



## 1. NOMBRES DEL MEDICAMENTO

Efexor®XR 37.5 mg

Efexor®XR 75 mg

Efexor®XR 150 mg

## 2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

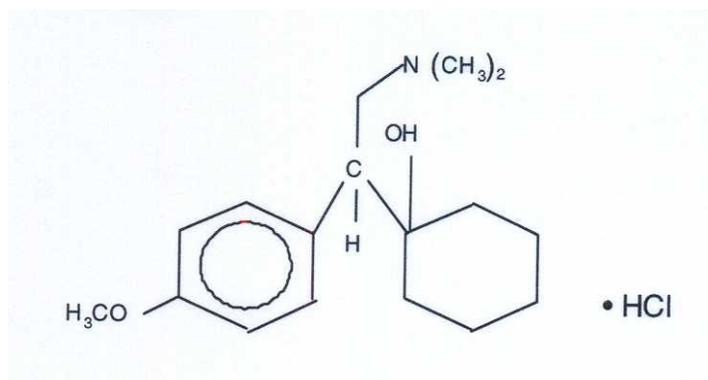
- **Ingredientes activos, molécula activa**

Venlafaxina (INN)

- **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**

C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>HCl

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 terapéutica y farmacológica**

Inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN).

Antidepresivo.

Ansiolítico

Código ATC: NO6AX16

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

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsulas de liberación prolongada para administración oral

### **4. DETALLES CLÍNICOS**

#### **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. Posología y Método de Administración**

Se recomienda que las cápsulas de venlafaxina 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 medicamento/comida debe ser ingerida inmediatamente, sin masticar y 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.

Se pueden cambiar a los pacientes tratados con tabletas de liberación inmediata de venlafaxina a las

cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina a una dosis equivalente más cercana a la dosis diaria. Por ejemplo, pueden cambiarse las tabletas de liberación inmediata de venlafaxina de 37.5 mg administradas dos veces al día por cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina 75 mg cada día. Pueden ser necesarios ajustes individuales en la dosis.

- **Trastorno Depresivo Mayor**

La dosis de inicio recomendada para cápsulas de venlafaxina 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 para cápsulas de venlafaxina 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 de inicio recomendada para cápsulas de venlafaxina 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 para venlafaxina de liberación prolongada es de 37.5 mg/día administrada una vez al día durante 7 días. La dosis luego debe 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 descontinúa la terapia con venlafaxina (ver secciones 4.4 y 4.8). En los estudios clínicos con las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada, la disminución gradual se pudo lograr al reducir la dosis diaria por 75 mg a 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, es posible que la descontinuación del tratamiento deba realizarse muy gradualmente en periodos de meses o más prolongados.

- **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**

La dosis total diaria 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**

No hay suficiente experiencia del uso de venlafaxina en pacientes menores de 18 años (ver secciones 4.4 y 4.8).

- **Uso en pacientes de edad avanzada**

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

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la venlafaxina o cualquier otro excipiente en la formulación.

El uso concomitante de cualquier inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAOs). La venlafaxina no debe ser iniciada por al menos 14 días después de discontinuado el tratamiento con un IMAO; un intervalo más corto debe ser justificado en caso de un IMAO reversible (ver la información para prescribir de los IMAO reversibles). La venlafaxina debe ser discontinuada al menos por 7 días antes de comenzar el tratamiento con cualquier IMAO (ver sección 4.5).

### **4.4. Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso**

#### **Suicidio/pensamientos suicidas o Empeoramiento clínico**

Todos los pacientes tratados con venlafaxina deben ser monitoreados apropiadamente y observados estrechamente por un empeoramiento clínico o tendencia al suicidio. A los pacientes, familiares y sus cuidadores, se les debe advertir acerca del surgimiento 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 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 de la recaptación de serotonina [IRSSs] 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 de edad; existió una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparado con el placebo en adultos de 65 años o más.

### **Agresión**

Se pueden presentar comportamientos agresivos en algunos pacientes que han sido tratados con antidepresivos, incluido el tratamiento, la disminución de la dosis o la discontinuación del tratamiento con venlafaxina. Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de agresión.

