiento con IMAO, como linezolid o azul de metileno intravenoso en algún paciente que toma Efexor XR. En tal caso se debe suspender el tratamiento con Efexor XR antes de iniciar el tratamiento con el IMAO [*ver Contraindicaciones (7.2), Dosis y Administración (6.6) e Interacciones Medicamentosas (10.3)*].

Si el consumo simultáneo de Efexor XR con otros medicamentos serotoninérgicos (p. ej., triptanos, antidepresivos tricíclicos, mirtazapina, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, anfetaminas, triptófano o hierba de San Juan) se justifica clínicamente, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, en especial durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis *[ver Interacciones Medicamentosas (10.3)]*. Los pacientes deben conocer el riesgo potencial de síndrome de la serotonina. Si se presentan los eventos antes mencionados, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Efexor XR y cualquier otro agente serotoninérgico simultáneo y se debe iniciar un tratamiento sintomático de apoyo.

**8.3 Aumentos de la Presión Arterial**

En los ensayos controlados, hubo incrementos relacionados con la dosis en la presión arterial sistólica y diastólica, así como casos de hipertensión sostenida [*ver Reacciones Adversas (9.2)*].

Monitoree la presión arterial antes de iniciar el tratamiento con Efexor XR y a intervalos regulares durante el tratamiento. Controle la hipertensión preexistente antes de iniciar el tratamiento con Efexor XR. Tenga cuidado al tratar a pacientes con hipertensión preexistente o afecciones cardiovasculares o cerebrovasculares que podría verse comprometida por aumentos en la presión arterial. La elevación sostenida de la presión arterial puede llevar a resultados adversos. Durante el tratamiento con Efexor XR se han informado casos de elevación de la presión arterial que requirieron tratamiento inmediato. Considere una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento para los pacientes que presenten un aumento sostenido de la presión arterial.

En todos los estudios clínicos con Efexor, el 1,4% de los pacientes en los grupos tratados con Efexor XR presentaron un aumento ≥15 mm Hg en la presión arterial diastólica en posición supina (PADS), con una presión arterial ≥105 mm Hg, en comparación con el 0,9% de los pacientes en los grupos con placebo. Del mismo modo, el 1% de los pacientes en los grupos tratados con Efexor XR presentaron un aumento ≥20 mm Hg en la presión arterial sistólica en posición supina (PASS), con una presión arterial ≥180 mm Hg, en comparación con el 0,3% de los pacientes en los grupos con placebo [*ver Tabla 10 en Reacciones Adversas (9.2)*]. El tratamiento con Efexor XR se asoció con hipertensión sostenida (definida como la PADS emergente durante el tratamiento ≥ 90 mm Hg y ≥ 10 mm Hg sobre el valor inicial para tres visitas consecutivas durante el tratamiento) [*ver Tabla 11 en Reacciones Adversas (9.2)*]. Una cantidad insuficiente de pacientes recibió dosis medias de Efexor XR de más de 300 mg por día en estudios clínicos para evaluar por completo la incidencia de aumentos sostenidos en la presión arterial con estas dosis más elevadas.

**8.4 Sangrado Anormal**
Los ISRS e IRSN, entre ellos Efexor XR, pueden aumentar el riesgo de eventos de sangrado, desde equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragia gastrointestinal hasta hemorragia potencialmente mortal. El consumo simultáneo de aspirinas, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), warfarina y otros anticoagulantes u otros medicamentos conocidos por afectar la función plaquetaria pueden contribuir con el riesgo. Los informes de casos y estudios epidemiológicos (diseño de caso-control y de cohorte) han demostrado una asociación entre el uso de medicamentos que interfieren con la recaptación de la serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. A los pacientes se les debe advertir sobre el riesgo de sangrado asociado con el consumo simultáneo de Efexor XR y AINEs, aspirina u otros medicamentos que afecten la coagulación.

**8.5 Glaucoma de Ángulo Cerrado**
La dilatación pupilar que ocurre después del consumo de varios medicamentos antidepresivos, entre ellos Efexor XR, puede provocar un ataque de ángulo cerrado en un paciente con ángulos anatómicamente estrechos y que no presenta iridectomía patente.

**8.6 Activación de la Manía/Hipomanía**
La manía o hipomanía se informó en pacientes tratados con Efexor XR en los estudios previos a la comercialización de TDM, TAS y TP (ver Tabla 2). También se ha informado manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que fueron tratados con otros medicamentos antidepresivos comercializados para tratar el TDM. Efexor XR se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de manía o hipomanía.

**Tabla 2: Incidencia (%) de Manía o Hipomanía Informada en Pacientes Tratados con Efexor XR en Estudios Previos a la Comercialización**

| Indicación | Efexor XR | Placebo |
|---|---|---|
| TDM | 0,3 | 0,0 |
| TAG | 0,0 | 0,2 |
| TAS | 0,2 | 0,0 |

**Tabla 2: Incidencia (%) de Manía o Hipomanía Informada en Pacientes Tratados con Efexor XR en Estudios Previos a la Comercialización**

| Indicación | Efexor XR | Placebo |
|---|---|---|
| TP | 0,1 | 0,0 |

**8.7 Síndrome de Interrupción al tratamiento**
Los síntomas de la interrupción se han evaluado de forma sistemática en pacientes que toman venlafaxina, incluso mediante análisis prospectivos de estudios clínicos en TAG y análisis retrospectivos de estudios de TDM y TAS. Se ha descubierto que la interrupción abrupta o la reducción de la dosis de venlafaxina en varias dosis se asocian con la aparición de nuevos síntomas, cuya frecuencia aumentó con un nivel de dosis aumentado y con una mayor duración del tratamiento. Entre los síntomas informados se incluyen agitación, anorexia, ansiedad, confusión, coordinación y equilibrio alterados, diarrea, mareos, sequedad bucal, disforia, fasciculación, fatiga, síntomas similares a la gripe, dolores de cabeza, hipomanía, insomnio, náuseas, nerviosismo, pesadillas, trastornos sensoriales (entre ellos, sensaciones similares a una descarga eléctrica), somnolencia, sudoración, temblor, vértigo y vómitos.

Durante la comercialización de Efexor XR, otros IRSN e ISRS, ha habido informes espontáneos de eventos adversos que ocurrieron luego de la interrupción de la administración de estos medicamentos, en particular cuando esto se dio de forma abrupta. Entre tales eventos se incluyen los siguientes: disforia, irritabilidad, agitación, mareos, trastornos sensoriales (p. ej., parestesia, tal como sensaciones similares a una descarga eléctrica), ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. Aunque estos eventos generalmente se resuelven de manera espontánea, ha habido informes de síntomas serios debidos a la interrupción.

Al interrumpir el tratamiento con Efexor XR, los pacientes deben monitorearse para detectar estos síntomas. Se recomienda que, en lo posible, se efectúe una reducción gradual de la dosis en lugar de un cese abrupto. Si se presentan síntomas intolerables luego de la disminución de la dosis o de la interrupción del tratamiento, se podría considerar reanudar la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar con la disminución de la dosis, pero en una proporción más gradual [*ver Dosis y Administración (6.8)*].

**8.8 Convulsiones**
Se han producido convulsiones con la terapia con venlafaxina. Efexor XR, como muchos antidepresivos, debe usarse con cuidado en pacientes con antecedentes de convulsiones y debe interrumpirse en cualquier paciente que desarrolle convulsiones. [Se debe mitigar el riesgo: Factores de riesgo, medicamentos concomitantes que reducen el umbral de convulsiones].

**8.9 Hiponatremia**
La hiponatremia: puede producirse como resultado del tratamiento con ISRS e IRSN, entre ellos Efexor XR. En diversos casos, esta hiponatremia parece ser el resultado del Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH). Se han informado casos con valores de sodio sérico inferiores a 110 mmol/L. Los pacientes ancianos corren un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRS e IRSN [*ver Uso en Poblaciones Específicas (11.5)*]. Además, los pacientes que toman diuréticos o que presentan alguna otra forma de depleción de volumen pueden correr un mayor riesgo. En pacientes con hiponatremia sintomática, considere la interrupción de la administración de Efexor XR y establezca una intervención médica adecuada.

