

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Efexor XR®
Venlafaxina
Cápsula
37.5 mg, 75 mg y 150 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Efexor® XR

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Venlafaxina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsula de liberación prolongada

Cada cápsula contiene:

<i>Clorhidrato de venlafaxina equivalente a de venlafaxina</i>	<i>37.5 mg</i>	<i>75 mg</i>	<i>150 mg</i>
Excipiente c.b.p	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento para la depresión, incluyendo depresión con ansiedad asociada.

Prevención de la recaída de un episodio de depresión o para la prevención de la recurrencia de nuevos episodios depresivos.

Tratamiento de la ansiedad (Trastorno de la Ansiedad Generalizada), incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Trastorno de Ansiedad Social (Fobia Social)

Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social, también conocida como Fobia Social, como se define en el DSM-IV (300.23), incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Tratamiento de Trastorno de pánico, incluyendo tratamiento a largo plazo.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas.

Absorción

Al menos el 92% de una dosis única oral de venlafaxina de liberación inmediata se absorbe. La biodisponibilidad absoluta es de 40-45% debido al metabolismo presistémico. En estudios de dosis únicas con 25 a 150 mg de venlafaxina de liberación inmediata, las concentraciones plasmáticas pico ($C_{máx}$) fluctuaron de 37 a 163 mg/mL respectivamente y se alcanzaron dentro de las 2.1 a 2.4 horas ($t_{máx}$). Después de la administración de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada, las concentraciones plasmáticas pico de la venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina (ODV) se alcanzaron dentro de las 5.5 horas y 9 horas respectivamente. Después de la administración de venlafaxina de liberación inmediata, las concentraciones plasmáticas pico de administración oral de venlafaxina de liberación inmediata, concentraciones en plasma pico de venlafaxina y ODV se

alcanzaron en 2 y 3 horas, respectivamente. La venlafaxina cápsulas de liberación prolongada y la venlafaxina tabletas de liberación inmediata se asocian con un grado similar de absorción.

Distribución

Las concentraciones plasmáticas en estado estable tanto de la venlafaxina y ODV se alcanzan en el transcurso de 3 días en una terapia de dosis múltiples de venlafaxina de liberación inmediata. Ambas mostraron cinéticas lineales sobre un rango de dosis de 75-450 mg/día, cuando se administraron cada 8 horas. La venlafaxina y la ODV se unen a proteínas plasmáticas, aproximadamente en un 27% y 30%, respectivamente. Debido a que esta unión es independiente de las respectivas concentraciones de cada fármaco, de hasta 2,215 y 500 ng/mL, tanto la venlafaxina como la ODV tienen un potencial bajo en la implicación de interacciones significativas fármaco-fármaco, incluyendo el desplazamiento del fármaco de proteínas plasmáticas. El volumen de distribución para venlafaxina en estado estable es 4.4 +/- 1.9 L/kg después de la administración intravenosa.

Metabolismo

La venlafaxina sufre un extenso metabolismo hepático. Estudios *in vitro* e *in vivo* indican que la venlafaxina se biotransforma a su metabolito activo la ODV por la isoenzima P450 CYP2D6. Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que la venlafaxina es metabolizada a un metabolito menor menos activo, N-desmetilvenlafaxina, por CYP3A4. A pesar de que la actividad relativa de CYP2D6 puede diferir entre pacientes, no se requieren modificaciones relativas al régimen de dosificación de venlafaxina. La exposición del fármaco (ABC) y la fluctuación de los niveles plasmáticos de venlafaxina y ODV fueron comparables después de la administración de dosis iguales diarias en regímenes de 2 o 3 veces al día de venlafaxina de liberación inmediata.

Eliminación

La venlafaxina y sus metabolitos son excretados principalmente a través de los riñones. Aproximadamente el 87% de la dosis se recupera en la orina dentro de las 48 horas siguientes, tanto como venlafaxina sin cambio (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) u otros metabolitos menores inactivos (27%). La formulación de liberación prolongada de venlafaxina contiene esferoides que liberan lentamente el fármaco en el tracto digestivo. La porción insoluble de estos esferoides se elimina y en ocasiones puede verse en las heces.

Efecto de los alimentos

Los alimentos no tienen un efecto significativo en la absorción de la venlafaxina o en la formación de ODV.

Pacientes con insuficiencia hepática

La disponibilidad farmacocinética de la venlafaxina y la ODV es alterada significativamente en algunos pacientes con cirrosis hepática compensada, después de la administración oral de una dosis única de venlafaxina. En pacientes con insuficiencia hepática, la depuración media plasmática de venlafaxina y ODV se reducen por aproximadamente 30%-33% y el promedio de la vida media de eliminación se prolonga al doble o más, comparada con sujetos normales.

En un segundo estudio, la venlafaxina fue administrada oralmente e intravenosamente a sujetos normales (n=21), y en sujetos Child-Pugh A (n=8) y Child-Pugh B, (N=11) con daño hepático leve o moderado respectivamente. La biodisponibilidad oral aproximadamente se duplicó en los pacientes con insuficiencia hepática comparado con los sujetos normales. En los pacientes con insuficiencia hepática, la vida media de eliminación de la venlafaxina oral fue de aproximadamente el doble de tiempo y la depuración oral fue reducida por más de la mitad comparada con los sujetos normales. En sujetos insuficientes-hepáticos, la vida media de eliminación de ODV se prolongó por cerca de un 40% mientras la depuración oral para la ODV fue similar que la de sujetos normales. Se notó un alto grado de variabilidad inter sujetos.

Pacientes con insuficiencia renal

La vida media de eliminación de la venlafaxina y ODV se incrementó con el grado de deterioro de la función renal. La vida media de eliminación aumentó por aproximadamente 1.5 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada y por aproximadamente 2.5 a 3 veces en pacientes en la etapa final de la enfermedad renal.

Estudios de Edad y Género

Análisis de población en 2 estudios farmacocinéticos en una población de 404 pacientes tratados con venlafaxina de liberación inmediata, que incluían regímenes, tanto de 2 y 3 veces al día, mostraron que los niveles plasmáticos de venlafaxina y ODV no fueron modificados por la edad o diferencias de género.

Propiedades Farmacodinámicas.

La venlafaxina y su metabolito activo, ODV, son inhibidores potentes de la recaptura neuronal de la serotonina y de la norepinefrina y un débil inhibidor de la recaptura de la dopamina. La actividad antidepresiva de la venlafaxina se piensa que está asociada con la potencialización de la actividad neurotransmisora en el Sistema Nervioso Central (SNC). La venlafaxina y la ODV no tienen una afinidad significativa *in vitro* para los receptores muscarínicos, histaminérgicos o α 1-adrenérgicos. La actividad en estos receptores está asociada principalmente con varios efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares que se han visto con otros fármacos psicotrópicos. En modelos preclínicos en roedores, la venlafaxina demostró actividad predictiva para acción antidepresiva y ansiolítica y de mejoría de las funciones cognitivas.

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 venlafaxina en cápsulas de liberación prolongada como tratamiento para la depresión, incluyendo depresión con ansiedad asociada, fue establecida en dos estudios a corto plazo controlados con placebo. Las poblaciones en ambos estudios que fueron pacientes adultos externos cumplían los criterios del DSM III-R o DSM-IV para depresión mayor.

El primer estudio comparó venlafaxina de liberación prolongada 75-150 mg/día, venlafaxina de liberación inmediata 75-150 mg/día y placebo por 12 semanas. La venlafaxina de liberación prolongada mostró una ventaja significativa sobre el placebo empezando en la Semana 2 de tratamiento utilizando la puntuación total de la escala de Hamilton para depresión (HAM-D), y en el ítem Estado de Ánimo Depresivo del HAM-D, en la Semana 3 sobre la escala de Montgomery-Asberg para depresión (MADRS) total y en la Semana 4 sobre las Impresiones Clínicas Globales (CGI) de la Escala de la Severidad de la Enfermedad. 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 en las Semanas 8 y 12 sobre la HAM-D total y en CGI Escala de Severidad de la Enfermedad, y a la Semana 12 para todas las variables de eficacia.

El segundo estudio comparó el tratamiento de venlafaxina de liberación prolongada 75-225 mg/día y placebo por hasta 8 semanas. Se observó mejoría sostenida, estadísticamente significativa sobre el placebo, comenzando la Semana 2 para el CGI Escala de la Severidad de la Enfermedad, en la Semana 4 para el HAM-D total y MADRS total, y en la Semana 3 para el ítem Estado de Ánimo Depresivo del HAM-D.

Trastorno de Ansiedad Generalizada

La eficacia de venlafaxina liberación prolongada en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) fue establecida en dos estudios cortos (8 semanas) de dosis fija, controlados con placebo, un estudio a largo plazo (6 meses) de dosis fija controlado con placebo y un estudio a largo plazo (6 meses), controlado con placebo, de dosis flexible, en pacientes externos que llenaron los criterios del DSM-IV para el TAG.

Un estudio corto que evaluó dosis de venlafaxina liberación prolongada de 75, 150 y 225 mg/día vs placebo, mostró que la dosis de 225 mg/día fue más eficaz que el placebo en la puntuación total en la Escala de Calificación de Hamilton para Ansiedad (HAM-A), los parámetros de ansiedad y tensión de la HAM-A y la Escala de Impresiones Globales Clínicas (CGI). Aunque también hubo evidencia de superioridad sobre el placebo para las dosis de 75 y 150 mg/día, estas dosis no fueron tan consistentemente eficaces como la dosis más alta.