### **Descontinuación del Tratamiento**

Es bien conocido que se producen efectos por la discontinuación del tratamiento con antidepresivos, y a 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 más arriba en la sección 4.4 - Suicidio/Pensamientos Suicidas o Empeoramiento Clínico y Agresión). Por lo tanto, se recomienda reducir de manera gradual e individual la dosis de venlafaxina y monitorear cuidadosamente a los pacientes durante la discontinuación del tratamiento (ver sección 4.2). En algunos pacientes, la discontinuación del tratamiento puede tomar meses o más tiempo.

### **Disfunción Sexual**

Los inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8). Ha habido informes de disfunción sexual prolongada en los cuales los síntomas han persistido a pesar de haber discontinuado el tratamiento con IRSN.

### **Fracturas Óseas**

Los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) como venlafaxina. El mecanismo que conduce a este riesgo no se conoce completamente.

### **Uso en niños y adolescentes**

La eficacia en pacientes menores de 18 años aún no se ha establecido.

Es recomendado realizar mediciones regulares del peso y de la presión arterial en niños y adolescentes en tratamiento con venlafaxina. En niños y adolescentes que presenten elevación sostenida de la presión arterial debe considerarse la discontinuación del tratamiento con venlafaxina. La medición de los niveles séricos de colesterol debe ser considerada en el tratamiento prolongado de niños y adolescentes (ver secciones 4.2 y 4.8). La seguridad en niños menores de 6 años no ha sido evaluada.

## **Reacciones similares al SNM**

Como con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente mortal o reacciones similares al SNM se pueden presentar con el tratamiento de 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, pentazocina), con medicamentos que deterioran el metabolismo de la serotonina incluidos los IMAOs 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 cerrado**

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 muy de cerca.

## **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 presión arterial relacionados con la dosis en algunos pacientes tratados con venlafaxina. En la experiencia post-mercado se han reportado casos de presión arterial elevada que requirieron tratamiento inmediato. Se recomienda monitorizar la presión 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 QTc, Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular y muerte súbita durante el uso posterior a la comercialización de venlafaxina. La mayoría de los casos

informados ocurrió en asociación con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación de QTc/TdP. Por lo tanto, la venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de prolongación de 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 historia 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 de edad avanzada, 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.

### **Sangrado**

Los inhibidores de la recaptación de serotonina pueden producir anomalías en la agregación plaquetaria. Ha habido reportes de trastornos de sangrado con venlafaxina que van desde sangrado de la piel y membranas mucosas y hemorragia gastrointestinal, hasta hemorragias potencialmente mortales. De igual forma que con otros IRSS, 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 del clorhidrato de venlafaxina concomitantemente con agentes para perder peso no está recomendada. El clorhidrato de venlafaxina no está indicado para la pérdida de peso por sí solo 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) en roedores. En estudios de discriminación del medicamento realizados en primates, la venlafaxina no mostró efectos estimulantes o depresivos significativos por riesgo de abuso. En un estudio de auto-administración en monos rhesus se ha observado la auto-administración de Venlafaxina intravenosamente.

#### **4.5. Interacción con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción**

- **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, 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 el síndrome de serotonina con el tratamiento de venlafaxina, una condición potencial de amenaza contra la vida, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que puedan afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico incluyendo triptanos, IRSS, otros IRNS, anfetaminas, litio, sibutramina, opioides (por ejemplo, fentanilo y sus sustancias análogas, 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 IMAOs; incluyendo linezolid, (un 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) es clínicamente justificado, 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 intervalo QT**

El riesgo de prolongación de QTc y/o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, algunos

antipsicóticos y antibióticos) (ver sección 4.4).

- **Indinavir**

Un estudio farmacocinético con indinavir mostró una disminución del 28% del área bajo la curva en función de la curva de concentración versus tiempo (ABC) y un 36% de disminución en  $C_{\text{máx}}$  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 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  $C_{\text{máx}}$ , 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 de edad avanzada y pacientes 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 ABC de la desipramina, la  $C_{\text{máx}}$ , y la  $C_{\text{min}}$  se incrementó en un 35% en presencia de venlafaxina. Hubo un aumento de 2.5 a 4.5 veces del ABC de 2-hidroxi 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  $C_{\text{máx}}$  de venlafaxina se incrementó en un 26% en sujetos ME y en un 48% en sujetos MP. El valor de  $C_{\text{máx}}$  para ODV se incrementó en un 14% y en un 29% en sujetos ME y MP, respectivamente. El ABC de venlafaxina se incrementó en un 21% en sujetos ME y en un 70% en sujetos MP. El valor de ABC para ODV se incrementó en un 23% y en un 33% en sujetos ME y MP, respectivamente (ver sección 4.5, **Interacción con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción - Venlafaxina**).