Entre los signos y síntomas de hiponatremia se incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad, que puede provocar caídas. Entre los signos y síntomas asociados con casos más severos y/o agudos se incluyeron alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

**8.10 Cambios en el Peso y la Estatura en Pacientes Pediátricos**

<u>Cambios en el Peso</u>

El cambio promedio en el peso corporal y la incidencia de pérdida de peso (porcentaje de pacientes que perdieron 3,5% o más) en los estudios pediátricos controlados con placebo de TDM, TAG y TAS se presentan en las Tablas 3 y 4.

**Tabla 3: Cambio Promedio en el Peso Corporal (kg) desde el Comienzo del Tratamiento en Pacientes Pediátricos en Estudios Doble Ciego Controlados con Placebo de Efexor XR**

| Indicación (Duración) | Efexor XR | Placebo |
|---|---|---|
| TDM y TAG (4 estudios combinados, 8 semanas) | -0,45 (n=333) | +0,77 (n=333) |
| TAS (16 semanas) | -0,75 (n=137) | +0,76 (n=148) |

**Tabla 4: Incidencia (%) de los Pacientes Pediátricos que Presentaron Pérdida de Peso (3,5% o más) en Estudios Doble Ciego Controlados con Placebo de Efexor XR**

| Indicación (Duración) | Efexor XR | Placebo |
|---|---|---|
| TDM y TAG (4 estudios combinados, 8 semanas) | 18[a] (n=333) | 3,6 (n=333) |
| TAS (16 semanas) | 47[a] (n=137) | 14 (n=148) |

[a] p <0,001 en comparación con placebo

La pérdida de peso no se limitó a pacientes con anorexia emergente durante el tratamiento [*ver Advertencias y Precauciones (8.11)*].

Los riesgos asociados con el uso de Efexor XR en un plazo más largo se evaluaron en un estudio abierto de TDM en niños y adolescentes que recibieron Efexor XR durante hasta seis meses. Los niños y adolescentes en el estudio mostraron aumentos de peso que fueron inferiores a lo esperado, según los datos de pares emparejados en edad y sexo. La diferencia entre el aumento de peso observado y el aumento de peso esperado fue superior entre los niños (<12 años de edad) que entre los adolescentes (≥12 años de edad).

Cambios en la Estatura

La Tabla 5 muestra el aumento promedio en la estatura en pacientes pediátricos a corto plazo, en estudios controlados con placebo de TDM, TAG y TAS. Las diferencias en los aumentos en la estatura en los estudios de TAG y TDM fueron más notables en pacientes menores de doce años.

**Tabla 5: Aumentos de Estatura (cm) Promedio en Pacientes Pediátricos en Estudios Controlados con Placebo de Efexor XR**

| Indicación (Duración) | Efexor XR | Placebo |
|---|---|---|
| TDM (8 semanas) | 0,8 (n=146) | 0,7 (n=147) |
| TAG (8 semanas) | 0,3[a] (n=122) | 1,0 (n=132) |
| TAS (16 semanas) | 1,0 (n=109) | 1,0 (n=112) |

[a] p = 0,041

En el estudio abierto de TDM de seis meses, los niños y los adolescentes tuvieron aumentos en la estatura que fueron inferiores a los esperados, según datos de pares emparejados en edad y sexo. La diferencia entre los índices de crecimiento observados y esperados fue superior entre los niños (<12 años de edad) que entre los adolescentes (≥12 años de edad).

**8.11 Cambios de Apetito en Pacientes Pediátricos**

La disminución del apetito (informada como anorexia emergente durante el tratamiento) se observó con más frecuencia en los pacientes tratados con Efexor XR, en comparación con los pacientes tratados con placebo, durante la evaluación previa a la comercialización de Efexor XR para TDM, TAG y TAS (ver Tabla 6).

**Tabla 6: Incidencia (%) del Apetito Disminuido y los Índices de Interrupción Asociados[a] (%) en Pacientes Pediátricos en Estudios Controlados con Placebo de Efexor XR**

| Indicación (Duración) | Efexor XR Incidencia | Interrupción | Placebo Incidencia | Interrupción |
|---|---|---|---|---|
| TDM y TAG (combinados, 8 semanas) | 10 | 0,0 | 3 | – |
| TAS (16 semanas) | 22 | 0,7 | 3 | 0,0 |

[a] Los índices de interrupción para la pérdida de peso fueron del 0,7% para los pacientes que recibieron Efexor XR o placebo.

**8.12 Enfermedad Pulmonar Intersticial y Neumonía Eosinofílica**

La enfermedad pulmonar intersticial y la neumonía eosinofílica asociadas con el tratamiento con venlafaxina se han informado en raras ocasiones. La posibilidad de estos eventos adversos se debe considerar en pacientes tratados con venlafaxina que presentan disnea progresiva, tos o dolor torácico. Dichos pacientes deben someterse a una evaluación médica inmediata, y se debe considerar la interrupción del tratamiento con venlafaxina.

**9. REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se discuten con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Hipersensibilidad [*ver Contraindicaciones (7.1)*]
- Pensamientos y Comportamientos Suicidas en Niños, Adolescentes y Adultos [*ver Advertencias y Precauciones (8.1)*]
- Síndrome de la Serotonina [*ver Advertencias y Precauciones (8.2)*]
- Aumentos de la Presión Arterial [*ver Advertencias y Precauciones (8.3)*]
- Sangrado Anormal [*ver Advertencias y Precauciones (8.4)*]
- Glaucoma de Ángulo Cerrado [*ver Advertencias y Precauciones (8.5)*]
- Activación de Manía/Hipomanía [*ver Advertencias y Precauciones (8.6)*]
- Síndrome de Interrupción [*ver Advertencias y Precauciones (8.7)*]
- Insuficiencia Renal [*ver Advertencias y Precauciones (8.6)*]
- Insuficiencia Hepática [*ver Advertencias y Precauciones (8.6)*]
- Convulsiones [*ver Advertencias y Precauciones (8.8)*]
- Hiponatremia [*ver Advertencias y Precauciones (8.9)*]
- Cambios en el Peso y la Estatura en Pacientes Pediátricos [*ver Advertencias y Precauciones (8.10)*]
- Cambios de Apetito en Pacientes Pediátricos [*ver Advertencias y Precauciones (8.11)*]
- Enfermedad Pulmonar Intersticial y Neumonía Eosinofílica [*ver Advertencias y Precauciones (8.12)*]

9.1 Experiencia de los Estudios Clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con los índices obtenidos en los estudios clínicos de otro medicamento, y quizá no reflejen los índices observados en la práctica.

Reacciones Adversas más Comunes

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en la base de datos del estudio clínico en pacientes con TDM, TAG, TAS y TP tratados con Efexor XR (incidencia ≥5% y al menos el doble del índice de

placebo) fueron: náuseas (30,0%), somnolencia (15,3%), sequedad bucal (14,8%), sudoración (11,4%), eyaculación anormal (9,9%), anorexia (9,8%), estreñimiento (9,3%), impotencia (5,3%) y disminución de la libido (5,1%).

Reacciones Adversas Informadas como Motivos para la Interrupción del Tratamiento

En los estudios a corto plazo combinados controlados con placebo previos a la comercialización para todas las indicaciones, el 12% de los 3558 pacientes que recibieron Efexor XR (37,5-225 mg) interrumpieron el tratamiento debido a una experiencia adversa, en comparación con el 4% de los 2197 pacientes tratados con placebo en esos estudios.

Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción en el ≥1% de los pacientes tratados con Efexor XR en los estudios a corto plazo (hasta 12 semanas) para todas las indicaciones se presentan en la Tabla 7.

