

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venlafaxina Bluefish 75 mg, cápsula de liberación prolongada EFG
Venlafaxina Bluefish 150 mg, cápsula de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene: Clorhidrato de venlafaxina, equivalente a 75 mg de venlafaxina.

Cada cápsula contiene: Clorhidrato de venlafaxina, equivalente a 150 mg de venlafaxina.

Excipientes con efecto conocido: cada cápsula de 150 mg contiene 0,198 mg de rojo allura (E-129) y 0,396 mg de rojo anaranjado (E-110).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula de liberación prolongada.

75 mg: cápsulas de gelatina dura de cuerpo y tapa melocotón opaco / melocotón opaco, tamaño “1”, con bandas circulares gruesa y delgada en el cuerpo rojas, y bandas circulares rojas gruesa y delgada en la cubierta. Cada cápsula contiene 6 mini comprimidos de 12.5 mg cada uno, de color blanco a blanco opaco, redondos, biconvexos recubiertos con película.

150 mg: cápsulas de gelatina dura de cuerpo y tapa naranja oscuro / naranja oscuro opaco, tamaño “0”, con bandas circulares gruesa y delgada en el cuerpo blancas, y bandas blancas circulares gruesa y delgada en la cubierta. Cada cápsula contiene 12 mini comprimidos de 12.5 mg cada uno, de color blanco a blanco opaco, redondos, biconvexos recubiertos con película.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los episodios depresivos mayores.
Prevención de la recurrencia de episodios depresivos mayores
Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada
Tratamiento del trastorno de ansiedad social
Tratamiento del trastorno del pánico, con o sin agorafobia

4.2 Posología y forma de administración

Episodios depresivos mayores

La dosis inicial diaria recomendada de venlafaxina es de 75 mg. Los pacientes que no respondan a la dosis inicial diaria de 75 mg pueden beneficiarse de aumentos de la dosis, hasta un máximo de 375 mg diarios. Los aumentos de la dosis pueden hacerse a intervalos de 2 semanas o más. Si está clínicamente indicado debido a la severidad de los síntomas, se puede aumentar la dosis a intervalos más frecuentes, pero no menores de 4 días.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, el aumento de la misma debe realizarse únicamente después de una evaluación clínica (ver sección 4.4). Se debe mantener la menor dosis efectiva.

Se debe tratar a los pacientes durante el tiempo adecuado, usualmente durante varios meses o más. Cada caso debe reevaluarse individual y regularmente. Tratamientos de más larga duración pueden ser apropiados en la prevención de episodios depresivos mayores (EDM) En la mayoría de los casos, la dosis recomendada para la prevención de recaídas de EDM es la misma que la dosis utilizada durante el episodio actual.

Debe continuarse con medicamentos antidepresivos durante al menos seis meses después de la remisión.

Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG)

La dosis inicial de venlafaxina de liberación prolongada que se recomienda es de 75 mg una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg al día podrían beneficiarse de incrementos de la dosis, hasta un máximo de 225 mg al día. El incremento de la dosis puede ser en intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, el incremento de la misma debe realizarse únicamente después de una evaluación clínica (ver sección 4.4). Se debe mantener la menor dosis efectiva. Se debe tratar a los pacientes durante un período apropiado de tiempo, usualmente durante varios meses o más. Cada caso debe reevaluarse individual y regularmente.

Trastorno de Ansiedad Social

La dosis inicial diaria recomendada de venlafaxina es de 75 mg. No hay evidencia de que dosis más altas sean más beneficiosas.

Sin embargo, algunos pacientes que no respondan a la dosis inicial diaria de 75 mg, pueden beneficiarse de aumentos de la dosis hasta un máximo de 225 mg diario. Los aumentos de la dosis pueden hacerse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, el aumento de la misma debe realizarse únicamente después de una evaluación clínica (ver sección 4.4). Se debe mantener la menor dosis efectiva.

Se debe tratar a los pacientes durante el tiempo adecuado, normalmente durante varios meses o más. Cada caso debe reevaluarse individual y regularmente.

Trastorno del Pánico

Se recomienda tomar una dosis de 37.5 mg al día de venlafaxina de liberación prolongada por 7 días. Después la dosis debería aumentarse a 75 mg al día. Los pacientes que no responden a la dosis de 75 mg al día podrían beneficiarse de incrementos de la dosis, hasta un máximo de 225 mg al día. El incremento de la dosis puede ser en intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, el incremento de la misma debe realizarse únicamente después de una evaluación clínica (ver sección 4.4). Se debe mantener la menor dosis efectiva.

Se debe tratar a los pacientes durante un período de tiempo apropiado, usualmente durante varios meses o más. Cada caso debe evaluarse individual y regularmente.

