

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venlafaxina NORMON 37,5 mg comprimidos EFG

Venlafaxina NORMON 50 mg comprimidos EFG

Venlafaxina NORMON 75 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Venlafaxina Normon 37,5 mg comprimidos:

Un comprimido contiene venlafaxina (hidrocloruro) 37,5 mg

Excipientes con efecto conocido:

Lactosa monohidrato...63 mg

Venlafaxina Normon 50 mg comprimidos:

Un comprimido contiene venlafaxina (hidrocloruro) 50 mg

Excipientes con efecto conocido:

Lactosa monohidrato...84 mg

Venlafaxina Normon 75 mg comprimidos:

Un comprimido contiene venlafaxina (hidrocloruro) 75 mg

Excipientes con efecto conocido:

Lactosa monohidrato...126 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Venlafaxina Normon 37,5 mg: comprimidos de color anaranjado, redondos, biconvexos, ranurados y serigrafiados. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Venlafaxina Normon 50 mg: comprimidos de color anaranjado, redondos, biconvexos, ranurados y serigrafiados. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Venlafaxina Normon 75 mg: comprimidos de color anaranjado, redondos, biconvexos, ranurados y serigrafiados. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de episodios depresivos mayores.

Para la prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Episodios depresivos mayores

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación inmediata es de 75 mg/día en dos o tres dosis divididas tomadas con comida. Los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día pueden

beneficiarse de incrementos de la dosis hasta una dosis máxima de 375 mg/día. Los incrementos en la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a una gravedad de los síntomas, pueden realizarse aumentos de la dosis a intervalos más frecuentes, pero no inferiores a 4 días.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver la sección 4.4). Debe mantenerse la dosis efectiva menor.

Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores (EDM). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada en prevención de la recurrencia de EDM es la misma que la usada durante el episodio actual.

Debe continuarse con la medicación antidepresiva durante al menos seis meses tras la remisión.

Uso en pacientes ancianos

No se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina basándose únicamente en la edad del paciente. Sin embargo, debe tenerse precaución al tratar a personas ancianas (por ejemplo, debido a la posibilidad de alteraciones renales, al potencial de cambios en la sensibilidad y la afinidad de los neurotransmisores que se producen con el envejecimiento). Siempre debe usarse la menor dosis efectiva y los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente cuando se requiere un aumento en la dosis.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad

No se recomienda venlafaxina para su uso en niños y adolescentes.

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes (ver sección 4.4 y sección 4.8).

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

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.

Síntomas de retirada observados con la interrupción de venlafaxina

Debe evitarse la interrupción repentina. Cuando se detiene el tratamiento con venlafaxina, debe reducirse gradualmente la dosis a lo largo de un periodo de al menos una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo

de reacciones de retirada (ver secciones 4.4 y 4.8). Si se producen síntomas intolerables tras una disminución en la dosis o con la interrupción del tratamiento, puede considerarse entonces la reanudación de la dosis anteriormente prescrita. Posteriormente, el médico puede continuar la disminución de la dosis, pero a una tasa más gradual.

Forma de administración

Para uso oral.

Se recomienda que los comprimidos de liberación inmediata de venlafaxina se tomen con alimentos, aproximadamente al mismo tiempo cada día.

Los pacientes tratados con venlafaxina comprimidos de liberación inmediata se pueden cambiar a venlafaxina cápsulas de liberación prolongada a la dosis equivalente diaria más cercana. Por ejemplo, venlafaxina 37,5 mg comprimidos de liberación inmediata se puede cambiar dos veces al día por venlafaxina 75 mg cápsulas de liberación prolongada una vez al día. Los ajustes individuales de dosificación pueden ser necesarios.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Está contraindicado el tratamiento concomitante con inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO) irreversibles debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con síntomas tales como agitación, temblores e hipertermia. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras interrumpir un tratamiento con un IMAO irreversible.

Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que dicha mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados durante ese periodo hasta que se produzca tal mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar cuando comienza a mejorar el cuadro clínico.

Otros estados psiquiátricos para los que se prescribe venlafaxina también pueden asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos estados pueden ser comórbidos con el trastorno depresivo mayor. Por tanto, deben observarse las mismas precauciones adoptadas cuando se tratan pacientes con trastorno depresivo mayor al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previa al inicio del tratamiento, tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intento de suicidio, por lo que deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes de menos de 25 años de edad.