**Tabla 7: Incidencia (%) de Pacientes que Informaron Reacciones Adversas que Llevaron a la Interrupción en los Estudios Clínicos Controlados con Placebo (Hasta 12 Semanas de Duración)**

| Sistema Corporal<br>Reacción Adversa | Efexor XR<br>n=3558 | Placebo<br>n=2197 |
|---|---|---|
| Cuerpo en general | | |
| Astenia | 1,7 | 0,5 |
| Dolor de cabeza | 1,5 | 0,8 |
| Sistema digestivo | | |
| Náuseas | 4,3 | 0,4 |
| Sistema nervioso | | |
| Mareos | 2,2 | 0,8 |
| Insomnio | 2,1 | 0,6 |
| Somnolencia | 1,7 | 0,3 |
| Piel y apéndices | 1,5 | 0,6 |
| Sudoración | 1,0 | 0,2 |

Reacciones Adversas Comunes en Estudios Controlados con Placebo

La cantidad de pacientes que recibió varias dosis de Efexor XR durante la evaluación previa a la comercialización para cada indicación aprobada se presenta en la Tabla 8. Las condiciones y la duración de la exposición a la venlafaxina en todos los programas de desarrollo variaron en gran medida e incluyeron (en categorías superpuestas) estudios abiertos doble ciego, estudios no controlados y controlados, estudios de pacientes hospitalizados (solamente Efexor) y pacientes ambulatorios, y estudios de dosis fijas y de titulación.

**Tabla 8: Pacientes que Recibieron Efexor XR en Estudios Clínicos Previos a la Comercialización**

| Indicación | Efexor XR |
|---|---|
| TDM | 705[a] |
| TAG | 1381 |
| TAS | 819 |
| TP | 1314 |

[a] Además, en la evaluación previa a la comercialización de Efexor, se administraron varias dosis a 2897 pacientes en estudios para TDM.

Las incidencias de las reacciones adversas comunes (aquellas que se produjeron en ≥2% de los pacientes tratados con Efexor XR [357 pacientes con TDM, 1381 pacientes con TAG, 819 pacientes con TAS y 1001 pacientes con TP] y con más frecuencia que con el placebo) en los pacientes tratados con Efexor XR en estudios clínicos a corto plazo, controlados con placebo, con dosis fijas y flexibles (dosis de entre 37,5 y 225 mg por día) se presentan en la Tabla 9.

El perfil de reacciones adversas no difirió en forma sustancial entre las diferentes poblaciones de pacientes.

**Tabla 9: Reacciones Adversas Comunes: Porcentaje de Pacientes que Informaron Reacciones Adversas (≥2% y > placebo) en Estudios Controlados con Placebo (Hasta 12 Semanas de Duración) para Todas las Indicaciones**

| Sistema<br>Reacción Adversa | CorporalEfexor<br>n=3558 | XRPlacebo<br>n=2197 |
|---|---|---|
| Cuerpo en general | | |
| Astenia | 12,6 | 7,8 |
| Sistema cardiovascular | | |
| Hipertensión | 3,4 | 2,6 |
| Palpitación | 2,2 | 2,0 |
| Vasodilatación | 3,7 | 1,9 |
| Sistema digestivo | | |
| Anorexia | 9,8 | 2,6 |
| Estreñimiento | 9,3 | 3,4 |
| Diarrea | 7,7 | 7,2 |
| Sequedad bucal | 14,8 | 5,3 |
| Náuseas | 30,0 | 11,8 |
| Vómitos | 4,3 | 2,7 |
| Sistema nervioso | | |
| Sueños anormales | 2,9 | 1,4 |
| Mareos | 15,8 | 9,5 |
| Insomnio | 17,8 | 9,5 |
| Disminución de la libido | 5,1 | 1,6 |
| Nerviosismo | 7,1 | 5,0 |
| Parestesia | 2,4 | 1,4 |
| Somnolencia | 15,3 | 7,5 |
| Temblor | 4,7 | 1,6 |
| Sistema respiratorio | | |
| Casmodia | 3,7 | 0,2 |
| Piel y apéndices | | |
| Sudoración (incluso sudores nocturnos) | 11,4 | 2,9 |
| Sentidos especiales | | |
| Visión anormal | 4,2 | 1,6 |
| Sistema urogenital | | |
| Eyaculación/orgasmo anormal (hombres)[a] | 9,9 | 0,5 |
| Anorgasmia (hombres)[a] | 3,6 | 0,1 |
| Anorgasmia (mujeres)[b] | 2,0 | 0,2 |
| Impotencia (hombres)[a] | 5,3 | 1,0 |

[a] Porcentajes basados en la cantidad de hombres (Efexor XR, n = 1440; placebo, n = 923)
[b] Porcentajes basados en la cantidad de mujeres (Efexor XR, n = 2118; placebo, n = 1274)

Otras Reacciones Adversas Observadas en Estudios Clínicas
**Cuerpo en general**: Reacción fotosensible, escalofríos
**Sistema cardiovascular**: Hipotensión postural, síncope, hipotensión, taquicardia
**Sistema digestivo**: Hemorragia gastrointestinal [*ver Advertencias y Precauciones (8.4)*], bruxismo
**Sistema hematopoyético/linfático**: Equimosis [*ver Advertencias y Precauciones (8.4)*].
**Metabólica/Nutricional**: Hipercolesterolemia, aumento de peso [*ver Advertencias y Precauciones (8.10)*], pérdida de peso [*ver Advertencias y Precauciones (8.10)*].
**Sistema Nervioso**: Convulsiones [*ver Advertencias y Precauciones (8.8)*], reacción maníaca [*ver Advertencias y Precauciones (8.6)*], agitación, confusión, acatisia, alucinaciones, hipertonía, mioclonías, despersonalización, apatía.
**Piel y apéndices**: Urticaria, prurito, erupción, alopecia
**Sentidos especiales**: Midriasis, acomodación anormal, tinnitus, disgeusia.

**Sistema urogenital**: Retención urinaria, disminución de la micción, incontinencia urinaria, aumento de la frecuencia urinaria, trastornos menstruales asociados con aumento de sangrado o aumento de sangrado irregular (p. ej., menorragia, metrorragia)

**9.2 Cambios en los Signos Vitales**

En los estudios controlados con placebo previos a la comercialización hubo aumentos en la presión arterial media (consulte Tabla 10). En la mayoría de las indicaciones, fue evidente un aumento relacionado con la dosis en la presión arterial sistólica y diastólica media en posición supina en los pacientes tratados con Efexor XR. En todos los estudios clínicos de TDM, TAG, TAS y TP, el 1,4% de los pacientes en los grupos con Efexor XR presentaron un aumento en la PADS de ≥15 mm Hg, junto con una presión arterial ≥105 mm Hg, en comparación con el 0,9% de los pacientes en los grupos con placebo. Del mismo modo, el 1% de los pacientes en los grupos con Efexor XR presentaron un aumento en la PASS de ≥20 mm Hg con una presión arterial ≥180 mm Hg, en comparación con el 0,3% de los pacientes en los grupos con placebo.

**Tabla 10: Cambios Finales Medios Durante el Tratamiento desde el Periodo Inicial en la Presión Arterial Sistólica (PASS) y Diastólica (PADS) en Posición Supina (mm Hg) en Estudios Controlados con Placebo**

| | Efexor XR | | | | Placebo | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Indicación | ≤75 mg por día | | >75 mg por día | | | |
| (Duración) | PASS | PADS | PASS | PADS | PASS | PADS |
| TDM | | | | | | |
| (8-12 semanas) | -0,28 | 0,37 | 2,93 | 3,56 | -1,08 | -0,10 |
| TAG | | | | | | |
| (8 semanas) | -0,28 | 0,02 | 2,40 | 1,68 | -1,26 | -0,92 |
| (6 meses) | 1,27 | -0,69 | 2,06 | 1,28 | -1,29 | -0,74 |
| TAS | | | | | | |
| (12 semanas) | -0,29 | -1,26 | 1,18 | 1,34 | -1,96 | -1,22 |
| (6 meses) | -0,98 | -0,49 | 2,51 | 1,96 | -1,84 | -0,65 |
| TP | | | | | | |
| (10-12 semanas) | -1,15 | 0,97 | -0,36 | 0,16 | -1,29 | -0,99 |

El tratamiento con Efexor XR se asoció con hipertensión sostenida (definida como la Presión Arterial Diastólica en Posición Supina [PADS] emergente durante el tratamiento ≥90 mm Hg y ≥10 mm Hg sobre el valor inicial para tres visitas consecutivas durante el tratamiento (ver Tabla 11). Una cantidad insuficiente de pacientes recibió dosis medias de Efexor XR de más de 300 mg por día en estudios clínicos para evaluar por completo la incidencia de aumentos sostenidos en la presión arterial con estas dosis más elevadas.