Grupos especiales de población

Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario hacer ajustes específicos de la dosis de venlafaxina basándose únicamente en la edad del paciente. Sin embargo, deberá administrarse con precaución en el tratamiento de los pacientes de edad avanzada (p. ej. debido a la posibilidad de insuficiencia renal, potencial de cambios en la sensibilidad y afinidad a los neurotransmisores debido al envejecimiento). Se debe emplear siempre la menor dosis efectiva y los pacientes deben ser supervisados cuidadosamente si necesitan un aumento de la dosis.

Niños y adolescentes menores de 18 años

No se recomienda venlafaxina para niños o adolescentes.

Estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no han demostrado eficacia y no respaldan el uso de venlafaxina en estos pacientes (ver sección 4.4 y 4.8).

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, en general debe considerarse una reducción de la dosis del 50%. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, puede ser deseable la individualización de la dosificación.

Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución y debe considerarse una reducción de la dosis en más del 50%. Debe compararse el posible beneficio con el riesgo en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Aunque no es necesario un cambio en la dosificación para los pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) de entre 30 – 70 ml/minuto, se aconseja precaución. La dosis diaria total de Venlafaxina debe reducirse en un 50% en pacientes en hemodiálisis y para los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min). Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, sería deseable una individualización de la dosificación.

Síndrome de abstinencia tras la interrupción del tratamiento

Debe evitarse la suspensión brusca del tratamiento. Cuando se suspende el tratamiento con venlafaxina, la dosis debe reducirse paulatinamente durante un periodo de, al menos, una o dos semanas, con objeto de disminuir el riesgo de que aparezcan reacciones de retirada (ver sección 4.4 y 4.8). En el caso de que aparezcan síntomas que el paciente no pueda tolerar después de una disminución de dosis o durante la retirada del tratamiento, debe valorarse la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis de forma más gradual.

Forma de Administración

Administración oral.

Venlafaxina debe administrarse con las comidas con un poco de líquido, aproximadamente a la misma hora cada día. La cápsula debe ingerirse entera. No dividir, aplastar, masticar o disolver la cápsula en agua.

Los pacientes con tratamiento con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiarse a cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada con la dosis equivalente diaria más próxima. Por ejemplo, venlafaxina de liberación inmediata de 37.5 mg dos veces al día equivale a tomar una cápsula de venlafaxina de liberación prolongada de 75 mg una vez al día. Podría ser necesario individualizar el ajuste de la dosis.

Las cápsulas de Venlafaxina Bluefish contienen esferas que liberan lentamente la sustancia activa en el tracto digestivo. La porción insoluble de estas esferas se elimina y podría observarse en las heces.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la venlafaxina o a alguno de los excipientes.
- El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa irreversibles (IMAOs) está contraindicado debido al riesgo del síndrome serotoninérgico con síntomas tales como agitación, temblor e hipertermia. Se debe esperar por lo menos 14 días tras finalizar el tratamiento con IMAOs irreversibles antes de tomar venlafaxina. Después de interrumpir un tratamiento con venlafaxina se debe respetar un período mínimo de 7 días antes de iniciar un tratamiento con un IMAO (ver sección 4.4 y 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento de la situación clínica

La depresión se asocia a un incremento en el riesgo de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio (acontecimientos asociados al suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una mejoría significativa. Dado que dicha mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados hasta que se produzca una mejoría. La experiencia clínica ha demostrado que es habitual que el riesgo de suicidio aumente durante la fase inicial de la recuperación.

La Venlafaxina también se prescribe en otros trastornos psiquiátricos que, en ocasiones, pueden acompañar un aumento en el riesgo de eventos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos pueden ser comórbidos con el trastorno depresivo mayor. En estos pacientes, deben tomarse las mismas precauciones que las descritas para los pacientes con depresión mayor al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos. Los pacientes con antecedentes de episodios asociados al suicidio, o los que antes de iniciar el tratamiento ya presentaban un grado importante de ideas de suicidio, tienen un riesgo más elevado de pensamientos suicidas o ideas de suicidio, y deberían someterse a un seguimiento detallado durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida en pacientes menores de 25 años tratados con antidepresivos en comparación con pacientes tratados con placebo.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes, y en particular a aquellos de alto riesgo, durante el tratamiento y especialmente en la fase inicial del tratamiento y cuando haya un cambio en la dosificación.

Debe advertirse a los pacientes (y a los cuidadores) sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento de la situación clínica, comportamiento o pensamiento suicida y cambios anormales en el comportamiento y buscar inmediatamente ayuda médica si apareciera cualquiera de estos síntomas.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

No debería utilizarse venlafaxina en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En los estudios clínicos se observaron con más frecuencia conductas suicidas (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (principalmente agresividad, conducta de oposición e ira) en los niños y adolescentes tratados con antidepresivos que en los tratados con placebo. Si, no obstante, se decide llevar a cabo el tratamiento a causa de una necesidad clínica, se debe realizar un seguimiento detallado del paciente para

detectar la aparición de síntomas de tendencia al suicidio. Además, no se dispone de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes lo que se refiere al crecimiento, el desarrollo madurativo, cognitivo y conductual.