Un segundo estudio a corto plazo para evaluar las dosis de 75 y 150 mg/día vs placebo mostró que dichas dosis fueron más eficaces que el placebo en algunos de estos mismos parámetros. Sin embargo, la dosis de 75 mg/día fue consistentemente más eficaz que la de 150 mg/día. Dos estudios de largo plazo (6 meses), uno con venlafaxina liberación prolongada a dosis de 37.5, 75 y 150 mg/día y el otro evaluando dosis de 75-225 mg/día, mostraron que las dosis de 75 mg o mayores fueron más eficaces que el placebo en el HAM-A-total, en los parámetros de ansiedad y tensión HAM-A y en la escala CGI, tanto después de un periodo corto (semana 8) como en un periodo largo de tratamiento (Mes 6).

6. CONTRAINDICACIONES

Venlafaxina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la venlafaxina o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

Está contraindicado el uso concomitante de venlafaxina en pacientes que toman inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). No debe iniciarse la venlafaxina por lo menos 14 días después de la discontinuación de un tratamiento con un IMAO; un intervalo menor puede justificarse en el caso de un IMAO reversible (Ver la IPPA del IMAO reversible). La venlafaxina debe suspenderse por lo menos 7 días antes de iniciar un tratamiento con cualquier IMAO (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

7. PRECAUCIONES GENERALES

Suicidio / Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

Deberán vigilarse adecuadamente y observarse de cerca todos los pacientes tratados con venlafaxina por empeoramiento clínico y tendencia al suicidio. Los pacientes, sus familias, y sus cuidadores deberán ser alertados para estar atentos ante el surgimiento de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (hiperactividad psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales de comportamiento, empeoramiento de la depresión, e ideación suicida, especialmente cuando se está iniciando la terapia o durante cualquier cambio en la dosis o régimen de dosificación. El riesgo de intento de suicidio debe ser considerado especialmente en los pacientes con depresión y deberá administrarse la menor cantidad del medicamento, consistente con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis (Ver secciones **Reacciones secundarias y adversas** y **Precauciones generales**).

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos por sí mismos son fuertes predictores de suicidio. Los análisis de fondo de los estudios a corto plazo controlados con placebo de los medicamentos antidepresivos (Inhibidores Selectivos de Recaptura de Serotonina [ISRSs] y otros) mostraron que estos medicamentos incrementan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes, y adultos jóvenes (edades 18-24 años) con depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un incremento en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparados con placebo en adultos de más de 24 años de edad; hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparado con placebo en adultos de 65 años de edad y mayores.

Agresión

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

Descontinuación del Tratamiento

Se conocen los efectos de la discontinuación del tratamiento con antidepresivos; a veces, estos efectos pueden ser prolongados y severos (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Se han observado suicidio/pensamientos suicidas y comportamientos agresivos en pacientes durante los cambios en el régimen de dosificación de venlafaxina, incluida la interrupción del tratamiento (consulte más arriba en la sección Precauciones generales - 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

interrupción del tratamiento (ver sección Posología y método de administración). En algunos pacientes, la interrupción 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 Reacciones secundarias y adversas). Ha habido informes de disfunción sexual prolongada en los cuales los síntomas han persistido a pesar de haber interrumpido el tratamiento con IRSN.

Fracturas óseas: Estudios epidemiológicos han demostrado un incremento en el riesgo de las fracturas de hueso en pacientes en tratamiento con inhibidores de recaptura de serotonina (ISRS), por sus siglas en inglés), incluyendo venlafaxina. El mecanismo que conduce a este riesgo aún no se entiende completamente.

Uso en niños y adolescentes

No se ha establecido la eficacia en pacientes con menos de 18 años de edad.

Se recomiendan mediciones regulares de peso y presión sanguínea. Se deberá considerar la discontinuación del tratamiento en niños y adolescentes que experimentaron aumentos sostenidos en la presión sanguínea. Se deberá de considerar en tratamiento a largo plazo de niños y adolescentes la medición de niveles séricos de colesterol. (Ver: **Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas**). No se ha evaluado la seguridad en niños de menos de seis años de edad.

Reacciones similares al Síndrome Neuroepiléptico Maligno

Como con otros agentes serotoninérgicos, durante el tratamiento con venlafaxina puede desarrollarse un síndrome de serotonina o reacciones del tipo de síndrome neuroléptico maligno (SNM), particularmente con el uso concomitante de otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo ISRSs, IRSNs, anfetaminas y triptanos, fentanil, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina), con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina (incluyendo inhibidores de la MAO, por ejemplo: azul de metileno), o con antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos. Los síntomas del síndrome de serotonina pueden incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial inestable, e hipertermia), alteraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náusea, vómito, y diarrea). El síndrome de serotonina en su forma más severa, puede parecerse al SNM, que incluye, hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios en el estado mental (Ver sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**).

Si el tratamiento concomitante de venlafaxina y otros agentes que puedan afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos y/o dopaminérgicos está clínicamente justificado, se recomienda cuidadoso monitoreo del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y el incremento en las dosis.

El uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (tales como complementos de triptófano) no está recomendado.

Glaucoma de ángulo cerrado

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

Sistema cardiovascular

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con antecedentes recientes de infarto al miocardio o angina inestable del corazón, por lo tanto, debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Se han reportado incrementos de la presión arterial relacionados a la dosis en algunos pacientes tratados con venlafaxina. Se han reportado en la experiencia postcomercialización casos de presión arterial elevada requiriendo de tratamiento inmediato. Se recomiendan mediciones de la presión arterial en pacientes que reciben venlafaxina. Se deberá controlar la hipertensión

preexistente antes del tratamiento con venlafaxina. Deberá tenerse precaución en pacientes que las condiciones subyacentes podrían estar comprometidas por incrementos en la presión sanguínea.

Se pueden presentar incrementos de la frecuencia cardíaca, particularmente con dosis altas. Se debe tener cuidado en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas con los incrementos de la frecuencia cardíaca.

Se han reportado casos de prolongación del intervalo QTc, Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular, y muerte súbita durante el uso postcomercialización de venlafaxina. La mayoría de los casos reportados ocurrieron en asociación con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del intervalo QTc/TdP. Por lo tanto, la venlafaxina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para la prolongación del intervalo QTc.

Convulsiones

Se pueden presentar convulsiones con la terapia de venlafaxina. Como con todos los antidepresivos, la venlafaxina debe ser administrada con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Manía/Hipomanía

Se puede presentar Manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que hayan recibido antidepresivos, incluyendo a la venlafaxina. Como con otros antidepresivos, la venlafaxina debe usarse cuidadosamente en pacientes con antecedentes o historia familiar de trastorno bipolar.

Hiponatremia

Se pueden presentar casos de hiponatremia y/o Síndrome de Secreción Inapropiada de la Hormona Antidiurética (SIHAD) con venlafaxina, generalmente en pacientes deshidratados o con volumen circulante bajo, pacientes geriátricos, pacientes que toman diuréticos, y pacientes que de otra manera tienen disminuido el volumen plasmático, podrían estar en un mayor riesgo para este evento.

Sangrado

Los medicamentos que inhiben la recaptura de serotonina pueden ocasionar anomalías en la segregación plaquetaria. Ha habido reportes de sangrado anormal con venlafaxina, que van desde sangrado de piel, de membranas mucosas y hemorragia gastrointestinal, hasta hemorragias potencialmente mortales. Como con otros ISRS, la venlafaxina debe tomarse con cautela en pacientes predispuestos al sangrado, incluidos aquellos que estén tomando anticoagulantes e inhibidores plaquetarios

Pérdida de peso

No se ha establecido la seguridad de la eficacia de la terapia de venlafaxina en combinación con medicamentos reductores de peso, incluyendo a la fentermina. No se recomienda la administración concomitante del clorhidrato de venlafaxina con medicamentos reductores de peso. El clorhidrato de venlafaxina no está indicado para pérdida de peso, ya sea sólo o en combinación con otros productos.

Colesterol sérico

Se registraron aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico en el 5.3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0.0% de los pacientes tratados durante al menos 3 meses en ensayos clínicos controlados con placebo. Se debe considerar la medición de los niveles de colesterol en suero durante el tratamiento a largo plazo.

Abuso y dependencia

Los estudios clínicos no mostraron evidencia de comportamiento de búsqueda de fármaco, desarrollo de tolerancia, o de aumentos de la dosis a través del tiempo.