**Tabla 11: Elevaciones Sostenidas de la PADS en Estudios con Efexor XR Previos a la Comercialización**

| Indicación | Rango de Dosis (mg/kg/día) | Incidencia (%) |
|---|---|---|
| TDM | 75-375 | 19/705 (3) |
| TAG | 37,5-225 | 5/1011 (0,5) |
| TAS | 75-225 | 5/771 (0,6) |
| TP | 75-225 | 9/973 (0,9) |

Efexor XR se asoció con aumentos medios en las pulsaciones en comparación con el placebo en estudios controlados con placebo previos a la comercialización (ver Tabla 12) [*ver Advertencias y Precauciones (8.3, 8.4)*].

**Tabla 12: Aumento Durante el Tratamiento Final Medio Aproximado de las Pulsaciones (ppm) en Estudios Controlados con Placebo con Efexor XR Previos a la Comercialización (Hasta 12 Semanas de Duración)**

| Indicación (Duración) | Efexor XR | Placebo |
|---|---|---|
| TDM (12 semanas) | 2 | 1 |
| TAG (8 semanas) | 2 | <1 |
| TAS (12 semanas) | 3 | 1 |
| TP (12 semanas) | 1 | <1 |

**9.3 Cambios de Laboratorio**

Colesterol Sérico

El Efexor XR se asoció con aumentos finales medios en las concentraciones del colesterol sérico en comparación con las disminuciones finales medias para el placebo en estudios clínicos de TDM, TAG, TAS y TP (Tabla 13).

**Tabla 13: Promedios finales en Cambios de concentraciones en el colesterol durante el Tratamiento (mg/dL) en Estudios con Efexor XR Previos a la Comercialización**

| Indicación (Duración) | Efexor XR | Placebo |
|---|---|---|
| TDM | | |
| (12 semanas) | +1,5 | -7,4 |
| TAG | | |
| (8 semanas) | +1,0 | -4,9 |
| (6 meses) | +2,3 | -7,7 |
| TAS | | |
| (12 semanas) | +7,9 | -2,9 |
| (6 meses) | +5,6 | -4,2 |
| TP | | |
| (12 semanas) | 5,8 | -3,7 |

El tratamiento con Efexor XR (clorhidrato de venlafaxina) cápsulas de liberación prolongada por un máximo de 12 semanas en ensayos controlados con placebo previos a la comercialización para el trastorno depresivo mayor se asoció con un aumento durante el tratamiento promedio final en la concentración de colesterol sérico de aproximadamente 1,5 mg/dL en comparación con una disminución final media de 7,4 mg/dL para el placebo. El tratamiento con Efexor XR por un máximo de 8 semanas y hasta 6 meses en ensayos de TAG controlados con placebo previos a la comercialización se asoció con aumentos durante el tratamiento promedio final en la concentración de colesterol sérico de aproximadamente 1,0 mg/dL y 2,3 mg/dL, respectivamente, mientras que los sujetos con placebo presentaron disminuciones en las medias finales de 4,9 mg/dL y 7,7 mg/dL, respectivamente. El tratamiento con Efexor XR por un máximo de hasta 12 semanas y hasta 6 meses en ensayos de trastorno de ansiedad social controlados con placebo previos a la comercialización se asoció con aumentos durante el tratamiento promedio final de la concentración de colesterol sérico de aproximadamente 7,9 mg/dL y 5,6 mg/dL, respectivamente, en comparación con las disminuciones finales medias de 2,9 mg/dL y 4,2 mg/dL, respectivamente, para el placebo. El tratamiento con Efexor XR durante hasta 12 semanas en ensayos de trastorno de pánico controlados con placebo previos a la comercialización se asoció con aumentos durante el tratamiento promedio final de la concentración de colesterol sérico de aproximadamente 5,8 mg/dL, en comparación con una disminución media final de 3,7 mg/dL para el placebo.

Los pacientes tratados con Efexor (liberación inmediata) durante al menos 3 meses en ensayos de extensión de 12 meses controlados con placebo tuvieron un aumento durante el tratamiento final medio en el colesterol total de 9,1 mg/dL en comparación con una disminución de 7,1 mg/dL entre los pacientes tratados con placebo. Este aumento dependió de la dosis a lo largo del periodo del estudio y tendió a ser mayor con dosis más elevadas. Los aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico, definidos como 1) un aumento durante el tratamiento final en el colesterol sérico ≥50 mg/dL desde el periodo inicial y hasta un valor ≥261 mg/dL, o 2) un aumento durante el tratamiento promedio del colesterol sérico ≥50 mg/dL desde el periodo inicial y hasta un valor ≥261 mg/dL, se registraron en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo.

Triglicéridos Séricos

Efexor XR se asoció con aumentos en los triglicéridos séricos en ayuno durante el tratamiento final medio, en comparación con placebo, en los estudios clínicos previos a la comercialización de TAS y TP de hasta 12 semanas (datos combinados) y 6 meses de duración (Tabla 14).

**Tabla 14: Aumentos Durante el Tratamiento Final Medio en las Concentraciones de Triglicéridos (mg/dL) en Estudios con Efexor XR Previos a la Comercialización**

| Indicación (Duración) | Efexor XR | Placebo |
|---|---|---|
| TAS (12 semanas) | 8,2 | 0,4 |
| TAS (6 meses) | 11,8 | 1,8 |
| TP (12 semanas) | 5,9 | 0,9 |
| TP (6 meses) | 9,3 | 0,3 |

**9.4 Pacientes Pediátricos**

En general, el perfil de las reacciones adversas de venlafaxina (en estudios clínicos controlados con placebo) en niños y adolescentes (de entre 6 y 17 años de edad) fue similar al observado en adultos. Al igual que con los adultos, se observó disminución del apetito, pérdida de peso, aumento de la presión arterial y aumento del colesterol sérico [*ver Advertencias y Precauciones (8.3, 8.10, 8.11) y Uso en Poblaciones Específicas (11.4)*].

En estudios clínicos pediátricos, se observó la reacción adversa de ideas suicidas.

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

**9.5 Reacciones Adversas Identificadas Durante la Administración Posterior a la Aprobación**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la administración posterior a la aprobación de Efexor XR. Debido a que estas reacciones son reportadas de manera voluntaria desde una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento:

***El cuerpo en general****:* Anafilaxia, angioedema.
***Sistema cardiovascular****:* Prolongación QT, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluso torsade de pointes).
***Sistema digestivo****:* Pancreatitis.
***Sistema hematopoyético/linfático****:* Sangrado de la membrana mucosa [*ver Advertencias y Precauciones (8.4)*], discrasias sanguíneas (entre ellas, agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia y pancitopenia), tiempo de sangrado prolongado, trombocitopenia.
***Metabólica/Nutricional****:* Hiponatremia [*ver Advertencias y Precauciones (8.9)*], Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH) [*ver Advertencias y Precauciones (8.9)]*, pruebas anormales de la función hepática, hepatitis, aumento de prolactina.

***Musculoesquelética**:* Rabdomiólisis.
***Sistema Nervioso**:* Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) [*ver Advertencias y Precauciones (8.2)*], síndrome serotoninérgico [*ver Advertencias y Precauciones (8.2)*], delirio, reacciones extrapiramidales (entre ellas, distonia y discinesia), coordinación y equilibrio alterados, discinesia tardía.
***Sistema respiratorio**:* Disnea, enfermedad pulmonar intersticial, eosinofilia pulmonar [*ver Advertencias y Precauciones (8.12)*].
***Piel y apéndices**:* Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme.
***Sentidos especiales**:* Glaucoma de ángulo cerrado [*ver Advertencias y Precauciones (8.5)*].