Síndrome Serotoninérgico

Tal como ocurre con otros agentes serotoninérgicos, el Síndrome Serotoninérgico, una condición potencialmente mortal, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante con otros agentes, tales como los IMAO, que pueden afectar a los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos (ver sección 4.3 y 4.5). Los síntomas del Síndrome Serotoninérgico son cambios de estado mental (p. ej. agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (p. ej. taquicardia, presión sanguínea inestable, hipertermia), aberraciones neuromusculares (p. ej. hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej. náusea, vómitos, diarrea).

Glaucoma de ángulo estrecho

Dado que venlafaxina puede producir midriasis, se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo cerrado

Tensión arterial

Se han notificado aumento de la tensión arterial relacionada con la dosis de venlafaxina. Durante el período de postcomercialización, se han comunicado casos de tensión arterial gravemente elevada que han requerido tratamiento inmediato. Todos los pacientes deben ser cuidadosamente supervisados para cualquier aumento de la tensión arterial, y la hipertensión preexistente debe controlarse la hipertensión preexistente antes del tratamiento. Se recomienda controlar periódicamente la presión arterial, después de iniciar el tratamiento y después de los incrementos de dosis. Se debe tener precaución con los pacientes cuyas enfermedades concomitantes puedan verse afectadas por aumentos en la tensión arterial, p. ej., aquellos con la función cardíaca alterada.

Frecuencia cardíaca

Puede aumentar la frecuencia cardíaca, especialmente cuando se administra a dosis elevadas. Se deberá tener precaución en aquellos pacientes cuyas condiciones pueden verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca.

Cardiopatías y riesgo de arritmia

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

Después de la comercialización se han notificado arritmias cardíacas fatales con el uso de venlafaxina, especialmente en sobredosis. Se debe considerar el balance riesgo-beneficio antes de prescribir venlafaxina a pacientes con alto riesgo de arritmias cardíacas graves.

Convulsiones

Pueden aparecer convulsiones en el tratamiento con venlafaxina. Al igual que todos los antidepresivos, venlafaxina deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones, y los pacientes afectados deberían ser supervisados cuidadosamente. Se debería interrumpir el tratamiento en cualquier paciente que presente convulsiones.

Hiponatremia

Podrían ocurrir casos de hiponatremia y/o Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) con venlafaxina. Esto se ha notificado con mayor frecuencia en pacientes depleción de volumen o deshidratados. Los ancianos y pacientes en tratamiento con diuréticos y con depleción de volumen podrían tener un mayor riesgo de sufrirlas.

Hemorragias anormales

Los fármacos que inhiben la recaptación de serotonina pueden dar lugar a anomalías de la agregación plaquetaria. El riesgo de sangrado de la piel y las mucosas, incluyendo hemorragia gastrointestinal, puede ser mayor en los pacientes que toman venlafaxina. Al igual que ocurre con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, asimismo deberá tenerse especial precaución con los pacientes que presenten trastornos hemorrágicos o predisposición a los mismos, incluyendo los pacientes que estén recibiendo anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.

Colesterol sérico

Durante los ensayos clínicos controlados con placebo, se observó un aumento de las concentraciones de colesterol sérico en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina durante un periodo de 3 meses, frente a un 0% en los pacientes tratados con placebo. Se recomienda el examen de las concentraciones de colesterol sérico durante el tratamiento a largo plazo con venlafaxina.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

No se dispone de estudios sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con venlafaxina cuando se usa conjuntamente con fármacos para reducir peso incluido la fentermina. No se recomienda el uso concomitante de la venlafaxina con agentes farmacológicos para reducir peso. Venlafaxina no está indicada como agente adelgazante ni en monoterapia ni en combinación con otros productos.

Manía/hipomanía

Se ha detectado manía/hipomanía en un pequeño número de pacientes con inestabilidad emocional en tratamiento con antidepresivos, entre otros la venlafaxina. Como con otros antidepresivos, venlafaxina debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes o historial familiar de trastorno bipolar.

Agresividad

Puede producirse agresividad en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto se ha notificado con el inicio, los cambios de la dosis y la interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros antidepresivos, debe usarse venlafaxina con precaución en pacientes con historia de agresión.