Estudios in vitro revelaron que la venlafaxina no tiene virtualmente ninguna afinidad por los receptores opiáceos, benzodiazepínicos, de fenciclidina (PCP), o de ácido N-metil- D-aspartico (NMDA). La venlafaxina no tiene actividad estimulante significativa del SNC en roedores. En estudios de discriminación en primates, la venlafaxina no demostró capacidad alguna para ser

objeto de abuso como estimulante o depresor. En estudios de autoadministración, los monos Rhesus han mostrado auto-administración intravenosamente de venlafaxina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y uso de maquinaria

Venlafaxina no afecta el funcionamiento psicomotor, cognitivo o de conducta compleja en voluntarios sanos. Sin embargo, como con cualquier medicamento psicoactivo, puede deteriorarse el razonamiento, pensamiento y capacidades motoras, por lo que se debe advertir a los pacientes acerca de su facultad para manejar u operar maquinaria peligrosa.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se ha establecido la seguridad de la venlafaxina en mujeres embarazadas. La venlafaxina debe ser solo administrada a mujeres embarazadas si los beneficios esperados sobrepasan los riesgos posibles. Si se utiliza la venlafaxina hasta el nacimiento o hasta poco tiempo antes del nacimiento, se deben tener en cuenta los efectos de la discontinuación en el recién nacido. Algunos neonatos expuestos a la venlafaxina tardíamente en el tercer trimestre han desarrollado complicaciones requiriendo alimentación por sonda, de soporte respiratorio u hospitalización prolongada. Tales complicaciones pueden emerger inmediatamente después del parto.

Cuando la venlafaxina se administró oralmente a ratas preñadas durante la gestación y la lactancia, hubo una disminución en el peso de las crías, un incremento en las crías nacidas muertas, y un incremento en las muertes de las crías durante los primeros cinco días de la lactancia, cuando la dosis inició durante el embarazo y continuó hasta el destete. La causa de estas muertes es desconocida. Estos efectos ocurrieron a 10 veces (en base a mg/kg) o 2.5 veces (en base a mg/m²) la dosis humana diaria de 375 mg de venlafaxina. La dosis sin efecto para la mortalidad de la cría de rata fue de 1.4 veces la dosis humana en una base de mg/kg o 0.25 veces la dosis humana en una base de mg/m².

Un estudio longitudinal prospectivo de 201 mujeres con antecedentes de depresión mayor que eran eutímicas al inicio del embarazo, mostró que las mujeres que discontinuaron la medicación antidepresiva durante el embarazo tenían más probabilidades de experimentar una recaída de depresión mayor que las mujeres que continuaron con la medicación antidepresiva.

La exposición a los IRSN desde mediados hasta los últimos meses de embarazo pueden aumentar el riesgo de preeclampsia, y la exposición a los IRSN cerca del parto pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto.

La venlafaxina y la ODV son excretadas en la leche humana; por lo que se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o discontinuar el medicamento.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La siguiente tabla enumera reacciones adversas al medicamento (RAMs) dentro de la clasificación por órganos y sistemas (SOC) por orden decreciente de gravedad médica.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos hematológicos y del Sistema linfático	Agranulocitosis*, Anemia aplásica*, Pancitopenia*, Neutropenia*, Trombocitopenia*
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica*
Trastornos endócrinos	Secreción inapropiada de la hormona antidiurética*, aumento de prolactina en sangre*
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hiponatremia*, Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Delirio*, Estado de confusión*, Manía, Hipomanía, Despersonalización*, Alucinación, Insomnio, Sueños anormales, Nerviosismo, Disminución de la libido, Agitación*, Anorgasmia, Orgasmo anormal, Bruxismo*, Apatía

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Síndrome neuroléptico maligno*, Síndrome de la serotonina*, Acatisia*, Síncope, Convulsión, Dolor de cabeza*, Mareos, Sedación, Temblor, Parestesia, Disgeusia, Mioclonos, Trastorno del equilibrio*, Coordinación anormal*, Discinesia*, Distonía*, Discinesia tardía*
Trastornos oculares	Glaucoma de ángulo cerrado*, Deficiencia visual, Trastorno de acomodación, Midriasis
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus*
Trastornos cardíacos	Miocardopatía por estrés (miocardopatía de Takotsubo)*, torsade de Pointes*, Taquicardia ventricular*, fibrilación ventricular, Electrocardiograma QT prolongado*, Taquicardia, Palpitaciones*
Trastornos vasculares	Hipertensión, Hipotensión ortostática, Hipotensión*, Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea*, Enfermedad pulmonar intersticial, Eosinofilia pulmonar*, Bostezo
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal*, Pancreatitis*, Diarrea*, Vómito, Náusea, Boca seca, Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis*, Prueba de función hepática anormal*
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson*, Necrosis epidérmica tóxica*, Angioedema*, Eritema multiforme*, Erupción, Hiperhidrosis*, Prurito*, Sudores nocturnos*, Urticaria*, Alopecia*, Equimosis, Fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Rabdomiólisis*, Hipertonía
Trastornos renales y urinarios	Dificultad urinaria, Retención urinaria, Incontinencia urinaria*, Polaquiuria*
Trastorno del Sistema reproductor y de la mama	Trastorno de la eyaculación, Disfunción eréctil, Metrorragia*, Menorragia*,
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, Astenia, Escalofríos*, Hemorragia de las mucosas*
Investigación	Sangrado prolongado*, Disminución de peso, Aumento de peso, Aumento de colesterol en sangre*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Fractura ósea

*RAMs identificadas posterior a la comercialización

Efectos de la Interrupción del Tratamiento

Se han reportado los siguientes síntomas con la suspensión abrupta, reducción de dosis, disminución del tratamiento: hipomanía, ansiedad, agitación, nerviosismo, confusión, insomnio u otras alteraciones de sueño, fatiga, somnolencia, parestesia, mareo, convulsión, vértigo, cefalea, síntomas parecidos a la gripe, tinnitus, deterioro de la coordinación y equilibrio, temblor, sudoración, sequedad de boca, anorexia, diarrea, náusea, vómito, deterioro visual e hipertensión. En estudios de premercadeo la mayoría de las reacciones de discontinuación fueron leves y se resolvieron sin tratamiento (ver secciones Dosis y vía de administración y Precauciones generales). Si bien por lo general estos eventos son autolimitantes, ha habido informes de síntomas serios debido a la interrupción del tratamiento; a veces, estos efectos pueden ser prolongados y severos.

Pacientes pediátricos

En general, el perfil de reacciones adversas de venlafaxina (en estudios clínicos controlados con placebo) en niños y adolescentes (edades 6 a 17) fue similar al visto en adultos. Como con los adultos, se observó apetito disminuido, pérdida de peso, aumento en la presión sanguínea, y aumento en el colesterol sérico (Ver sección Precauciones generales).

La reacción adversa, ideación suicida se observó en estudios clínicos pediátricos. También hubo reportes de incremento de hostilidad y, especialmente en el trastorno depresivo mayor, autoagresión.

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

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Inhibidores de la monoamino oxidasa

Se han reportado reacciones adversas graves en pacientes que han descontinuado recientemente un IMAO e iniciado con venlafaxina, o que hayan recientemente descontinuado una terapia de venlafaxina antes de iniciar con un IMAO. Estas reacciones han incluido temblor, mioclono, diaforesis, náusea, vómito, rubor, mareo, hipertermia con características parecidas al SNM, convulsiones y muerte.

Medicamentos con actividad sobre SNC

El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otros medicamentos con actividad sobre el SNC no se ha evaluado sistemáticamente. Consecuentemente, se recomienda precaución cuando la venlafaxina es administrada en combinación con otros medicamentos con actividad sobre el SNC.

Síndrome de serotonina

Como con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de serotonina, una condición que potencialmente afecta la vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que podrían afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico incluyendo triptanos, ISRSs, y otros ISRSNs, anfetaminas, litio, sibutramina, fentanil y sus medicamentos análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina, o Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], con medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina tales como IMAOs; incluyendo linezolid (un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo) y azul de metileno o con precursores de serotonina (tales como los suplementos de triptófano). (Ver sección Contraindicaciones y Precauciones generales)

Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de venlafaxina con un SSRI, un SNRI, o un receptor agonista 5-hidroxitriptamina (triptán), se recomienda una observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los incrementos de dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (tales como suplementos de triptófano) (ver sección Precauciones generales)

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación del intervalo QTc o de arritmias ventriculares (p. ej. TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc (p. ej. ciertos antipsicóticos y antibióticos) (ver sección Precauciones generales).

Indinavir

Un estudio farmacocinético con indinavir mostró una disminución de 28% en el área bajo la curva de concentración sobre tiempo (ABC) y una disminución del 36% en C_{máx} para indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de venlafaxina y ODV. No se conoce el significado clínico de ésta interacción.

Etanol

La venlafaxina ha demostrado no incrementar el deterioro de las facultades mentales y motoras provocadas por el etanol. Sin embargo, como con todos los medicamentos que actúan sobre el SNC, se debe aconsejar a los pacientes que eviten el consumo de alcohol mientras toman venlafaxina.

Haloperidol

Un estudio farmacocinético con haloperidol demostró una disminución de 42% en la depuración total de Haloperidol, un aumento del 70% del ABC y un aumento del 88% en la C_{máx}, pero ningún cambio en su vida media de eliminación. Esto debe tomarse a consideración en pacientes tratados concomitantemente con haloperidol y venlafaxina.

Cimetidina

En estado estable la cimetidina demostró inhibir el metabolismo de primer paso de la venlafaxina. Sin embargo, la cimetidina no tiene un efecto aparente sobre la farmacocinética de la ODV. Se espera que la actividad farmacológica en general de la venlafaxina más la ODV se incremente solo

ligeramente en la mayoría de los pacientes. En pacientes de edad avanzada y en pacientes con disfunción hepática, ésta interacción puede ser más pronunciada.