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### 10.1 Medicamentos Activadores del Sistema Nervioso Central (SNC)
No se ha evaluado sistemáticamente el riesgo de utilizar la venlafaxina en combinación con otros medicamentos activadores del SNC. En consecuencia, se aconseja tener precaución al tomar Efexor XR en combinación con otros medicamentos activadores del SNC.

### 10.2 Inhibidores de la Monoamino Oxidasa
Se han informado reacciones adversas, algunas de ellas serias, en pacientes que recientemente han interrumpido el consumo de un IMAO y comenzaron con antidepresivos con propiedades farmacológicas similares al Efexor XR (IRSN o ISRS), o que habían interrumpido recientemente un tratamiento con IRSN o ISRS antes del inicio de un IMAO [*ver Dosis y Administración (6.9), Contraindicaciones (7.2) y Advertencias y Precauciones (8.2)*].

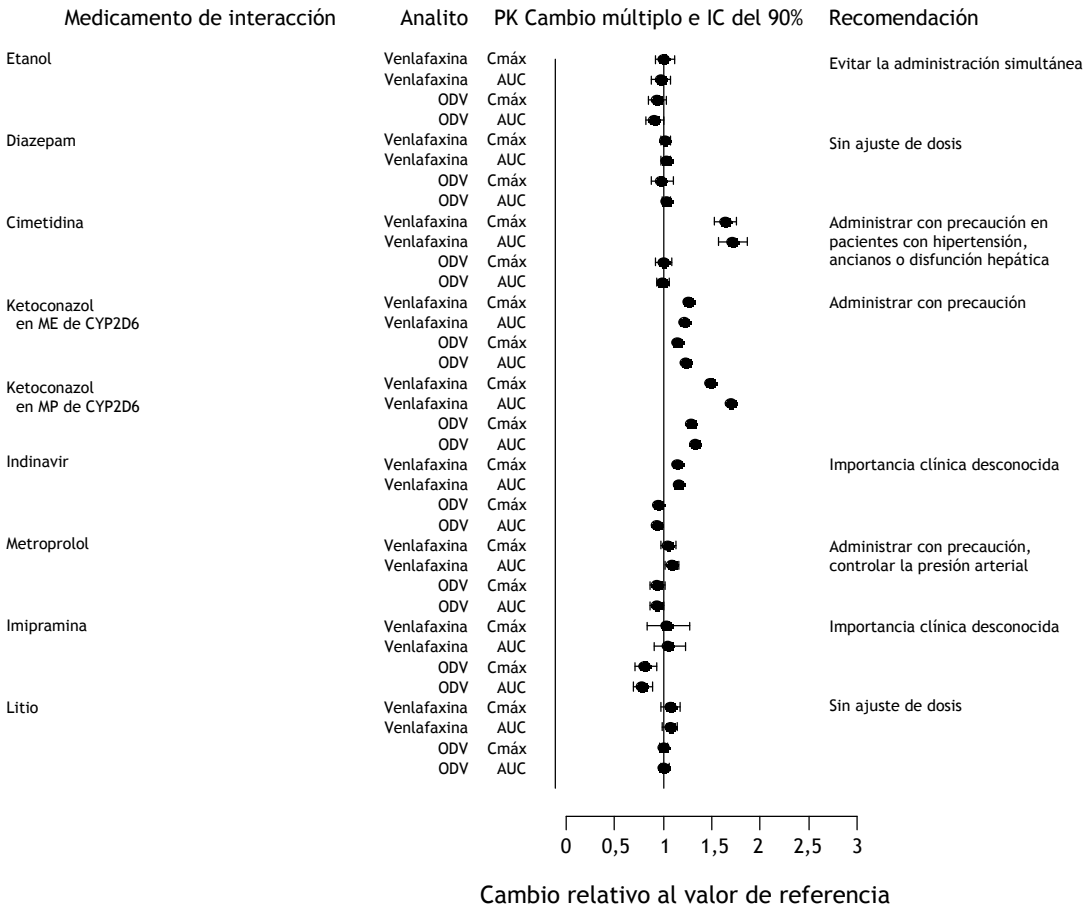
### 10.3 Medicamentos Serotoninérgicos
A partir del mecanismo de acción de Efexor XR y su potencial para el síndrome de la serotonina, se aconseja tener precaución al administrar Efexor XR de manera simultánea a otros medicamentos que puedan afectar los sistemas de los neurotransmisores serotoninérgicos, tales como los triptanos, ISRS, otros IRSN, linezolid (un antibiótico que es un IMAO no selectivo reversible), litio, tramadol o hierba de San Juan. Si el tratamiento simultáneo con Efexor XR y estos medicamentos está clínicamente justificado, se aconseja una adecuada observación del paciente, en particular durante el inicio del tratamiento y al incrementar las dosis. No se recomienda el consumo simultáneo de Efexor XR y suplementos de triptófano [*ver Dosis y Administración (6.9), Contraindicaciones (7.2) y Advertencias y Precauciones (8.2)*].

### 10.4 Medicamentos que Interfieren con la Hemostasis (p. ej., AINEs, Aspirina y Warfarina)
La liberación de serotonina mediante las plaquetas juega un papel importante en la hemostasis. El uso de medicamentos psicotrópicos que interfieren con la recaptación de la serotonina se asocia con la ocurrencia de sangrado gastrointestinal superior, y el consumo concurrente de un AINEs o aspirina puede potenciar el riesgo de sangrado [*ver Advertencias y Precauciones (8.4)*]. Se han informado alteraciones de los efectos anticoagulantes, entre ellas un aumento del sangrado, cuando los ISRS y los IRSN se coadministran con warfarina. Los pacientes que reciben tratamiento con warfarina deben monitorearse de cerca al iniciar o suspender el tratamiento con Efexor XR.

### 10.5 Agentes de Pérdida de Peso
No se ha establecido la seguridad y la eficacia del tratamiento con venlafaxina en combinación con agentes de pérdida de peso, entre ellos la fentermina. No se recomienda la administración simultánea de Efexor XR y agentes de pérdida de peso. Efexor XR no está indicado para la pérdida de peso, ni como medicamento único ni en combinación con otros productos.

**10.6 Efectos de otros Medicamentos sobre Efexor XR**

**Figura 1: Efecto de los Medicamentos que Interactúan en la Farmacocinética de la Venlafaxina y el Metabolito Activo O-desmetilvenlafaxina (ODV).**