Interrupción del tratamiento

Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, particularmente si la interrupción es repentina (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos, se produjeron acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento (durante la disminución progresiva de la dosis y tras la disminución progresiva de la dosis) en aproximadamente el 35% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaban placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de diversos factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y cefalea son las reacciones notificadas más comúnmente. Generalmente, estos síntomas son de leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad grave. Normalmente se producen en los primeros días de interrupción del tratamiento, pero ha habido casos muy poco frecuentes de tales síntomas en pacientes a los que se les ha olvidado inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en el plazo de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2 – 3 meses o más). Por tanto, se aconseja que se disminuya gradualmente la dosis de Venlafaxina cuando se interrumpa el tratamiento a lo largo de un periodo de varias semanas o meses, según las necesidades del paciente (ver sección 4.2).

Acatisia / agitación psicomotriz

El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una agitación subjetivamente molesta o desagradable y la necesidad de moverse acompañada con frecuencia por una incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto es más probable que se produzca en el plazo de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Sequedad bucal

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

Venlafaxina Bluefish 150 mg:

Este medicamento puede causar reacciones alérgicas porque contiene rojo anaranjado (E-110) y rojo allura (E-129).

Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs)

IMAOs irreversibles no selectivos

Venlafaxina no debería utilizarse simultáneamente con IMAOs no selectivos. Se debe respetar un período mínimo de 14 días a partir de la interrupción del tratamiento con IMAO no selectivos antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Cuando se cambie de un tratamiento con Venlafaxina a uno con IMAO debe respetarse una pausa de 7 días. (ver sección 4.3 y 4.4).

Inhibidor MAO-A reversible, selectivo (moclobemida)

Debido al riesgo del síndrome serotoninérgico, no se recomienda la combinación de venlafaxina con un IMAO selectivo como moclobemida. Tras el tratamiento con un Inhibidor MAO reversible, se debería esperar un período de abstinencia de al menos de 14 días antes del inicio del tratamiento con venlafaxina. Se recomienda interrumpir el tratamiento con venlafaxina al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO (ver sección 4.4).

IMAO reversible, no selectivo (linezolida)

El antibiótico linezolida es un débil IMAO reversible y no selectivo y no debería ser administrado a pacientes tratados con venlafaxina (ver sección 4.4).

Se han notificado reacciones adversas severas en pacientes que han interrumpido recientemente el tratamiento con IMAO e iniciado con venlafaxina, o que recientemente han interrumpido la terapia con venlafaxina antes de iniciar con un IMAO. Estas reacciones incluyen: temblores, mioclonías, diaforesis, náusea, vómitos, enrojecimiento de la piel, mareos e hipertermia con características que semejan el síndrome neuroléptico maligno, convulsiones, y muerte.

Síndrome Serotoninérgico

Al igual que otros agentes serotoninérgicos, el síndrome serotoninérgico puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otras sustancias que puedan afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico (incluyendo triptanos, ISRSs, IRSNs, litio, sibutramina, tramadol o Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), con medicamentos que deterioran el metabolismo de la serotonina (incluyendo IMAOs), o con precursores de serotonina (como los suplementos de triptofano).

Si el tratamiento concomitante de venlafaxina con un ISRS, un IRSN o un agonista de los receptores de serotonina (triptano) están clínicamente indicados, se recomienda observar cuidadosamente al paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los incrementos de la dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptofano) (ver sección 4.4).

Sustancias activas en el SNC

No se ha evaluado sistemáticamente el riesgo en utilizar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas en el SNC. En consecuencia, se recomienda precaución al tomar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas en el SNC.

Alcohol

Se ha demostrado que venlafaxina no aumenta el impedimento mental ni las habilidades motoras a causa del alcohol. Al igual que con todos los fármacos que actúan sobre el SNC, se deberá advertir al paciente que evite el consumo de alcohol durante el tratamiento.

Efectos de otros medicamentos al tomar venlafaxina

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

Un estudio farmacocinético realizado con ketoconazol con metabolizadores rápidos (MR) y metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 dio como resultado un aumento de la ABC de venlafaxina (70% y 21% en sujetos (ML) y (MR) del CYP2D6, respectivamente) y de O-desmetilvenlafaxina (33% y 23% en sujetos ML y MR del CYP2D6, respectivamente) a los que se les administró seguidamente Ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 (p. ej. atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina puede aumentar los niveles de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por lo tanto, se recomienda precaución si la terapia de un paciente incluye un inhibidor del CYP3A4 y venlafaxina concomitantemente.

Efectos de venlafaxina al tomar otros medicamentos

Litio

Existe un riesgo de sufrir el Síndrome Serotoninérgico con el uso concomitante de venlafaxina y litio (ver Síndrome Serotoninérgico).

Diazepam

Venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y farmacodinámica de diazepam y sus metabolitos activos, desmetildiazepam. Diazepam no parece afectar la farmacocinética tanto de Venlafaxina como de O-desmetilvenlafaxina. No se sabe si existe una interacción entre la farmacocinética y/o la farmacodinámica con otras benzodiazepinas.