Imipramina

La venlafaxina no afectó la farmacocinética de la imipramina y de la 2-hidroxi imipramina. Sin embargo, el ABC, la $C_{máx}$ y la C_{min} de la desipramina aumentaron cerca de 35% en presencia de venlafaxina. Hubo un incremento de 2.5 a 4.5 del ABC con la 2-hidroxi desipramina. La imipramina no afectó la farmacocinética de la venlafaxina y la ODV. Esto debe tenerse en consideración en pacientes tratados con Imipramina y venlafaxina concomitantemente. El significado clínico de los niveles elevados de la 2-hidroxi desipramina es desconocido.

Ketoconazol

Un estudio farmacocinético con ketoconazol en metabolizadores amplios (MA) o deficientes (MD) de CYP2D6 resultaron en concentraciones plasmáticas elevadas de ambos venlafaxina y ODV en los sujetos luego de la administración del ketoconazol. La $C_{máx}$ de venlafaxina incrementó un 26% en los pacientes MA y 48% en los pacientes (MD). Los valores de $C_{máx}$ para la ODV incrementaron un 14% y 29% en los pacientes MA y MD respectivamente. El ABC de venlafaxina incrementó un 21% en los pacientes MA y 70% en los pacientes MD. Los valores del ABC para ODV incrementan un 23% y 33% en los pacientes MA y MD, respectivamente (Ver adelante Potencial de otros medicamentos para afectar la venlafaxina).

Metoprolol

La administración concomitante a voluntarios sanos de venlafaxina (50 mg cada 8 horas por 5 días) y metoprolol (100 mg cada 24 horas por 5 días) en un estudio de interacción farmacocinética para ambos medicamentos resultó en un incremento de las concentraciones plasmáticas del metoprolol de aproximadamente un 30-40% sin alterar las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hidroximetoprolol. La venlafaxina parece reducir la presión sanguínea disminuyendo el efecto del metoprolol en este estudio de voluntarios sanos. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocida. El metoprolol no altera el perfil farmacocinético de la venlafaxina o su metabolito activo, ODV. Deberá tenerse precaución en la administración concomitante con venlafaxina y metoprolol.

Risperidona

La venlafaxina aumentó el ABC de la risperidona en un 32% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la actividad total (risperidona más 9-hidroxisperidona). No se conoce el significado clínico de ésta interacción.

Diazepam

El diazepam no pareció afectar la farmacocinética de la venlafaxina y de la ODV. La venlafaxina tampoco tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética y farmacodinamia del diazepam o de su metabolito activo, el desmetildiazepam.

Litio

La farmacocinética en estado estable de la venlafaxina y ODV no se afecta con la coadministración del litio. La venlafaxina tampoco tuvo efecto sobre la farmacocinética del litio (véase también medicamentos con actividad sobre SNC).

Medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas

La venlafaxina no presenta una unión importante a las proteínas plasmáticas (unión 27%), por lo que la administración de venlafaxina a un paciente que tome otro medicamento que se una extensamente a las proteínas plasmáticas no debe provocar un incremento en la concentración libre del mismo.

Medicamentos Metabolizados por las Isoenzimas del Citocromo P450.

Los estudios indican que la venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de la CYP2D6. La venlafaxina no inhibe *in vitro* al CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C9. Esto se confirmó por estudios *in vivo* con los siguientes medicamentos: alprazolam (CYP3A4), cafeína (CYP1A2), carbamazepina (CYP3A4) y diazepam (CYP3A4 y CYP2C19) y tolbutamida (CYP2C9).

Potencial de otros medicamentos para afectar la venlafaxina

Las vías metabólicas para la venlafaxina incluyen CYP2D6 y CYP3A4. La venlafaxina se metaboliza primariamente a su metabolito activo, ODV, por la enzima citocromo P450, CYP2D6. CYP3A4 es una vía relativamente menor de CYP2D6 en el metabolismo de la venlafaxina.

Inhibidores CYP2D6.

El uso concomitante de los inhibidores CYP2D6 y la venlafaxina podría interferir en el metabolismo de la venlafaxina a ODV, dando por resultado un incremento en las concentraciones plasmáticas de venlafaxina y una disminución en las concentraciones de ODV. Como la venlafaxina y la ODV son ambos farmacológicamente activos, no se requiere un ajuste de la dosis cuando la venlafaxina es administrada concomitantemente con un inhibidor CYP2D6.

Inhibidores CYP3A4

El uso concomitante de los inhibidores CYP3A4 y la venlafaxina podrían incrementar los niveles de venlafaxina y ODV (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combina venlafaxina con un inhibidor CYP3A4.

Inhibidores CYP2D6 y CYP3A4:

El uso concomitante de venlafaxina con un tratamiento(s) medicamentoso que potencialmente inhiba ambos la CYP2D6 y CYP3A4, las enzimas metabolizantes primarias de venlafaxina, no se ha estudiado. Sin embargo, este uso concomitante se esperaría que incrementara las concentraciones plasmáticas de venlafaxina. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combina venlafaxina con cualquier agente(s) que producen una inhibición simultánea de estos dos sistemas enzimáticos.

Terapia electroconvulsiva

No hay datos clínicos que establezcan los beneficios de una terapia electroconvulsiva combinada con tratamiento con venlafaxina.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Interacciones entre el medicamento y las pruebas de laboratorio

Se han reportado falsos-positivos en las pruebas urinarias de detección por inmunoensayo para la fenciclidina (PCP, por sus siglas en inglés) y anfetaminas en pacientes en tratamiento con venlafaxina. Esto se debe a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Los resultados falsos-positivos pueden esperarse por varios días después de la interrupción al tratamiento con venlafaxina. Las pruebas comprobatorias, como la cromatografía de gas/espectrometría de masas, distinguirán la venlafaxina del PCP y las anfetaminas.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Carcinogénesis

Se administró venlafaxina por vía oral forzada a ratones por un período de 18 meses en dosis hasta de 120 mg/kg/día, que fue 1.7 veces la máxima recomendada para humanos (mg/m²). También se administró a ratas por vía oral forzada durante un período de 24 meses a dosis hasta de 120 mg/kg/día y se observó que la concentración plasmática de venlafaxina fue 6 veces (en ratas hembra) y una vez (en ratas machos) mayor que las concentraciones plasmáticas en pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada en humanos. Los niveles plasmáticos de la ODV fueron menores en ratas que en los pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada en humanos. No se observó incremento de tumores en ratas y ratones sometidos a tratamiento con venlafaxina.

Mutagénesis

La venlafaxina y la ODV, no fueron mutagénicas en el ensayo de mutación inversa de AMES en las bacterias de *Salmonella* o en el ensayo de mutación génica adelantada en células de mamífero correspondientes a ovario/hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa HGPRT) de hámster chino. La venlafaxina tampoco fue mutagénica o clastogénica en el ensayo de transformación *in vitro* de las células de ratón BALB/c-3T3, en el ensayo de intercambio de cromátides hermanas en células ováricas cultivadas de hámsters chinos o en el ensayo de aberración cromosómica *in vivo* en médula ósea de rata. La ODV no fue clastogénica en el ensayo de aberración cromosómica *in vitro*

de células ováricas de hámster chino, o en el ensayo de aberración cromosómica *in vivo* en la médula ósea de rata.

Deterioro de la fertilidad

Los estudios de reproducción y fertilidad en ratas no mostraron efecto en la fertilidad de hembras o machos a dosis orales de hasta 8 veces la dosis máxima diaria recomendada en una base de mg/kg, o de hasta 2, en una base de mg / m².

Se observó fertilidad reducida en un estudio en el cual se expusieron ambas ratas macho y hembra a un metabolito mayor de la venlafaxina (ODV). Esta exposición a ODV fue de aproximadamente 2 a 3 veces la dosis humana de 225 mg/día. La relevancia en humanos de este hallazgo es desconocida.

Teratogenicidad

Venlafaxina no causó malformaciones en la descendencia de ratas o conejos que recibieron hasta 11 veces (ratas) ó 12 veces (conejo) la dosis humana de 375 mg/día de venlafaxina en mg/kg, o 2.5 veces (rata) y 4 veces (conejo) la dosis en humanos de 375 mg/día de venlafaxina en mg/m².

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral

Se recomienda que venlafaxina liberación prolongada sea tomada en una sola dosis con los alimentos ya sea en la mañana o en la noche y aproximadamente a la misma hora cada día. Cada cápsula debe ser deglutida entera con líquido y no se debe partir, triturar, masticar o disolver, de ser necesario puede administrarse abriendo cuidadosamente la cápsula y vertiendo el contenido de la misma en una cucharada de puré de manzana, Esta mezcla fármaco/comida debe ingerirse inmediatamente sin masticar y se debe de tomar un vaso de agua para asegurar la ingestión de la dosis completa.

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 podrían beneficiarse con aumentos de la dosis en incrementos de dosis de hasta 75 mg/día a un máximo de 225 mg/día. Los incrementos de las dosis de venlafaxina liberación prolongada pueden ser hechos a intervalos de 2 semanas o más, pero a no menos de 4 días.

Los pacientes tratados con tabletas de liberación inmediata de venlafaxina pueden ser cambiados a cápsula de liberación prolongada de venlafaxina a la dosis diaria equivalente más cercana. Por ejemplo, las tabletas de liberación inmediata de 37.5 mg dos veces al día pueden ser cambiadas a cápsulas de liberación prolongada de 75 mg una vez al día. Pueden ser necesarios ajustes individuales de la dosis

Trastorno depresivo mayor

La dosis de inicio recomendada de venlafaxina liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día, pueden beneficiarse con incrementos de dosis hasta un máximo de 225 mg/día.

Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis de inicio recomendada de cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administradas una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75mg/día podrían beneficiarse de incrementos de dosis a un máximo de 225 mg/día.

Trastorno de Ansiedad Social

La dosis recomendada de cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administradas una vez al día. No hay evidencia de que dosis mayores confieran un beneficio adicional.

Trastorno de pánico

Se recomienda una dosis de 37.5 mg/día de cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada durante 7 días. La dosis deberá ser incrementada a 75 mg/día. Los pacientes que no responden a la dosis de 75mg/día podrían beneficiarse de incrementos de dosis a un máximo de 225 mg/día.

Descontinuación de la venlafaxina

Cuando se está discontinuado la terapia con venlafaxina se recomienda la disminución progresiva gradual de la dosis (Ver Precauciones generales y Reacciones secundarias y adversas). En los estudios clínicos con cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada, la disminución progresiva fue alcanzada reduciendo la dosis diaria por 75 mg a intervalos de una semana. Sin embargo, el periodo de tiempo requerido para la disminución y la cantidad de dosis a reducir podrían depender de la dosis, duración de la terapia, y el paciente individual. En algunos pacientes, es posible que la interrupción del tratamiento deba realizarse muy gradualmente en periodos de meses o más prolongados.

Pacientes con deterioro renal

La dosis total diaria de venlafaxina podrá reducirse en un 25-50% en pacientes con deterioro renal con un índice de filtración glomerular (TFG) de 10-70 mL/min.

La dosis total diaria de venlafaxina podrá reducirse en un 50% en pacientes en hemodiálisis.

La individualización de la dosis podría ser deseable, por la variabilidad individual en la depuración en estos pacientes

Pacientes con deterioro hepático

La dosis total de venlafaxina podrá reducirse en un 50% en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. Reducciones mayores a 50% pueden ser apropiadas para algunos pacientes.

La individualización de la dosis podría ser deseable, por la variabilidad individual en la depuración en estos pacientes

Uso en niños y adolescentes

Hay experiencia insuficiente con el uso de venlafaxina en pacientes menores de 18 años (Ver sección Precauciones generales y Reacciones secundarias y adversas).

Pacientes geriátricos

No se recomienda un ajuste de dosis para los pacientes ancianos con base solamente en la edad.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Se registraron sobredosis de venlafaxina en la etapa de postcomercialización, predominantemente en combinación con alcohol y/o otros fármacos. Los eventos más comúnmente reportados en la sobredosificación incluyen la taquicardia, cambios en el nivel de conciencia (en un rango de somnolencia a coma), midriasis, convulsión, y vómito. Otros eventos reportados incluyen cambios electrocardiográficos (por ejemplo: prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo y muerte.

Los estudios retrospectivos publicados reportaron que la sobredosis de venlafaxina podría estar asociada con un incremento en el riesgo de consecuencias fatales comparados con los observados con productos antidepresivos SSRI, pero menor que los antidepresivos tricíclicos. Los estudios epidemiológicos han mostrado que los pacientes tratados con venlafaxina tienen una mayor carga de factores de riesgo suicida que los pacientes tratados con ISRS. La cuantía a la cual el hallazgo de un riesgo incrementado de consecuencias fatales puede ser atribuido a la toxicidad de venlafaxina en sobredosis versus a algunas características de los pacientes tratados con venlafaxina no es clara. Las prescripciones para venlafaxina deberán indicar pequeñas cantidades de medicamento consistente con un buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

Tratamiento recomendado

Se recomiendan medidas generales de apoyo y sintomáticas, se debe monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales.

No se recomienda la inducción de émesis cuando hay riesgo de aspiración.

El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza poco después de la ingestión o en pacientes sintomáticos.

La administración de carbón activado puede limitar la absorción del fármaco.

No se considera un beneficio forzar la diuresis, diálisis, hemoperfusión, y transfusión sanguínea.

No se conocen antídotos específicos para la venlafaxina.

15. PRESENTACIONES

Caja con 10 ó 20 cápsulas de 37.5 mg en envase de burbuja.

Caja de cartón con 20 cápsulas con 75 mg en envase de burbuja.

Caja de cartón con 10 cápsulas con 150 mg en envase de burbuja.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se use en el embarazo, lactancia, ni en menores de 18 años.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 266M98 SSA IV.

®Marca Registrada

Clave de IPP: 203300415J0047

Fecha de aprobación: 14 de julio de 2021

Para control Interno de Pfizer

Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	
PCO que revisó:	Ana Lucia Salazar Duarte
Fecha de revisión:	03/MAR/20
Médico que revisó:	Dra. Georgina Chi Lem
Fecha de revisión:	27/02/20
Referencia:	CDS 34
Motivo y descripción del cambio:	Actualización en los rubros eliminación de la posología de tabletas de liberación inmediata del rubro 13. Dosis y Vía de Administración

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Efexor XR®
Venlafaxina
Cápsula
37.5 mg, 75 mg y 150 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Efexor® XR

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Venlafaxina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsula de liberación prolongada

Cada cápsula contiene:

<i>Clorhidrato de venlafaxina equivalente a de venlafaxina</i>	<i>37.5 mg</i>	<i>75 mg</i>	<i>150 mg</i>
Excipiente c.b.p	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento para la depresión, incluyendo depresión con ansiedad asociada.

Prevención de la recaída de un episodio de depresión o para la prevención de la recurrencia de nuevos episodios depresivos.

Tratamiento de la ansiedad (Trastorno de la Ansiedad Generalizada), incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Trastorno de Ansiedad Social (Fobia Social)

Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social, también conocida como Fobia Social, como se define en el DSM-IV (300.23), incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Tratamiento de Trastorno de pánico, incluyendo tratamiento a largo plazo.

5. CONTRAINDICACIONES

Venlafaxina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la venlafaxina o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

Está contraindicado el uso concomitante de venlafaxina en pacientes que toman inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). No debe iniciarse la venlafaxina por lo menos 14 días después de la discontinuación de un tratamiento con un IMAO; un intervalo menor puede justificarse en el caso de un IMAO reversible (Ver la IPPA del IMAO reversible). La venlafaxina debe suspenderse por lo menos 7 días antes de iniciar un tratamiento con cualquier IMAO (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

6. PRECAUCIONES GENERALES

Suicidio / Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

Deberán vigilarse adecuadamente y observarse de cerca todos los pacientes tratados con venlafaxina por empeoramiento clínico y tendencia al suicidio. Los pacientes, sus familias, y sus cuidadores deberán ser alertados para estar atentos ante el surgimiento de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (hiperactividad psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales de comportamiento, empeoramiento de la depresión, e ideación suicida, especialmente cuando se está iniciando la terapia o durante cualquier cambio en la dosis o régimen de dosificación. El riesgo de intento de suicidio debe ser considerado especialmente en los pacientes con depresión y deberá administrarse la menor cantidad del medicamento, consistente con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis (Ver secciones **Reacciones secundarias y adversas** y **Precauciones generales**).

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos por sí mismos son fuertes predictores de suicidio. Los análisis de fondo de los estudios a corto plazo controlados con placebo de los medicamentos antidepresivos (Inhibidores Selectivos de Recaptura de Serotonina [ISRSs] y otros) mostraron que estos medicamentos incrementan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes, y adultos jóvenes (edades 18-24 años) con depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un incremento en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparados con placebo en adultos de más de 24 años de edad; hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparado con placebo en adultos de 65 años de edad y mayores.

Agresión

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

Descontinuación del Tratamiento

Se conocen los efectos de la descontinuación del tratamiento con antidepresivos; a veces, estos efectos pueden ser prolongados y severos (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Se han observado suicidio/pensamientos suicidas y comportamientos agresivos en pacientes durante los cambios en el régimen de dosificación de venlafaxina, incluida la interrupción del tratamiento (consulte más arriba en la sección Precauciones generales - 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 interrupción del tratamiento (ver sección Posología y método de administración). En algunos pacientes, la interrupción 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 Reacciones secundarias y adversas). Ha habido informes de disfunción sexual prolongada en los cuales los síntomas han persistido a pesar de haber interrumpido el tratamiento con IRSN.

Fracturas óseas: Estudios epidemiológicos han demostrado un incremento en el riesgo de las fracturas de hueso en pacientes en tratamiento con inhibidores de recaptura de serotonina (ISRS), por sus siglas en inglés), incluyendo venlafaxina. El mecanismo que conduce a este riesgo aún no se entiende completamente.

Uso en niños y adolescentes

No se ha establecido la eficacia en pacientes con menos de 18 años de edad.

Se recomiendan mediciones regulares de peso y presión sanguínea. Se deberá considerar la descontinuación del tratamiento en niños y adolescentes que experimentaron aumentos sostenidos en la presión sanguínea. Se deberá de considerar en tratamiento a largo plazo de niños y adolescentes la medición de niveles séricos de colesterol. (Ver: **Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas**). No se ha evaluado la seguridad en niños de menos de seis años de edad.