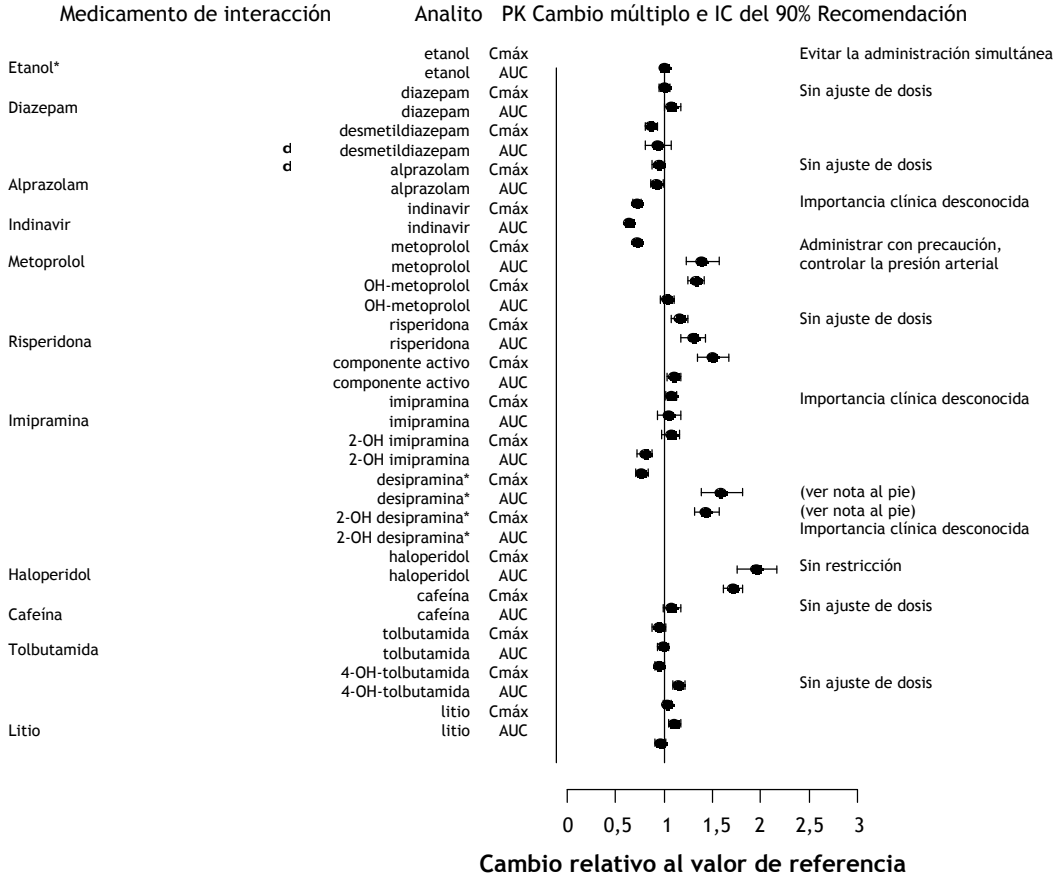



Abreviaturas: ODV, O-desmetilvenlafaxina; AUC, área bajo la curva; $C_{máx}$, concentraciones plasmáticas pico; ME, metabolizadores extensivos; MP, metabolizadores pobres

*Sin ajuste de dosis en la administración simultánea con los inhibidores de CYP2D6 (Fig. 3 y Sección de Metabolismo 14.3)

**10.7 Efectos de Efexor XR sobre Otros Medicamentos**

**Figura 2: Efecto de la Venlafaxina sobre los Medicamentos que Interactúan en la Farmacocinética y sus Metabolitos Activos.**




Abreviaturas: AUC, área bajo la curva; $C_{máx}$, concentraciones plasmáticas pico; OH, hidroxilo

* Los datos para 2-OH desipramina no se graficaron para aumentar la claridad; el cambio múltiplo y el IC del 90% para la $C_{máx}$ y el AUC de 2-OH desipramina fueron de 6,6 (5,5, 7,9) y 4,4 (3,8, 5,0), respectivamente.

**Nota:**
*: La administración de la venlafaxina en un régimen estable no exageró los efectos psicomotores ni psicométricos inducidos por el etanol en estos mismos pacientes mientras no recibían venlafaxina.

**10.8 Interacciones con Pruebas de Laboratorio-Medicamento**
Se han informado pruebas de detección de inmunoensayos de orina con falso positivo para fenciclidina (PCP) y anfetamina en pacientes que utilizan venlafaxina. Esto se debe a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Se pueden esperar pruebas con resultados falsos positivos durante varios días luego de la interrupción del tratamiento con venlafaxina. Las pruebas de confirmación, como una cromatografía de gases o una espectrometría de masas, distinguirán la venlafaxina del PCP y la anfetamina.

**11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

**11.1 Embarazo**

Efectos Teratógenos - Embarazo Categoría C

La venlafaxina no causó malformaciones en las crías de ratas o conejas a las que se les administraron dosis de hasta 2,5 veces (rata) o 4 veces (coneja) la dosis diaria máxima recomendada para humanos en $mg/m^2$. Sin embargo, en las ratas, cuando la dosificación comenzó durante el embarazo y continuó hasta el destete hubo una disminución en el peso de las crías, un aumento en la cantidad de crías que nacieron muertas y un aumento de muertes de crías durante los primeros 5 días de lactancia. Se desconoce la causa de estas muertes. Estos efectos ocurrieron con 2,5 veces ($mg/m^2$) la dosis diaria máxima recomendada para humanos. La dosis sin efecto para la mortalidad de las crías de las ratas fue de 0,25 veces la dosis para humanos, en $mg/m^2$. En estudios de desarrollo reproductivo en ratas y conejas con O-desmetilvenlafaxina (ODV), el metabolito humano más importante de la venlafaxina, no se observó evidencia de teratogenicidad en márgenes de exposición de 13 en ratas y de 0,3 en conejas. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Efexor XR debe utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son factores de predicción de la respuesta humana, este medicamento debe utilizarse durante el embarazo solamente si es claramente necesario.

Efectos No Teratógenos

Los neonatos expuestos a Efexor XR, otros ISRS o IRSN, al final del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requirieron hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación por sonda. Estas complicaciones pueden aparecer inmediatamente después del parto. Los hallazgos clínicos informados han incluido dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura, dificultad para la alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonía, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad y llanto constante. Estas características concuerdan con un efecto tóxico directo de los ISRS e IRSN o, posiblemente, un síndrome de interrupción del medicamento. Se debe hacer notar que, en algunos casos, la figura clínica es coherente con el síndrome de la serotonina [*ver Advertencias y Precauciones (8.2) e Interacciones Medicamentosas (10.3)*]. Cuando se trata con Efexor XR a mujeres embarazadas durante el tercer trimestre, el médico debe considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento.

**11.2 Trabajo de Parto y Parto**

Se desconoce el efecto de la venlafaxina sobre el trabajo de parto y el parto en seres humanos.

**11.3 Madres en Periodo de Lactancia**

Se ha informado que la venlafaxina y la ODV se excretan en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes a partir de Efexor XR, debe tomarse una decisión en relación con interrumpir la lactancia o suspender el consumo del medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

**11.4 Uso Pediátrico**

Se han realizado dos ensayos controlados con placebo en 766 pacientes pediátricos con TDM y dos ensayos controlados con placebo en 793 pacientes pediátricos que sufren TAG con Efexor XR. Los datos no fueron suficientes como para respaldar una petición para el uso en pacientes pediátricos.

Si se considera la administración de Efexor XR a un niño o adolescente, se deben sopesar los riesgos potenciales en comparación con la necesidad clínica [*ver Advertencias y Precauciones (8.1, 8.10, 8.11) y Reacciones Adversas (9.4)]*.

Aunque no se han diseñado estudios para evaluar de manera primaria el efecto de Efexor XR sobre el crecimiento, el desarrollo y la maduración de los niños y adolescentes, los estudios que se han realizado indican que Efexor XR puede afectar de forma adversa el peso y la estatura [*ver Advertencias y Precauciones (8.10)*]. Si se toma la decisión de tratar a un paciente pediátrico con Efexor XR, se recomienda un monitoreo regular del peso y la estatura durante el tratamiento, en especial si se va a continuar a largo plazo [*ver Advertencias y Precauciones (8.10, 8.11)*]. La seguridad del tratamiento con Efexor XR para los pacientes pediátricos no se ha evaluado en forma sistemática para el tratamiento crónico durante más de seis meses de duración. En los estudios realizados en pacientes pediátricos (entre 6 y 17 años de edad), la ocurrencia de aumentos de la presión arterial y del colesterol considerados de importancia clínica en pacientes pediátricos fue similar a la observada en pacientes adultos. En

consecuencia, las precauciones para los adultos se aplican también para los pacientes pediátricos [*ver Advertencias y Precauciones (8.3, 9.3)*].

**11.5 Uso Geriátrico**

El porcentaje de pacientes en estudios clínicos con Efexor XR que padecían TDM, TAG, TAS y TP, y tenían 65 años de edad o más se presenta en la Tabla 15.

**Tabla 15: Porcentaje (y Cantidad de Pacientes Estudiados) de Pacientes 65 Años de Edad y Más Según Indicación[a]**

| Indicación | Efexor XR |
|---|---|
| TDM | 4 (14/357) |
| TAG | 6 (77/1381) |
| TAS | 1 (10/819) |
| TP | 2 (16/1001) |

[a] Además, en la evaluación previa a la comercialización de Efexor (liberación inmediata), el 12% (357/2897) de los pacientes tenían ≥65 años de edad.