Imipramina

Venlafaxina no afecta la farmacocinética ni de imipramina y ni de 2-OH-imipramina. Se observó un incremento dosis dependiente en la ABC de 2-OH-desipramina, de 2.5 a 4.5-veces al administrar venlafaxina de 75 a 150 mg diariamente. Imipramina no afectó la farmacocinética ni de venlafaxina ni de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Se recomienda precaución en la co-administración de venlafaxina e imipramina.

Haloperidol

Un estudio farmacocinético con haloperidol demostró un descenso del 42% en el aclaramiento total oral, un aumento del 70% en el ABC, un aumento del 88% de la $C_{máx}$, pero no mostró ningún cambio en la semivida de haloperidol. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes tratados con haloperidol y venlafaxina concomitantemente. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

Risperidona

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

Metoprolol

La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol llevada a cabo en un estudio de interacción farmacocinética de ambas moléculas en voluntarios sanos dio lugar a un incremento de, aproximadamente, un 30%-40% de las concentraciones plasmáticas de metoprolol sin que se alterasen las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hidroximetoprolol. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. El metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de la Venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Se recomienda precaución en la co-administración de venlafaxina y metoprolol.

Indinavir

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

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS/ISRN), pueden producirse síntomas de retirada en recién nacidos si se usa venlafaxina hasta o poco antes del parto. Algunos recién nacidos expuestos a venlafaxina a finales del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requieren alimentación mediante sonda nasogástrica, ayuda respiratoria u hospitalización prolongada. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente tras el parto.

Pueden observarse los siguientes síntomas en los recién nacidos si la madre ha usado un ISRS/ISRN al final del embarazo; irritabilidad, temblores, hipotonía, llantos persistentes y dificultad para la succión o para dormir. Estos síntomas pueden deberse o bien a efectos serotoninérgicos o a síntomas de exposición. En la

mayoría de los casos, estas complicaciones se observan inmediatamente o en el plazo de 24 horas tras el parto.

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS durante el embarazo, particularmente al final puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en neonatos (HPPN). Pese a no haber estudios de la asociación de HPPN con el tratamiento con Venlafaxina, este riesgo potencial no puede ser excluido teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (aumento de los niveles de serotonina).

Lactancia

Venlafaxina y su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina, se excretan en la leche materna. No puede excluirse un riesgo para el lactante. Por tanto, debe tomarse una decisión sobre si continuar / interrumpir la lactancia o continuar / interrumpir el tratamiento con Venlafaxina Bluefish teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Venlafaxina Bluefish para la mujer.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Los fármacos psicoactivos pueden alterar la capacidad de juicio, pensamiento o las habilidades motoras, por lo que los pacientes deben tener precaución al manejar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, debiendo ser advertidos de tal circunstancia.

4.8 Reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentes ($>1/10$) notificados en estudios clínicos fueron náusea, boca seca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudoración nocturna).

Los efectos adversos se enumeran a continuación por sistemas orgánicos y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes $\geq 1/10$; Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$); Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $<1/1000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocido
Trastornos de la sangre y sistema linfático			Equimosis, Hemorragia gastrointestinal		Hemorragia en la piel o en las mucosas, Duración prolongada de la hemorragia, Trombocitopenia, Discrasias sanguíneas (incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia y pancitopenia)
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de fotosensibilidad		Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia, Pérdida del peso	Aumento de peso		Alteraciones de las pruebas de funcionalidad hepática, Hiponatremia, Hepatitis, Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), Aumento de los niveles de prolactina

Trastornos del sistema nervio	Sequedad de boca (10.0%), Cefaléas (30.3%)*	Sueños atípicos, Disminución de la libido, Mareos, Aumento de la tonicidad muscular (hipertonía), Insomnio, Nerviosismo, Parestesia, Sedación, Temblor, Confusión, Despersonalización	Apatía, Alucinaciones, Mioclonía, Agitación, Inestabilidad autonómica	Acatisia/agitación psicomotora, Convulsiones, Manía/hipomanía	Síndrome neuroléptico maligno (SNM), Síndrome serotoninérgico, Delirio, Reacciones extrapiramidales (disonía, discinesia) discinesia tardía, Ideación suicidas y comportamientos suicidas **
Trastornos oculares		Anomalías en la acomodación, Midriasis, Trastornos visuales			Glaucoma de ángulo estrecho
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos		
Trastornos cardíacos		Hipertensión, Vasodilatación (principalmente sofocos), Palpitaciones	Hipotensión postural, Síncope, Taquicardia		Hipotensión, Prolongación del intervalo QT, Fibrilación ventricular, Taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezos			Eosinofilia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (20.0%)	Pérdida del apetito (anorexia), Estreñimiento, Vómitos	Alteraciones en el gusto, Diarrea, Bruxismo		Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sudoración (incluyendo sudoración nocturna) [12.2%]	Escalofríos	Rash cutáneo, Alopecia		Eritema multiforme, Necrólisis tóxica epidérmica Síndrome de Stevens-Johnson Prurito, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios		Afectación en la micción (en su mayoría retención),	Retención urinaria		