- **Metoprolol**

En un estudio de interacción farmacocinética, la administración concomitante de venlafaxina (50mg cada 8 horas por 5 días) y metoprolol (100mg 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,  $\alpha$ -hidroximetoprolol.

La venlafaxina parece que redujo el efecto del metoprolol de bajar la presión 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 co-administración 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 con litio. La venlafaxina no afectó el perfil farmacocinético del litio (ver también Medicamentos activos en el SNC).

- **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 *in vitro* indican que la venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de la CYP2D6. La venlafaxina *in vitro* no inhibe CYP3A4, CYP1A2, y 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 metabólica de la venlafaxina incluye CYP2D6 y CYP3A4. La venlafaxina es metabolizada principalmente por 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 la venlafaxina y el 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.

### ***Inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4***

El uso concomitante de venlafaxina con medicamentos que potencialmente inhiben CYP2D6 y CYP3A4, las 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, se recomienda precaución 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 del fármaco en pruebas de Laboratorio**

Han sido reportados falsos positivos de orina en pruebas de detección de inmunoensayo para la PCP y las anfetaminas en pacientes tratados con venlafaxina. Esto se debe a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Los resultados falsos-positivos se pueden esperar durante varios días posteriores a la interrupción del tratamiento con venlafaxina. Las pruebas de confirmación, tales como cromatografía de gases/espectrometría de masas, distinguirán venlafaxina de PCP y 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 superan 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, soporte respiratorio u hospitalización prolongada. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto.

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 continua

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/m<sup>2</sup>) 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 sobre una base de mg/m<sup>2</sup>.

Un estudio prospectivo longitudinal de 201 mujeres con antecedentes de depresión mayor que al comienzo del embarazo eran eutímicas, mostró que las mujeres que interrumpieron el medicamento antidepresivo durante el embarazo tuvieron más probabilidades de experimentar una recaída de depresión mayor que las mujeres que continuaron el medicamento antidepresivo.

La exposición a los IRSNs de mediados hasta finales del embarazo puede aumentar el riesgo de preeclampsia, y la exposición a los IRSNs cerca del parto puede aumentar el riesgo de hemorragia post-parto.

La venlafaxina y ODV se excretan en la leche humana; de tal forma que se debe tomar la decisión de lactar o de discontinuar la venlafaxina.

#### **4.7. Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Usar Máquinas**

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**

##### **Tabla de Reacciones Medicamentosas Adversas**

La tabla a continuación enumera las reacciones medicamentosas adversas (RMA) dentro de cada Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) en orden decreciente de gravedad médica.

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Reacciones Medicamentosas Adversas</b>
Trastornos hematológicos y linfáticos	Agranulocitosis*, Anemia aplásica*, Pancitopenia*, Neutropenia*, Trombocitopenia*
Trastornos del sistema inmune	Reacción anafiláctica*
Trastornos endocrinos	Secreción inapropiada de hormona antidiurética*, Incremento de la prolactina sérica*
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hiponatremia*, Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Delirio*, Estado de confusión*, Manía, Hipomanía, Despersonalización*, Alucinaciones, Insomnio, Sueños anormales, Nerviosismo, Disminución de la libido, Agitación*, Anorgasmia, Orgasmos anormales, Bruxismo*, Apatía
Trastornos del sistema nervioso	Síndrome neuroléptico maligno*, Síndrome de la serotonina*, Acatisia*, Síncope, Convulsiones, Cefalea*, Vértigo, Sedación, Temblor, Parestesia, Disgeusia, Mioclono, Trastorno del equilibrio*, Coordinación anormal*, Discinesia*, Distonía* Discinesia tardía*
Trastornos oculares	Glaucoma de ángulo estrecho*, Trastorno visual, Anormalidades de la acomodación, Midriasis
Trastornos del oído y laberinto	Tinnitus*
Trastornos cardíacos	Miocardopatía por estrés (miocardopatía takotsubo)*, torsade de Pointes*, Taquicardia ventricular*, Fibrilación ventricular, Electrocardiograma QT prolongado*, Taquicardia, Palpitaciones*
Trastornos vasculares	Hipertensión, Hipotensión ortostática, Hipotensión*, Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinos	Disnea*, Enfermedad pulmonar intersticial, Eosinofilia pulmonar*, Bostezos
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal*, Pancreatitis*, Diarrea*, Vómito, Náusea, Boca seca, Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis*, Pruebas de función hepática anormales*
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens Johnson*, Necrosis epidérmica tóxica*, Angioedema*, Eritema multiforme*, Erupción, Hiperhidrosis*, Prurito*, Sudoración nocturna*, Urticaria*, Alopecia* Equimosis, Reacción de fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Rabdomiólisis*, Hipertonía,
Trastornos renales y urinarios	Vacilación urinaria, Retención urinaria, Incontinencia urinaria*, Polaquiuria*
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	Trastorno de la eyaculación, Disfunción eréctil, Metrorragia*, Menorragia*
Trastornos generales y en el sitio de administración	Fatiga, Astenia, escalofríos*, Hemorragia de las mucosas*