Reacciones similares al Síndrome Neuroepiléptico Maligno

Como con otros agentes serotoninérgicos, durante el tratamiento con venlafaxina puede desarrollarse un síndrome de serotonina o reacciones del tipo de síndrome neuroléptico maligno (SNM), particularmente con el uso concomitante de otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo IRSs, IRSNs, anfetaminas y triptanos, fentanil, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina), con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina (incluyendo inhibidores de la MAO, por ejemplo: azul de metileno), o con antipsicóticos u otros antagonistas dopamínicos. Los síntomas del síndrome de serotonina pueden incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial inestable, e hipertermia), alteraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náusea, vómito, y diarrea). El síndrome de serotonina en su forma más severa, puede parecerse al SNM, que incluye, hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios en el estado mental (Ver sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**).

Si el tratamiento concomitante de venlafaxina y otros agentes que puedan afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos y/o dopaminérgicos está clínicamente justificado, se recomienda cuidadoso monitoreo del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y el incremento en las dosis.

El uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (tales como complementos de triptófano) no está recomendado.

Glaucoma de ángulo cerrado

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

Sistema cardiovascular

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con antecedentes recientes de infarto al miocardio o angina inestable del corazón, por lo tanto, debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Se han reportado incrementos de la presión arterial relacionados a la dosis en algunos pacientes tratados con venlafaxina. Se han reportado en la experiencia postcomercialización casos de presión arterial elevada requiriendo de tratamiento inmediato. Se recomiendan mediciones de la presión arterial en pacientes que reciben venlafaxina. Se deberá controlar la hipertensión preexistente antes del tratamiento con venlafaxina. Deberá tenerse precaución en pacientes que las condiciones subyacentes podrían estar comprometidas por incrementos en la presión sanguínea.

Se pueden presentar incrementos de la frecuencia cardiaca, particularmente con dosis altas. Se debe tener cuidado en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas con los incrementos de la frecuencia cardiaca.

Se han reportado casos de prolongación del intervalo QTc, Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular, y muerte súbita durante el uso postcomercialización de venlafaxina. La mayoría de los casos reportados ocurrieron en asociación con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del intervalo QTc/TdP. Por lo tanto, la venlafaxina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para la prolongación del intervalo QTc.

Convulsiones

Se pueden presentar convulsiones con la terapia de venlafaxina. Como con todos los antidepresivos, la venlafaxina debe ser administrada con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Manía/Hipomanía

Se puede presentar Manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que hayan recibido antidepresivos, incluyendo a la venlafaxina. Como con otros antidepresivos, la venlafaxina debe usarse cuidadosamente en pacientes con antecedentes o historia familiar de trastorno bipolar.

Hiponatremia

Se pueden presentar casos de hiponatremia y/o Síndrome de Secreción Inapropiada de la Hormona Antidiurética (SIHAD) con venlafaxina, generalmente en pacientes deshidratados o con volumen circulante bajo, pacientes geriátricos, pacientes que toman diuréticos, y pacientes que de otra manera tienen disminuido el volumen plasmático, podrían estar en un mayor riesgo para este evento.

Sangrado

Los medicamentos que inhiben la recaptura de serotonina pueden ocasionar anomalías en la segregación plaquetaria. Ha habido reportes de sangrado anormal con venlafaxina, que van desde sangrado de piel, de membranas mucosas y hemorragia gastrointestinal, hasta hemorragias potencialmente mortales. Como con otros ISRS, la venlafaxina debe tomarse con cautela en pacientes predispuestos al sangrado, incluidos aquellos que estén tomando anticoagulantes e inhibidores plaquetarios

Pérdida de peso

No se ha establecido la seguridad de la eficacia de la terapia de venlafaxina en combinación con medicamentos reductores de peso, incluyendo a la fentermina. No se recomienda la administración concomitante del clorhidrato de venlafaxina con medicamentos reductores de peso. El clorhidrato de venlafaxina no está indicado para pérdida de peso, ya sea sólo o en combinación con otros productos.

Colesterol sérico

Se registraron aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico en el 5.3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0.0% de los pacientes tratados durante al menos 3 meses en ensayos clínicos controlados con placebo. Se debe considerar la medición de los niveles de colesterol en suero durante el tratamiento a largo plazo.

Abuso y dependencia

Los estudios clínicos no mostraron evidencia de comportamiento de búsqueda de fármaco, desarrollo de tolerancia, o de aumentos de la dosis a través del tiempo.

Estudios in vitro revelaron que la venlafaxina no tiene virtualmente ninguna afinidad por los receptores opiáceos, benzodiazepínicos, de fenciclidina (PCP), o de ácido N-metil- D-aspartico (NMDA). La venlafaxina no tiene actividad estimulante significativa del SNC en roedores. En estudios de discriminación en primates, la venlafaxina no demostró capacidad alguna para ser objeto de abuso como estimulante o depresor. En estudios de autoadministración, los monos Rhesus han mostrado auto-administración intravenosamente de venlafaxina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y uso de maquinaria

Venlafaxina no afecta el funcionamiento psicomotor, cognitivo o de conducta compleja en voluntarios sanos. Sin embargo, como con cualquier medicamento psicoactivo, puede deteriorarse el razonamiento, pensamiento y capacidades motoras, por lo que se debe advertir a los pacientes acerca de su facultad para manejar u operar maquinaria peligrosa.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se ha establecido la seguridad de la venlafaxina en mujeres embarazadas. La venlafaxina debe ser solo administrada a mujeres embarazadas si los beneficios esperados sobrepasan los riesgos posibles. Si se utiliza la venlafaxina hasta el nacimiento o hasta poco tiempo antes del nacimiento, se deben tener en cuenta los efectos de la discontinuación en el recién nacido. Algunos neonatos expuestos a la venlafaxina tardíamente en el tercer trimestre han desarrollado complicaciones requiriendo alimentación por sonda, de soporte respiratorio u hospitalización prolongada. Tales complicaciones pueden emerger inmediatamente después del parto.

Cuando la venlafaxina se administró oralmente a ratas preñadas durante la gestación y la lactancia, hubo una disminución en el peso de las crías, un incremento en las crías nacidas muertas, y un incremento en las muertes de las crías durante los primeros cinco días de la lactancia, cuando la dosis inició durante el embarazo y continuó hasta el destete. La causa de estas muertes es desconocida. Estos efectos ocurrieron a 10 veces (en base a mg/kg) o 2.5 veces (en base a mg/m²)

la dosis humana diaria de 375 mg de venlafaxina. La dosis sin efecto para la mortalidad de la cría de rata fue de 1.4 veces la dosis humana en una base de mg/kg o 0.25 veces la dosis humana en una base de mg/m².

Un estudio longitudinal prospectivo de 201 mujeres con antecedentes de depresión mayor que eran eutímicas al inicio del embarazo, mostró que las mujeres que descontinuaron la medicación antidepresiva durante el embarazo tenían más probabilidades de experimentar una recaída de depresión mayor que las mujeres que continuaron con la medicación antidepresiva.

La exposición a los IRSN desde mediados hasta los últimos meses de embarazo pueden aumentar el riesgo de preeclampsia, y la exposición a los IRSN cerca del parto pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto.

La venlafaxina y la ODV son excretadas en la leche humana; por lo que se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o descontinuar el medicamento.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La siguiente tabla enumera reacciones adversas al medicamento (RAMs) dentro de la clasificación por órganos y sistemas (SOC) por orden decreciente de gravedad médica.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos hematológicos y del Sistema linfático	Agranulocitosis*, Anemia aplásica*, Pancitopenia*, Neutropenia*, Trombocitopenia*
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica*
Trastornos endócrinos	Secreción inapropiada de la hormona antidiurética*, aumento de prolactina en sangre*
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hiponatremia*, Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Delirio*, Estado de confusión*, Manía, Hipomanía, Despersonalización*, Alucinación, Insomnio, Sueños anormales, Nerviosismo, Disminución de la libido, Agitación*, Anorgasmia, Orgasmo anormal, Bruxismo*, Apatía
Trastornos del sistema nervioso	Síndrome neuroléptico maligno*, Síndrome de la serotonina*, Acatisia*, Síncope, Convulsión, Dolor de cabeza*, Mareos, Sedación, Temblor, Parestesia, Disgeusia, Mioclono, Trastorno del equilibrio*, Coordinación anormal*, Discinesia*, Disonía*, Discinesia tardía*
Trastornos oculares	Glaucoma de ángulo cerrado*, Deficiencia visual, Trastorno de acomodación, Midriasis
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus*
Trastornos cardíacos	Miocardopatía por estrés (miocardopatía de Takotsubo)*, torsade de Pointes*, Taquicardia ventricular*, fibrilación ventricular, Electrocardiograma QT prolongado*, Taquicardia, Palpitaciones*
Trastornos vasculares	Hipertensión, Hipotensión ortostática, Hipotensión*, Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea*, Enfermedad pulmonar intersticial, Eosinofilia pulmonar*, Bostezo
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal*, Pancreatitis*, Diarrea*, Vómito, Náusea, Boca seca, Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis*, Prueba de función hepática anormal*
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson*, Necrosis epidérmica tóxica*, Angioedema*, Eritema multiforme*, Erupción, Hiperhidrosis*, Prurito*, Sudores nocturnos*, Urticaria*, Alopecia*, Equimosis, Fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Rabdomiólisis*, Hipertonía
Trastornos renales y urinarios	Dificultad urinaria, Retención urinaria, Incontinencia urinaria*, Polaquiuria*
Trastorno del Sistema reproductor y de la mama	Trastorno de la eyaculación, Disfunción eréctil, Metrorragia*, Menorragia*,
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, Astenia, Escalofríos*, Hemorragia de las mucosas*

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Investigación	Sangrado prolongado*, Disminución de peso, Aumento de peso, Aumento de colesterol en sangre*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Fractura ósea

*RAMs identificadas posterior a la comercialización

Efectos de la Interrupción del Tratamiento

Se han reportado los siguientes síntomas con la suspensión abrupta, reducción de dosis, disminución del tratamiento: hipomanía, ansiedad, agitación, nerviosismo, confusión, insomnio u otras alteraciones de sueño, fatiga, somnolencia, parestesia, mareo, convulsión, vértigo, cefalea, síntomas parecidos a la gripe, tinnitus, deterioro de la coordinación y equilibrio, temblor, sudoración, sequedad de boca, anorexia, diarrea, náusea, vómito, deterioro visual e hipertensión. En estudios de premercadeo la mayoría de las reacciones de discontinuación fueron leves y se resolvieron sin tratamiento (ver secciones Dosis y vía de administración y Precauciones generales). Si bien por lo general estos eventos son autolimitantes, ha habido informes de síntomas serios debido a la interrupción del tratamiento; a veces, estos efectos pueden ser prolongados y severos.