		Poliaquiuria			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Alteración del orgasmo (hombres), Anorgasmia, Disfunción eréctil (impotencia), Trastornos menstruales asociados con un aumento del sangrado o sangrado irregular (p. ej., menorragia, metrorragia)	Alteración del orgasmo (mujeres)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia (debilidad/fatiga)			

*En ensayos clínicos conjuntos, la incidencia de cefalea fue del 30,3% con venlafaxina frente al 31,3% con placebo.

**Se han notificado casos de ideación suicida y de comportamientos suicidas durante el tratamiento con venlafaxina o inmediatamente después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4.)

La retirada de Venlafaxina (particularmente si se realiza de forma brusca) se asocia frecuentemente con la aparición de síntomas de retirada. Los síntomas de retirada comunicados con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, cefalea y síntomas gripales. Estos episodios son generalmente leves a moderados y autolimitantes, sin embargo, en algunos pacientes podrían ser graves y/o prolongados. Por lo tanto, cuando el tratamiento con venlafaxina ya no sea necesario, se recomienda reducir gradualmente la dosis hasta discontinuarlo (ver sección 4.2 y 4.4).

Pacientes pediátricos

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

En los ensayos clínicos pediátricos se han observado reacciones adversas relacionadas con ideación suicida. Hubo también un aumento de los informes de hostilidad y, especialmente en el trastorno depresivo mayor. Particularmente, se observaron las siguientes reacciones adversas en los pacientes pediátricos: dolor abdominal, agitación, dispepsia, equimosis, epistaxis y mialgia.

4.9 Sobredosis

En la experiencia post-comercialización se comunicaron casos de sobredosis en pacientes de venlafaxina en su mayoría en combinación con otros fármacos y/o alcohol. Los síntomas de la sobredosis más comúnmente notificados incluyeron: taquicardia, alteración del nivel de conciencia oscilando desde la somnolencia al coma, midriasis, convulsiones, y vómitos. Se han observado alteraciones electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, ensanchamiento del QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo, y muerte.

Los estudios retrospectivos publicados reportan que la sobredosis de venlafaxina podría estar asociada con un aumento del riesgo de desenlace fatal comparado con los antidepresivos ISRS, pero menor que con el de los antidepresivos tricíclicos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes tratados con venlafaxina tienen mayor tendencia al suicidio que los tratados con ISRSs. No está claro hasta qué nivel el aumento el riesgo de desenlaces fatales pueda atribuirse a la toxicidad de venlafaxina en sobredosis, en contraposición con algunas características de los pacientes tratados con venlafaxina. Se deberá prescribir el

envase con el número menor de cápsulas que logre un control apropiado del paciente con la finalidad de reducir el riesgo de sobredosis.

Tratamiento recomendado

Se recomienda el uso de medidas de soporte generales y sintomáticas; se deben monitorizar el ritmo cardíaco y los signos vitales. No se recomienda la inducción de la emesis cuando exista riesgo de aspiración. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado puede limitar también la absorción del fármaco. La diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y transfusión son de beneficio dudoso. No se conocen antídotos específicos para Venlafaxina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos, código ATC: N06AX16

Se cree que el mecanismo de la acción antidepresiva de la venlafaxina en los humanos está asociado a su potenciación de la actividad neurotransmisora en el sistema nervioso central. Estudios preclínicos han demostrado que la venlafaxina y su principal metabolito (O-desmetilvenlafaxina, ODV), son inhibidores potentes de la recaptación de serotonina y noradrenalina. La venlafaxina también inhibe débilmente la captación de dopamina. Venlafaxina y su metabolito activo reducen el grado de la respuesta β -adrenérgica tanto con la administración en dosis única como con la administración prolongada. La venlafaxina y la ODV son muy similares en lo referente a su acción general sobre la recaptación de neurotransmisores y en la unión a receptores.

La venlafaxina no ha presentado prácticamente afinidad por los receptores colinérgicos, muscarínicos en cerebro de rata, H_1 -histamínicos o α_1 -adrenérgicos *in vitro*. La actividad farmacológica en estos receptores puede estar relacionada con diversas reacciones adversas observadas en otros medicamentos antidepresivos, como por ejemplo reacciones adversas anticolinérgicas, sedantes y cardiovasculares. La venlafaxina no posee actividad inhibidora de la monoaminoxidasa (MAO).

Estudios *in vitro* revelaron que venlafaxina no posee casi ninguna afinidad por los receptores opiáceos o benzodiazepínicos.