No se observaron diferencias generales en la efectividad o la seguridad entre los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes, y otra experiencia clínica informada generalmente no identificó diferencias en la respuesta entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. No obstante, no puede descartarse una mayor sensibilidad en ciertos individuos de edad más avanzada. Los ISRS e IRSN, entre ellos Efexor XR, se han asociado con casos de hiponatremia de importancia clínica en pacientes ancianos, quienes pueden presentar mayor riesgo de presentar este evento adverso [*ver Advertencias y Precauciones (8.9)*].

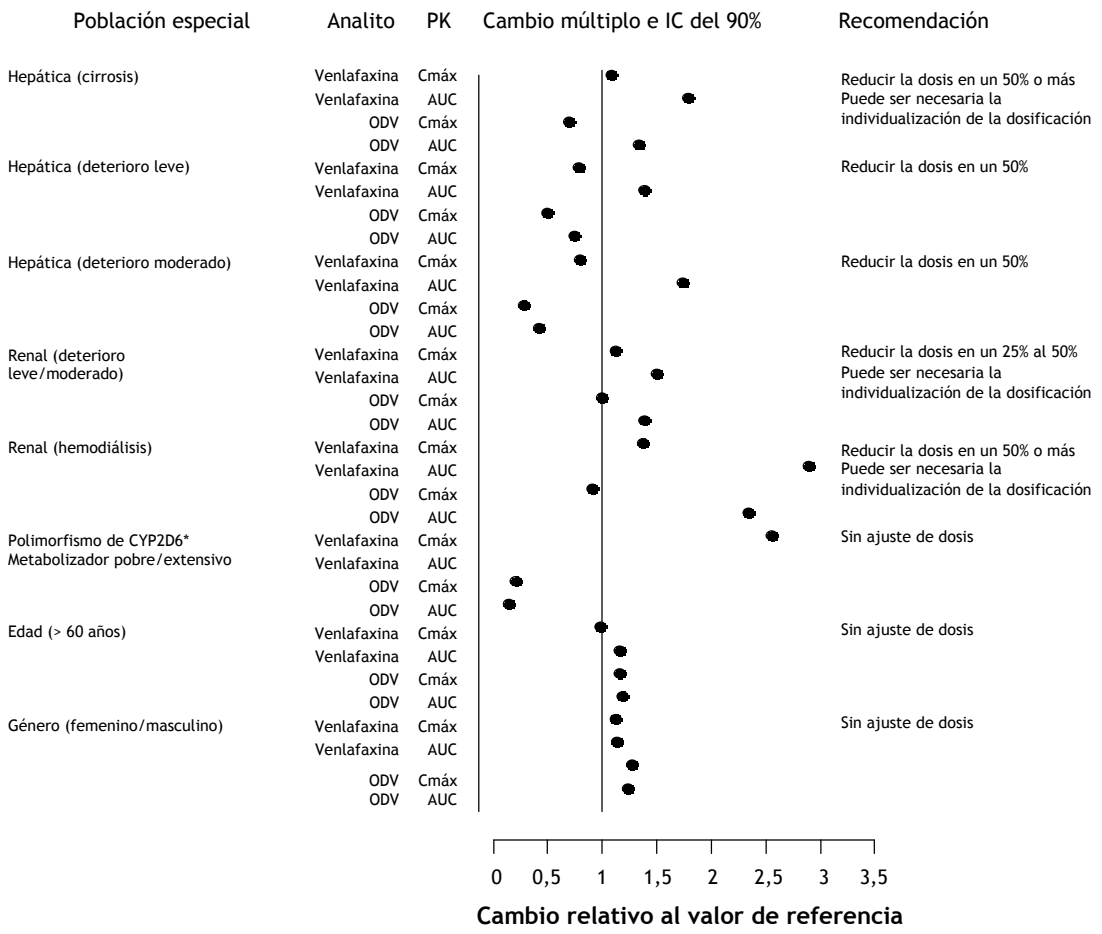
La farmacocinética de la venlafaxina y la ODV no se altera sustancialmente en los ancianos [*ver Farmacología Clínica (14.3) y (ver Figura 3)*]. No se recomienda un ajuste de dosis para los ancianos solamente basado en la edad, aunque otras circunstancias clínicas, algunas de las cuales pueden ser más importantes en los ancianos (tales como el deterioro renal o hepático), pueden justificar una reducción de la dosis [*ver Dosis y Administración (6.6)*].

**11.6 Edad y Sexo**

Un análisis farmacocinético de una población de 404 pacientes tratados con Efexor a partir de dos estudios que involucraron regímenes de dos veces al día y tres veces al día demostró que los niveles plasmáticos mínimos normalizados con la dosis de venlafaxina u ODV no se alteraron con las diferencias de edad o sexo. El ajuste de la dosis basado en la edad o el sexo del paciente es generalmente innecesario [*ver Dosis y Administración (6.6) (ver Tabla 15)*].

**11.7 Uso en Subgrupos de Pacientes**

Figura 3: Farmacocinética de la Venlafaxina y su metabolito O-desmetilvenlafaxina (ODV) en Poblaciones Especiales.




Abreviaturas: ODV, O-desmetilvenlafaxina; AUC, área bajo la curva; $C_{máx}$, concentraciones plasmáticas pico;
*Se espera un efecto similar con los inhibidores fuertes del CYP2D6

## 12. ABUSO DE DROGAS Y DEPENDENCIA

### 12.1 Sustancia de Clase Controlada
Efexor XR no es una sustancia controlada.

### 12.2 Abuso
Aunque la venlafaxina no se ha estudiado de forma sistemática en estudios clínicos en cuanto a su potencial para abuso, no hubo ninguna indicación de comportamiento de búsqueda de drogas en los estudios clínicos. Sin embargo, no es posible predecir a partir de la experiencia previa a la comercialización la extensión en la cual un medicamento activador del SNC será mal usado, desviado y/o abusado una vez que se comercialice. Por consiguiente, los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes a fin de detectar antecedentes de abuso de drogas, y seguir a estos pacientes de cerca, observándolos en busca de signos de mal uso o abuso de venlafaxina (p. ej., desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis, comportamiento de búsqueda de droga).

### 12.3 Dependencia
Estudios *in vitro* revelaron que la venlafaxina no tiene virtualmente ninguna afinidad para los receptores de opiáceos, benzodiazepina, fenciclidina (PCP) o ácido N-metil-D-aspártico (NMDA).

No se encontró que la venlafaxina tenga una actividad importante estimulante del SNC en los roedores. En los estudios de discriminación de medicamentos en primates, la venlafaxina no mostró ningún riesgo de abuso estimulante ni depresivo importante.
Se han informado efectos de interrupción en pacientes que recibieron venlafaxina [*ver Dosis y Administración (6.8)*].

## 13. SOBREDOSIS

### 13.1 Experiencia en Seres Humanos

Durante las evaluaciones previas a la comercialización de Efexor XR (para TDM, TAG, TAS y TP) y Efexor (para TDM), hubo veinte informes de sobredosis aguda con Efexor (6 y 14 informes en pacientes con Efexor XR y Efexor, respectivamente), ya fuere como medicamento único o en combinación con otros medicamentos y/o alcohol.

La somnolencia fue el síntoma más comúnmente informado. Entre los otros síntomas informados estuvieron parestesia en los cuatro miembros, mareos moderados, náuseas, adormecimiento de manos y pies y olas de frío y calor 5 días después de la sobredosis. En la mayoría de los casos, ningún signo o síntoma se asoció con la sobredosis. La mayoría de los informes incluyeron la ingesta y se estimó que la dosis total de venlafaxina consumida no fue varias veces superior a la dosis terapéutica usual. Se observó que un paciente que consumió 2,75 g de venlafaxina tuvo dos convulsiones generalizadas y una prolongación del QTc a 500 mseg, en comparación con 405 mseg en el periodo inicial. Se informó una taquicardia sinusal leve en dos de los otros pacientes.