Investigaciones	Prolongación del tiempo de sangrado*, Pérdida de peso, Incremento de peso, Incremento del colesterol sérico*
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Fractura ósea

\* Reacciones adversas identificadas durante el uso post-mercadeo.

### **Efectos de la interrupción del tratamiento**

Los siguientes síntomas se han reportado en asociación con una discontinuación abrupta, reducción de dosis o disminución gradual del tratamiento: hipomanía, ansiedad, agitación, nerviosismo, confusión, insomnio u otros trastornos del sueño, fatiga, somnolencia, parestesia, mareo, convulsión, vértigo, cefalea, síntomas parecidos a la gripe, tinnitus, deterioro de la coordinación y balance, temblor, sudoración, sequedad bucal, anorexia, diarrea, náusea, vómito, deterioro visual e hipertensión. En estudios premercado la mayoría de las reacciones de discontinuación fueron leves y se resolvieron sin tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.4). Si bien por lo general estos eventos son autolimitantes, ha habido informes de síntomas serios de la interrupción del tratamiento; a veces, estos efectos pueden ser prolongados y severos.

### **Pacientes pediátricos**

En general el perfil de reacciones adversas de la venlafaxina (en estudios controlados con placebo), en niños y adolescentes (edades de 6 a 17 años), 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 autoinflingidas en el trastorno depresivo mayor.

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

### **4.9. Sobredosificación**

En la experiencia post-mercado, 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 antidotos específicos para la venlafaxina.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

### **5.1. Propiedades Farmacodinámicas**

La venlafaxina y su metabolito activo, 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 ODV no tienen afinidad significativa para los receptores muscarínicos, histaminérgicos o  $\alpha_1$ -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 a 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 o 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 segunda semana de tratamiento sobre el puntaje de la Escala Hamilton para Depresión total (HAM-D) y para la categoría sobre Animo Deprimido de la escala HAM-D, a la tercera semana sobre el total del puntaje de la Escala de Depresión Montgomery-Asberg (MADRS), y a la cuarta semana sobre la escala de enfermedad que mide las Impresiones Clínicas Globales sobre la severidad (CGI). 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 la 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 segunda semana para la escala CGI, Severidad de la Enfermedad; al empezar la cuarta semana para la escala HAM-D total y la escala MADRS total, y comenzando con la tercera semana 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 para 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 evaluando 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, evaluando 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 de duración a largo plazo (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 (8 semanas) y a largo plazo (6 meses).

## 5.2. Propiedades Farmacocinéticas

- **Absorción**

Por lo menos 92% de la venlafaxina se absorbe después de una sola dosis oral de venlafaxina de liberación inmediata. La biodisponibilidad absoluta es de 40% a 45% debido al metabolismo presistémico. En estudios de dosis única de 25 mg a 150 mg de venlafaxina de liberación inmediata, las concentraciones plasmáticas pico máximas ( $C_{máx}$ ), rango de 37 a 163 mg/mL respectivamente y se alcanza a los 2.1 a 2.4 horas ( $t_{máx}$ ). 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. Después de la administración de venlafaxina de liberación inmediata, las concentraciones plasmáticas pico de venlafaxina y ODV se producen 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 (ABC) 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 metabólicos menores (27%).