Pacientes pediátricos

En general, el perfil de reacciones adversas de venlafaxina (en estudios clínicos controlados con placebo) en niños y adolescentes (edades 6 a 17) fue similar al visto en adultos. Como con los adultos, se observó apetito disminuido, pérdida de peso, aumento en la presión sanguínea, y aumento en el colesterol sérico (Ver sección Precauciones generales).

La reacción adversa, ideación suicida se observó en estudios clínicos pediátricos. También hubo reportes de incremento de hostilidad y, especialmente en el trastorno depresivo mayor, autoagresión.

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

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Inhibidores de la monoamino oxidasa

Se han reportado reacciones adversas graves en pacientes que han descontinuado recientemente un IMAO e iniciado con venlafaxina, o que hayan recientemente descontinuado una terapia de venlafaxina antes de iniciar con un IMAO. Estas reacciones han incluido temblor, mioclono, diaforesis, náusea, vómito, rubor, mareo, hipertermia con características parecidas al SNM, convulsiones y muerte.

Medicamentos con actividad sobre SNC

El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otros medicamentos con actividad sobre el SNC no se ha evaluado sistemáticamente. Consecuentemente, se recomienda precaución cuando la venlafaxina es administrada en combinación con otros medicamentos con actividad sobre el SNC.

Síndrome de serotonina

Como con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de serotonina, una condición que potencialmente afecta la vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que podrían afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico incluyendo triptanos, ISRSs, y otros ISRSNs, anfetaminas, litio, sibutramina, fentanil y sus medicamentos análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina, o Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], con medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina tales como IMAOs; incluyendo linezolid (un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo) y azul de metileno o con precursores de serotonina (tales como los suplementos de triptófano). (Ver sección Contraindicaciones y Precauciones generales)

Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de venlafaxina con un SSRI, un SNRI, o un receptor agonista 5-hidroxitriptamina (triptán), se recomienda una observación cuidadosa del

paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los incrementos de dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (tales como suplementos de triptófano) (ver sección Precauciones generales)

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación del intervalo QTc o de arritmias ventriculares (p. ej. TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc (p. ej. ciertos antipsicóticos y antibióticos) (ver sección Precauciones generales).

Indinavir

Un estudio farmacocinético con indinavir mostró una disminución de 28% en el área bajo la curva de concentración sobre tiempo (ABC) y una disminución del 36% en $C_{m\acute{a}x}$ para indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de venlafaxina y ODV. No se conoce el significado clínico de ésta interacción.

Etanol

La venlafaxina ha demostrado no incrementar el deterioro de las facultades mentales y motoras provocadas por el etanol. Sin embargo, como con todos los medicamentos que actúan sobre el SNC, se debe aconsejar a los pacientes que eviten el consumo de alcohol mientras toman venlafaxina.

Haloperidol

Un estudio farmacocinético con haloperidol demostró una disminución de 42% en la depuración total de Haloperidol, un aumento del 70% del ABC y un aumento del 88% en la $C_{m\acute{a}x}$, pero ningún cambio en su vida media de eliminación. Esto debe tomarse a consideración en pacientes tratados concomitantemente con haloperidol y venlafaxina.

Cimetidina

En estado estable la cimetidina demostró inhibir el metabolismo de primer paso de la venlafaxina. Sin embargo, la cimetidina no tiene un efecto aparente sobre la farmacocinética de la ODV. Se espera que la actividad farmacológica en general de la venlafaxina más la ODV se incremente solo ligeramente en la mayoría de los pacientes. En pacientes de edad avanzada y en pacientes con disfunción hepática, ésta interacción puede ser más pronunciada.

Imipramina

La venlafaxina no afectó la farmacocinética de la imipramina y de la 2-hidroxi imipramina. Sin embargo, el ABC, la $C_{m\acute{a}x}$ y la C_{min} de la desipramina aumentaron cerca de 35% en presencia de venlafaxina. Hubo un incremento de 2.5 a 4.5 del ABC con la 2-hidroxi desipramina. La imipramina no afectó la farmacocinética de la venlafaxina y la ODV. Esto debe tenerse en consideración en pacientes tratados con Imipramina y venlafaxina concomitantemente. El significado clínico de los niveles elevados de la 2-hidroxi desipramina es desconocido.

Ketoconazol

Un estudio farmacocinético con ketoconazol en metabolizadores amplios (MA) o deficientes (MD) de CYP2D6 resultaron en concentraciones plasmáticas elevadas de ambos venlafaxina y ODV en los sujetos luego de la administración del ketoconazol. La $C_{m\acute{a}x}$ de venlafaxina incrementó un 26% en los pacientes MA y 48% en los pacientes (MD). Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ para la ODV incrementaron un 14% y 29% en los pacientes MA y MD respectivamente. El ABC de venlafaxina incrementó un 21% en los pacientes MA y 70% en los pacientes MD. Los valores del ABC para ODV incrementan un 23% y 33% en los pacientes MA y MD, respectivamente (Ver adelante Potencial de otros medicamentos para afectar la venlafaxina).

Metoprolol

La administración concomitante a voluntarios sanos de venlafaxina (50 mg cada 8 horas por 5 días) y metoprolol (100 mg cada 24 horas por 5 días) en un estudio de interacción farmacocinética para ambos medicamentos resultó en un incremento de las concentraciones plasmáticas del metoprolol de aproximadamente un 30-40% sin alterar las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hidroximetoprolol. La venlafaxina parece reducir la presión sanguínea disminuyendo el efecto del metoprolol en este estudio de voluntarios sanos. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocida. El metoprolol no altera el perfil farmacocinético de la venlafaxina o su metabolito

activo, ODV. Deberá tenerse precaución en la administración concomitante con venlafaxina y metoprolol.

Risperidona

La venlafaxina aumentó el ABC de la risperidona en un 32% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la actividad total (risperidona más 9-hidroxirisperidona). No se conoce el significado clínico de ésta interacción.

Diazepam

El diazepam no pareció afectar la farmacocinética de la venlafaxina y de la ODV. La venlafaxina tampoco tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética y farmacodinamia del diazepam o de su metabolito activo, el desmetildiazepam.

Litio

La farmacocinética en estado estable de la venlafaxina y ODV no se afecta con la coadministración del litio. La venlafaxina tampoco tuvo efecto sobre la farmacocinética del litio (véase también medicamentos con actividad sobre SNC).

Medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas

La venlafaxina no presenta una unión importante a las proteínas plasmáticas (unión 27%), por lo que la administración de venlafaxina a un paciente que tome otro medicamento que se una extensamente a las proteínas plasmáticas no debe provocar un incremento en la concentración libre del mismo.

Medicamentos Metabolizados por las Isoenzimas del Citocromo P450.

Los estudios indican que la venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de la CYP2D6. La venlafaxina no inhibe *in vitro* al CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C9. Esto se confirmó por estudios *in vivo* con los siguientes medicamentos: alprazolam (CYP3A4), cafeína (CYP1A2), carbamazepina (CYP3A4) y diazepam (CYP3A4 y CYP2C19) y tolbutamida (CYP2C9).

Potencial de otros medicamentos para afectar la venlafaxina

Las vías metabólicas para la venlafaxina incluyen CYP2D6 y CYP3A4. La venlafaxina se metaboliza primariamente a su metabolito activo, ODV, por la enzima citocromo P450, CYP2D6. CYP3A4 es una vía relativamente menor de CYP2D6 en el metabolismo de la venlafaxina.

Inhibidores CYP2D6.

El uso concomitante de los inhibidores CYP2D6 y la venlafaxina podría interferir en el metabolismo de la venlafaxina a ODV, dando por resultado un incremento en las concentraciones plasmáticas de venlafaxina y una disminución en las concentraciones de ODV. Como la venlafaxina y la ODV son ambos farmacológicamente activos, no se requiere un ajuste de la dosis cuando la venlafaxina es administrada concomitantemente con un inhibidor CYP2D6.

Inhibidores CYP3A4

El uso concomitante de los inhibidores CYP3A4 y la venlafaxina podrían incrementar los niveles de venlafaxina y ODV (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combina venlafaxina con un inhibidor CYP3A4.