Las acciones realizadas para tratar la sobredosis incluyeron ningún tratamiento, hospitalización y tratamiento sintomático, y la hospitalización más tratamiento con carbón activado. Todos los pacientes se recuperaron.

En la experiencia postcomercialización, se han producido sobredosis predominantemente con venlafaxina en combinación con alcohol y/u otros medicamentos. Los eventos más comúnmente informados en la sobredosis incluyeron taquicardia, cambios en el nivel de conciencia (variando desde somnolencia hasta coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Se han informado cambios en el electrocardiograma (p. ej., prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, rabdomiólisis, vértigo, necrosis hepática, síndrome de la serotonina y muerte.

Estudios retrospectivos publicados informan que la sobredosis con venlafaxina puede relacionarse con un mayor riesgo de resultados mortales en comparación con los observados con los productos antidepresivos de ISRS, pero menor que con los antidepresivos tricíclicos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes tratados con venlafaxina tienen una mayor carga preexistente de factores de riesgo de suicidio que los pacientes tratados con ISRS. No queda claro hasta qué punto el hallazgo de un mayor riesgo de resultados mortales se puede atribuir a la toxicidad de la venlafaxina en la sobredosis y no a alguna(s) característica(s) de los pacientes tratados con venlafaxina. Se debe recetar la menor cantidad de cápsulas de Efexor XR posible que resulte coherente con el tratamiento adecuado del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

### 13.2 Tratamiento de la Sobredosis

Consulte a un Centro de Toxicología Certificado para recibir orientación y consejos actualizados. En caso de sobredosis, proporcione asistencia sintomática, incluso supervisión médica y monitoreo de cerca. El tratamiento debe constar de medidas generales empleadas en el manejo de la sobredosis con cualquier medicamento. Considere la posibilidad de una sobredosis con varios medicamentos. Asegure una vía aérea, oxigenación y ventilación adecuadas. Monitoree el ritmo cardíaco y los signos vitales. Proporcione medidas sintomáticas y de ayuda.

## 14. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 14.1 Mecanismo de Acción

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción antidepresiva de la venlafaxina en humanos, pero se cree que se relaciona con la potenciación de la serotonina y la norepinefrina en el sistema nervioso central, a través de la inhibición de su recaptación. Estudios no clínicos han demostrado que la venlafaxina y su metabolito activo, la ODV, son inhibidores potentes y selectivos de la recaptación neuronal de serotonina y norepinefrina e inhibidores débiles de la recaptación de dopamina.

**14.2 Farmacodinámica**

La venlafaxina y la ODV no tienen afinidad importante con los receptores muscarínicos-colinérgicos, $H_1$-histaminérgicos o $\alpha_1$-adrenérgicos *in vitro*. Se propone la hipótesis de que la actividad farmacológica de estos receptores se relaciona con los diversos efectos anticolinérgicos, sedativos y cardiovasculares observados en otros medicamentos psicotrópicos. La venlafaxina y la ODV no presentan actividad inhibitoria de la monoamino oxidasa (IMAO).

**14.3 Farmacocinética**

Las concentraciones en estado de equilibro de venlafaxina y de ODV en plasma se obtienen en el plazo de 3 días de tratamiento con varias dosis orales. La venlafaxina y la ODV presentaron una cinética lineal a lo largo del rango de dosis de entre 75 y 450 mg por día. La depuración plasmática media±DE en estado de equilibrio de venlafaxina y ODV es de 1,3±0,6 y 0,4±0,2 L/h/kg, respectivamente; la vida media de eliminación aparente es de 5±2 y 11±2 horas, respectivamente, y el volumen de distribución aparente (estado de equilibrio) es de 7,5±3,7 y 5,7±1,8 L/kg, respectivamente. La venlafaxina y la ODV se unen mínimamente en concentraciones terapéuticas a las proteínas plasmáticas (27% y 30%, respectivamente).

Absorción y Distribución

La venlafaxina se absorbe bien y se metaboliza de forma extensiva en el hígado. La ODV es el principal metabolito activo. Según estudios de balance de masa, se absorbe al menos el 92% de una dosis oral única de venlafaxina. La biodisponibilidad absoluta de la venlafaxina es de aproximadamente un 45%.

La administración de Efexor XR (150 mg diarios una vez por día) en general dio como resultado una $C_{máx}$ inferior y en valores más tardíos de $T_{máx}$ que para Efexor (liberación inmediata) administrado dos veces al día (Tabla 16). Al administrar dosis diarias iguales de venlafaxina, ya sea como tableta de liberación inmediata o cápsula de liberación prolongada, la exposición de la venlafaxina y la ODV fue similar para los dos tratamientos, y la fluctuación en las concentraciones plasmáticas fue levemente inferior con Efexor XR cápsula. Por lo tanto, Efexor XR proporciona un índice más lento de absorción, pero el mismo alcance de absorción en comparación con la tableta de liberación inmediata.

**Tabla 16: Comparación de los Valores de $C_{máx}$ y $T_{máx}$ para Venlafaxina y ODV luego de la Administración Oral de Efexor XR y Efexor (Liberación Inmediata)**

| | **Venlafaxina** | | **ODV** | |
|---|---|---|---|---|
| | **$C_{máx}$ (ng/mL)** | **$T_{máx}$ (h)** | **$C_{máx}$ (ng/mL)** | **$T_{máx}$ (h)** |
| Efexor XR (150 mg diarios una vez por día) | 150 | 5,5 | 260 | 9 |
| Efexor (75 mg dos veces al día) | 225 | 2 | 290 | 3 |

Los alimentos no afectaron la biodisponibilidad de la venlafaxina o su metabolito activo, la ODV. La hora de administración (a. m. en comparación con p. m.) no afectó la farmacocinética de la venlafaxina y la ODV a partir de Efexor XR 75 mg cápsula.

La venlafaxina no se une altamente a las proteínas plasmáticas; por lo tanto, la administración de Efexor XR a un paciente que está tomando otro medicamento que se une altamente a las proteínas no debe causar un aumento de las concentraciones libres del otro medicamento.

Metabolismo y Eliminación

Luego de la absorción, la venlafaxina experimenta un metabolismo presistémico extensivo en el hígado, principalmente a la ODV, pero también a la N-desmetilvenlafaxina, la N,O-didesmetilvenlafaxina y otros metabolitos menores. Estudios *in vitro* indican que la formación de la ODV se cataliza mediante CYP2D6; esto se ha confirmado en un estudio clínico que muestra que en los pacientes con niveles bajos de CYP2D6

(metabolizadores pobres) aumentaron los niveles de venlafaxina y disminuyeron los niveles de ODV en comparación con pacientes con niveles normales de CYP2D6 (metabolizadores extensivos) [*ver Uso en Poblaciones Específicas (11.7)*].

Se recupera aproximadamente el 87% de una dosis de venlafaxina en la orina en el plazo de las 48 horas como venlafaxina sin cambios (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) u otros metabolitos inactivos menores (27%). Por lo tanto, la eliminación renal de venlafaxina y sus metabolitos es la vía primaria de excreción.

## 15. DATOS FARMACÉUTICOS

### 15.1 Lista de Excipientes

EFEXOR XR 37,5 mg cápsula de liberación prolongada:
Celulosa microcristalina, Etilcelulosa, Hidroxipropil metilcelulosa 2208, Hidroxipropil metilcelulosa 2910, Cloruro de metileno*, Metanol*, Agua purificada*, Talco.
*Solventes se evaporan durante el proceso de manufactura.

EFEXOR XR 75 mg y 150 mg cápsula de liberación prolongada:
Celulosa microcristalina, Hipromelosa, Etilcelulosa.

### 15.2. Incompatibilidades
Ninguna conocida.

### 15.3 Tiempo de vida útil
No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

### 15.4 Precauciones Especiales de conservación
Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

### 15.5 Precauciones Especiales de eliminación y Manipulación
Sin requisitos especiales.

Teléfono: +511-615-2100

Fecha de revisión del texto: LLD_Per_USPI_21Oct2016_v1