- **Efecto de los alimentos**

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

- **Pacientes con enfermedad hepática**

En algunos pacientes con cirrosis hepática compensada (deterioro hepático moderado), la disposición farmacocinética de venlafaxina y 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 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 sujetos 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 entre sujetos.

- **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 de la población de 404 pacientes tratados con venlafaxina de liberación inmediata en dos estudios que incluyeron los regímenes de dosis de 2 y 3 veces al día mostraron que los niveles plasmáticos normalizados por dosis, ya fuera 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 por una sonda nasogástrica a ratones por 18 meses en dosis hasta de 120 mg/kg/día, que fue 1.7 veces sobre el máximo recomendado de dosis humanas sobre una base de mg/m<sup>2</sup>. También se administró venlafaxina por medio de una sonda nasogástrica a ratas por 24 meses en dosis hasta de 120 mg/kg/día. 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 el gen de la célula de mamíferos /hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HGPRT). La venlafaxina tampoco fue mutagénica o clastogénica en el ensayo de mutación *in vitro* en células de ratones BALB/c-3T3; en el ensayo de intercambio de cromátides hermanas en células ováricas cultivadas de hámsters chinos o en el ensayo *in vivo* de aberraciones cromosómicas en la médula ósea de ratas. La ODV tampoco fue clastogénica en el ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en la médula ósea de ratones chinos, o en el ensayo *in vivo* de las aberraciones cromosómicas en la médula ósea en rata.

- **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 sobre una base de mg/kg, o dos veces la máxima recomendada en humanos, sobre una base de mg/m<sup>2</sup>.

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**

La 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 sobre una base de mg/m<sup>2</sup>.

## **6. DETALLES FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### **Efexor® XR 37,5 mg:**

Celulosa microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa.

*Cada cápsula de gelatina dura contiene:* óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172), dióxido de titanio (E171) y gelatina.

#### **Efexor® XR 75 mg y Efexor® XR 150 mg:**

Celulosa microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, talco.

### **6.2 Incompatibilidades**

No se aplica.

### 6.3 Periodo de validez

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

### 6.4 Naturaleza y Contenido del Envase

Presentación comercial Efexor® XR 37,5 mg:

- Caja x 1 blíster x 7 cápsulas de liberación prolongada + inserto

Presentaciones comerciales Efexor® XR 75 mg:

- Caja x 1 blíster x 10 cápsulas de liberación prolongada + inserto
- Caja x 2 blíster x 14 cápsulas de liberación prolongada c/u + inserto
- Caja x 3 blíster x 10 cápsulas de liberación prolongada c/u + inserto

Muestra Médica Efexor® XR 75 mg:

- Caja x 1 blíster x 2 cápsulas de liberación prolongada + inserto
- Caja x 1 blíster x 7 cápsulas de liberación prolongada + inserto
- Caja x 1 blíster x 10 cápsulas de liberación prolongada + inserto

Presentaciones comerciales Efexor® XR 150 mg:

- Caja x 1 blíster x 2 cápsulas de liberación prolongada + inserto
- Caja x 1 blíster x 10 cápsulas de liberación prolongada + inserto
- Caja x 2 blíster x 14 cápsulas de liberación prolongada c/u + inserto
- Caja x 3 blíster x 10 cápsulas de liberación prolongada c/u + inserto

Muestra Médica Efexor® XR 150 mg:

- Caja x 1 blíster x 7 cápsulas de liberación prolongada + inserto

### 6.5 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Consérvese a temperatura no mayor a 30 °C, protegido de la luz.

**“Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños”**

### 6.6 Precauciones Especiales de Eliminación y Otras Manipulaciones

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.

**Fabricado por:** Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Newbridge, Irlanda.

**Acondicionado por:** Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.

**Importado y distribuido por:** Pfizer Cía., Ltda., Quito – Ecuador.

**Basado en CDSv35 del 09 de Junio del 2021.**

Nombre Genérico: Clorhidrato de Venlafaxina  
Número del Documento de Producto: 35  
Fecha: 09 de Junio del 2021  
Reemplaza: 10 de Julio del 2019