Episodios depresivos mayores

La eficacia de venlafaxina de liberación inmediata como tratamiento para episodios depresivos mayores se demostró en cinco pruebas aleatorias, a doble ciego, controladas con placebo y de corta duración, de 4 a 6 semanas, para dosis de más de 375 mg/día. La eficacia de venlafaxina de liberación prolongada como tratamiento para episodios depresivos mayores se estableció en dos estudios controlados con placebo, de corta duración, 8 a 12 semanas, con un rango de dosis de 75 a 225 mg/día.

En un estudio de más duración, con pacientes ambulatorios adultos que tomaban venlafaxina de liberación prolongada (75, 150, ó 225 mg) y que respondieron durante una prueba abierta de 8 semanas fueron seleccionados al azar para continuar con su misma dosis de venlafaxina de liberación prolongada o con placebo, durante 26 semanas para ser observados por recaída.

En un segundo estudio de más larga duración, se estableció la eficacia de venlafaxina en la prevención de recurrencia de episodios depresivos por un período de 12 meses en un ensayo clínico controlado con placebo y a doble ciego con pacientes adultos ambulatorios con episodios depresivos mayores recurrentes que respondieron al tratamiento con venlafaxina (100 a 200 mg /día, en un esquema b.i.d.) en el último episodio de depresión.

Trastorno de ansiedad generalizada

La eficacia de las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada como tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se estableció en dos estudios de 8 semanas, controlados con placebo, con dosis fija (75 a 225 mg/día), uno de 6 meses, controlado con placebo, a dosis fija (75 a 225 mg/día), y otro de 6 meses, controlado con placebo, con dosis flexible (37.5, 75, y 150 mg/día) en pacientes adultos ambulatorios. A pesar de que también hubo evidencia de la superioridad sobre el placebo para la dosis de 37.5 mg/día, esta dosis no fue tan consistentemente efectiva como las dosis más altas.

Trastorno de Ansiedad Social

La eficacia de las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada como tratamiento del trastorno de ansiedad social se estableció en cuatro estudios de 12 semanas, multicéntricos, de grupos paralelos, a doble ciego, controlados con placebo, y a dosis flexible y un estudio de 6 meses, de grupos paralelos, a doble

ciego, controlados con placebo, con dosis fija/flexible con pacientes adultos ambulatorios. Los pacientes recibieron dosis entre 75 a 225 mg diarios. No hubo evidencia de mayor efectividad en el grupo de 150 a 225 mg/día comparado con el de 75 mg/día en el estudio de 6 meses.

Trastorno del Pánico

La eficacia de las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada como tratamiento del trastorno del trastorno del pánico se estableció en dos estudios de 12 semanas, a doble ciego, multicéntricos, controlados con placebo, en pacientes adultos ambulatorios con trastorno del pánico, con o sin agorafobia. Esta dosis inicial en estudios del trastorno del pánico fue de 37.5 mg/día por 7 días. Luego los pacientes recibieron dosis fijas de 75 ó 150 mg/día en un estudio y 75 ó 225 mg/día en otro estudio.

La eficacia también se estableció en un estudio a largo plazo, a doble ciego, controlado con placebo, y con grupos paralelos sobre la seguridad a largo plazo, eficacia, y prevención de recaídas en pacientes adultos ambulatorios que respondieron al tratamiento abierto. Los pacientes continuaron tomando la misma dosis de venlafaxina de liberación prolongada que habían tomado al finalizar la fase abierta (75, 150, ó 225 mg).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Venlafaxina es extensamente metabolizada, principalmente a su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina (ODV). La semivida de venlafaxina y ODV es de 5 ± 2 horas y 11 ± 2 horas (media $\pm$ DE), respectivamente. Las concentraciones estables de venlafaxina y ODV se alcanzan a los 3 días de tratamiento oral a dosis múltiples. Venlafaxina y ODV muestran una cinética lineal en el rango de 75 a 450 mg/día.

Absorción

Se absorbe como mínimo el 92 % de una dosis oral única de venlafaxina. La biodisponibilidad absoluta es del 40 al 45% debido al metabolismo pre sistemático. La concentración plasmática máxima de venlafaxina y de ODV se obtiene al cabo de 2 y 3 horas, respectivamente tras la administración de venlafaxina de liberación inmediata. Tras la administración de las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada, las concentraciones plasmáticas máximas de venlafaxina y de ODV se obtienen entre 5.5 y 9 horas, respectivamente. Cuando se administra una dosis diaria igual de venlafaxina, ya sea cápsula de liberación inmediata o de liberación prolongada, la cápsula de liberación prolongada proporciona una velocidad de absorción más lenta, pero el mismo grado de absorción comparado con el comprimido de liberación inmediata. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de venlafaxina y de ODV.