Inhibidores CYP2D6 y CYP3A4:

El uso concomitante de venlafaxina con un tratamiento(s) medicamentoso que potencialmente inhiba ambos la CYP2D6 y CYP3A4, las enzimas metabolizantes primarias de venlafaxina, no se ha estudiado. Sin embargo, este uso concomitante se esperaría que incrementara las concentraciones plasmáticas de venlafaxina. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combina venlafaxina con cualquier agente(s) que producen una inhibición simultánea de estos dos sistemas enzimáticos.

Terapia electroconvulsiva

No hay datos clínicos que establezcan los beneficios de una terapia electroconvulsiva combinada con tratamiento con venlafaxina.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Carcinogénesis

Se administró venlafaxina por vía oral forzada a ratones por un período de 18 meses en dosis hasta de 120 mg/kg/día, que fue 1.7 veces la máxima recomendada para humanos (mg/m²). También se administró a ratas por vía oral forzada durante un período de 24 meses a dosis hasta de 120 mg/kg/día y se observó que la concentración plasmática de venlafaxina fue 6 veces (en ratas hembra) y una vez (en ratas machos) mayor que las concentraciones plasmáticas en pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada en humanos. Los niveles plasmáticos de la ODV fueron menores en ratas que en los pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada en humanos. No se observó incremento de tumores en ratas y ratones sometidos a tratamiento con venlafaxina.

Mutagénesis

La venlafaxina y la ODV, no fueron mutagénicas en el ensayo de mutación inversa de AMES en las bacterias de *Salmonella* o en el ensayo de mutación génica adelantada en células de mamífero correspondientes a ovario/hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa HGPRT) de hámster chino. La venlafaxina tampoco fue mutagénica o clastogénica en el ensayo de transformación *in vitro* de las células de ratón BALB/c-3T3, en el ensayo de intercambio de cromátides hermanas en células ováricas cultivadas de hámsters chinos o en el ensayo de aberración cromosómica *in vivo* en médula ósea de rata. La ODV no fue clastogénica en el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* de células ováricas de hámster chino, o en el ensayo de aberración cromosómica *in vivo* en la médula ósea de rata.

Deterioro de la fertilidad

Los estudios de reproducción y fertilidad en ratas no mostraron efecto en la fertilidad de hembras o machos a dosis orales de hasta 8 veces la dosis máxima diaria recomendada en una base de mg/kg, o de hasta 2, en una base de mg / m².

Se observó fertilidad reducida en un estudio en el cual se expusieron ambas ratas macho y hembra a un metabolito mayor de la venlafaxina (ODV). Esta exposición a ODV fue de aproximadamente 2 a 3 veces la dosis humana de 225 mg/día. La relevancia en humanos de este hallazgo es desconocida.

Teratogenicidad

Venlafaxina no causó malformaciones en la descendencia de ratas o conejos que recibieron hasta 11 veces (ratas) ó 12 veces (conejo) la dosis humana de 375 mg/día de venlafaxina en mg/kg, o 2.5 veces (rata) y 4 veces (conejo) la dosis en humanos de 375 mg/día de venlafaxina en mg/m².

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral

Se recomienda que venlafaxina liberación prolongada sea tomada en una sola dosis con los alimentos ya sea en la mañana o en la noche y aproximadamente a la misma hora cada día. Cada cápsula debe ser deglutida entera con líquido y no se debe partir, triturar, masticar o disolver, de ser necesario puede administrarse abriendo cuidadosamente la cápsula y vertiendo el contenido de la misma en una cucharada de puré de manzana, Esta mezcla fármaco/comida debe ingerirse inmediatamente sin masticar y se debe de tomar un vaso de agua para asegurar la ingestión de la dosis completa.

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 podrían beneficiarse con aumentos de la dosis en incrementos de dosis de hasta 75 mg/día a un máximo de 225 mg/día. Los incrementos de las dosis de venlafaxina liberación prolongada pueden ser hechos a intervalos de 2 semanas o más, pero a no menos de 4 días.

Los pacientes tratados con tabletas de liberación inmediata de venlafaxina pueden ser cambiados a cápsula de liberación prolongada de venlafaxina a la dosis diaria equivalente más cercana. Por ejemplo, las tabletas de liberación inmediata de 37.5 mg dos veces al día pueden ser cambiadas

a cápsulas de liberación prolongada de 75 mg una vez al día. Pueden ser necesarios ajustes individuales de la dosis

Trastorno depresivo mayor

La dosis de inicio recomendada de venlafaxina liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día, pueden beneficiarse con incrementos de dosis hasta un máximo de 225 mg/día.

Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis de inicio recomendada de cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administradas una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75mg/día podrían beneficiarse de incrementos de dosis a un máximo de 225 mg/día.

Trastorno de Ansiedad Social

La dosis recomendada de cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administradas una vez al día. No hay evidencia de que dosis mayores confieran un beneficio adicional.

Trastorno de pánico

Se recomienda una dosis de 37.5 mg/día de cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada durante 7 días. La dosis deberá ser incrementada a 75 mg/día. Los pacientes que no responden a la dosis de 75mg/día podrían beneficiarse de incrementos de dosis a un máximo de 225 mg/día.

Descontinuación de la venlafaxina

Cuando se está discontinuado la terapia con venlafaxina se recomienda la disminución progresiva gradual de la dosis (Ver Precauciones generales y Reacciones secundarias y adversas). En los estudios clínicos con cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada, la disminución progresiva fue alcanzada reduciendo la dosis diaria por 75 mg a intervalos de una semana. Sin embargo, el periodo de tiempo requerido para la disminución y la cantidad de dosis a reducir podrían depender de la dosis, duración de la terapia, y el paciente individual. En algunos pacientes, es posible que la interrupción del tratamiento deba realizarse muy gradualmente en periodos de meses o más prolongados.

Pacientes con deterioro renal

La dosis total diaria de venlafaxina podrá reducirse en un 25-50% en pacientes con deterioro renal con un índice de filtración glomerular (TFG) de 10-70 mL/min.

La dosis total diaria de venlafaxina podrá reducirse en un 50% en pacientes en hemodiálisis.

La individualización de la dosis podría ser deseable, por la variabilidad individual en la depuración en estos pacientes

Pacientes con deterioro hepático

La dosis total de venlafaxina podrá reducirse en un 50% en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. Reducciones mayores a 50% pueden ser apropiadas para algunos pacientes.

La individualización de la dosis podría ser deseable, por la variabilidad individual en la depuración en estos pacientes

Uso en niños y adolescentes

Hay experiencia insuficiente con el uso de venlafaxina en pacientes menores de 18 años (Ver sección Precauciones generales y Reacciones secundarias y adversas).

Pacientes geriátricos

No se recomienda un ajuste de dosis para los pacientes ancianos con base solamente en la edad.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Se registraron sobredosis de venlafaxina en la etapa de postcomercialización, predominantemente en combinación con alcohol y/o otros fármacos. Los eventos más comúnmente reportados en la sobredosificación incluyen la taquicardia, cambios en el nivel de conciencia (en un rango de

somnolencia a coma), midriasis, convulsión, y vómito. Otros eventos reportados incluyen cambios electrocardiográficos (por ejemplo: prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo y muerte.

Los estudios retrospectivos publicados reportaron que la sobredosis de venlafaxina podría estar asociada con un incremento en el riesgo de consecuencias fatales comparados con los observados con productos antidepresivos SSRI, pero menor que los antidepresivos tricíclicos. Los estudios epidemiológicos han mostrado que los pacientes tratados con venlafaxina tienen una mayor carga de factores de riesgo suicida que los pacientes tratados con ISRS. La cuantía a la cual el hallazgo de un riesgo incrementado de consecuencias fatales puede ser atribuido a la toxicidad de venlafaxina en sobredosis versus a algunas características de los pacientes tratados con venlafaxina no es clara. Las prescripciones para venlafaxina deberán indicar pequeñas cantidades de medicamento consistente con un buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

Tratamiento recomendado

Se recomiendan medidas generales de apoyo y sintomáticas, se debe monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales.

No se recomienda la inducción de émesis cuando hay riesgo de aspiración.

El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza poco después de la ingestión o en pacientes sintomáticos.

La administración de carbón activado puede limitar la absorción del fármaco.

No se considera un beneficio forzar la diuresis, diálisis, hemoperfusión, y transfusión sanguínea.

No se conocen antídotos específicos para la venlafaxina.

13. PRESENTACIONES

Caja con 10 ó 20 cápsulas de 37.5 mg en envase de burbuja.

Caja de cartón con 20 cápsulas con 75 mg en envase de burbuja.

Caja de cartón con 10 cápsulas con 150 mg en envase de burbuja.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se use en el embarazo, lactancia, ni en menores de 18 años.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 266M98 SSA IV.

®Marca Registrada

Clave de IPP: 203300415J0047

Fecha de aprobación: 14 de julio de 2021

Para control Interno de Pfizer

Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	
PCO que revisó:	Ana Lucia Salazar Duarte
Fecha de revisión:	03/MAR/20
Médico que revisó:	Dra. Georgina Chi Lem
Fecha de revisión:	27/02/20
Referencia:	CDS 34
Motivo y descripción del cambio:	Actualización en los rubros eliminación de la posología de tabletas de liberación inmediata del rubro 13. Dosis y Vía de Administración