Distribución

La venlafaxina y la O-desmetilvenlafaxina están ligadas a las proteínas plasmáticas en un 27 % y un 30 % respectivamente

A concentraciones terapéuticas, venlafaxina y ODV están mínimamente ligadas a proteínas plasmáticas (27% y 30% respectivamente). El volumen de distribución para venlafaxina estable es 4.4 ± 1.6 L/kg tras administración intravenosa.

Metabolismo

Venlafaxina sufre un amplio metabolismo hepático de primer paso. Estudios *in vitro* e *in vivo* indican que venlafaxina es biotransformada en su metabolito activo principal, ODV, por CYP2D6. Estudios *in vitro* e *in vivo* indican que venlafaxina se metaboliza a un metabolito menor, menos activo, N-desmetilvenlafaxina, por CYP3A4. Estudios *in vitro* e *in vivo* indican que venlafaxina es un débil inhibidor de CYP2D. Venlafaxina no inhibe CYP1A2, CYP2C9, ni CYP3A4.

Eliminación

Venlafaxina y sus metabolitos se eliminan principalmente por la vía renal. Aproximadamente el 87% de la dosis de venlafaxina se recupera en la orina a las 48 horas, bien como venlafaxina no metabolizada (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%), u otros metabolitos inactivos menores (27%). El aclaramiento plasmático en estado estable de venlafaxina y ODV es de 1.3 ± 0.6 L/h/kg y 0.4 ± 0.2 L/h/kg, (media $\pm$ DE) respectivamente.

Poblaciones especiales

Edad y género

La edad y el género no afectan significativamente la farmacocinética de venlafaxina ni de ODV.

Metabolizadores rápidos/lentos del CYP2D6

Las concentraciones plasmáticas de venlafaxina son más elevadas en los metabolizadores lentos que en los metabolizadores rápidos del CYP2D6. Debido a que la exposición total (ABC) de venlafaxina y de ODV es similar en los metabolizadores lentos y en los rápidos, no hay necesidad de un régimen de dosificación diferente de venlafaxina para estos dos grupos.

Pacientes con insuficiencia hepática

En sujetos Child-Pugh A (insuficiencia hepática leve) y en sujetos Child-Pugh B (insuficiencia hepática moderada), la semivida de venlafaxina y de ODV fueron aumentadas en comparación con los pacientes normales. Disminuye el aclaramiento venlafaxina y de ODV administrada oralmente. Se registró un alto grado de variabilidad entre sujetos. La información con pacientes con deterioro hepático grave es limitada (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes en diálisis, la semivida de eliminación de venlafaxina se prolongó en un 180% y el aclaramiento disminuyó en un 57% en comparación con los sujetos normales, mientras que la semivida de eliminación de ODV se prolongó en un 142% y el aclaramiento disminuyó en un 56%. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes que requieren hemodiálisis (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha observado ningún indicio de potencial carcinogénico en los estudios a largo plazo en ratas y ratones. Venlafaxina no fue mutagénica en un amplio rango de pruebas *in vitro* e *in vivo*.

Estudios con animales sobre la toxicidad reproductora mostraron descensos en el peso fetal y aumento del número de muertes fetales y de la mortalidad de las crías durante los primeros 5 días de lactancia. Se desconoce la causa de esta muerte. Estos efectos ocurrieron a dosis de 30 mg/kg/día, 4 veces la dosis diaria humana de 375 mg de venlafaxina (basada en mg/kg). La dosis sin efecto para estos hallazgos fue 1.3 veces la dosis humana. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

Se observó una reducción de la fertilidad en un estudio en el que tanto la rata macho como la rata hembra fueron expuestos a ODV. Esta exposición fue aproximadamente 1 ó 2 veces la dosis humana de 375 mg/día. Se desconoce la relevancia en humanos de este hallazgo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Comprimido

Celulosa microcristalina
Povidona
Talco
Sílice coloidal anhidra
Estearato magnésico

Recubrimiento

Etilmetil celulosa
Copovidona

Cápsula

Óxido de hierro negro (E-172)
Óxido de hierro rojo (E-172)
Dióxido de titanio (E-171)
Gelatina
Rojo allura (E-129)
Rojo anaranjado (E-110)
Azul brillante FCF (E-133)
Dióxido de titanio (E-171)
Gelatina

Tintas de impresión

Shellac

Dióxido de titanio

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de validez

36 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster Al/PVC/PVDC

Envase con: 10, 14, 28, 30, 50 & 100 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna en especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bluefish Pharmaceuticals AB

Torsgatan 11

SE-111 23 Estocolmo

Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Venlafaxina Bluefish 75 mg, cápsula de liberación prolongada EFG 72338

Venlafaxina Bluefish 150 mg, cápsula de liberación prolongada EFG 72339

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

Marzo 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2013