La estrecha supervisión de los pacientes, y en particular de aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia farmacológica especialmente en el inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitorizar cualquier

empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad

Venlafaxina no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento opositorista e ira) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas suicidas. Además, carecemos de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, el desarrollo madurativo cognitivo y conductual.

Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, puede producirse el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal, con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes, tales como inhibidores de la MAO, que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica (ver secciones 4.3 y 4.5).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, tensión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

Glaucoma de ángulo estrecho

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

Tensión arterial

Se han notificado frecuentemente aumentos de la tensión arterial con venlafaxina relacionados con la dosis. En algunos casos, durante el período post-comercialización, se ha notificado tensión arterial gravemente elevada que requirió tratamiento inmediato. Debe examinarse cuidadosamente a todos los pacientes para detectar tensión arterial elevada e hipertensión preexistente antes del inicio del tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la tensión arterial, por ejemplo, aquellos con función cardíaca afectada.

Frecuencia cardíaca

Pueden producirse aumentos en la frecuencia cardíaca, particularmente con dosis elevadas. Debe tenerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca.

Cardiopatía 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.

En la experiencia tras la comercialización, se han notificado arritmias cardíacas mortales con el uso de venlafaxina, especialmente con sobredosis. Debe considerarse el balance riesgo-beneficio antes de recetar venlafaxina a pacientes con riesgo elevado de arritmia cardíaca grave.

Convulsiones

Pueden aparecer convulsiones en el tratamiento con venlafaxina. Al igual que con todos los agentes antidepresivos deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y deben vigilarse estrechamente los pacientes correspondientes. Debe interrumpirse el tratamiento si cualquier paciente desarrolla crisis.

Hiponatremia

Durante el tratamiento con venlafaxina, pueden aparecer casos de hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Esto se ha notificado con más frecuencia en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Pacientes ancianos, pacientes tratados con diuréticos y pacientes que tienen depleción de volumen por otra causa pueden tener un mayor riesgo de experimentar este acontecimiento.

Sangrado anormal

Los medicamentos que inhiben la captación de serotonina pueden conducir a una reducción de la función plaquetaria. El riesgo de sangrados cutáneos y de mucosas, incluyendo hemorragia gastrointestinal, puede aumentar en pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores de recaptación de serotonina, debe usarse venlafaxina con precaución en pacientes con predisposición a hemorragias, incluyendo los pacientes que están tomando anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.

Colesterol sérico

Se registraron aumentos clínicamente relevantes de colesterol sérico en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo durante al menos 3 meses en ensayos clínicos controlados por placebo. Deben considerarse mediciones de los niveles de colesterol sérico durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con venlafaxina en combinación con agentes para perder peso, incluyendo fentermina. No se recomienda la administración conjunta de venlafaxina y agentes para la pérdida de peso. Venlafaxina no está indicada para la pérdida de peso sola o en combinación con otros productos.

Manía/hipomanía

Puede producirse manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido agentes antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros agentes antidepresivos, venlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes o antecedentes familiares 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.

Intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

IMAO irreversibles no selectivos

Venlafaxina no debe usarse en combinación con IMAO irreversibles no selectivos. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Inhibidor de MAO-A selectivo reversible (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, no se recomienda la combinación de venlafaxina con un IMAO reversible y selectivo, tal como moclobemida. Tras el tratamiento con un inhibidor de la MAO reversible, puede realizarse un periodo de retirada inferior a 14 días antes del inicio del tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que se interrumpa la venlafaxina durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO reversible (ver sección 4.4).

IMAO no selectivo, reversible (linezolid)

El antibiótico linezolid es un IMAO no selectivo y reversible débil y no debe administrarse a pacientes tratados con venlafaxina (ver sección 4.4).

Se han notificado reacciones adversas graves en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con un IMAO y habían comenzado tratamiento con venlafaxina, o que interrumpieron el tratamiento con venlafaxina recientemente antes de comenzar tratamiento con IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, sofocos, vértigo e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, puede producirse el síndrome serotoninérgico con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar al sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanes, ISRS, ISRN, litio, sibutramina, tramadol o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), con fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAO), o con precursores de la serotonina (tales como aportes complementarios de triptófano).

Si el tratamiento concomitante de venlafaxina con un ISRS, un ISRN o un agonista de receptores serotoninérgicos (triptanes) está justificado clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (tales como aportes complementarios de triptófano) (ver sección 4.4).

Sustancias activas sobre el SNC

El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC no se ha evaluado sistemáticamente. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se toma venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC.

Etanol

Se ha demostrado que la venlafaxina no incrementa el deterioro de capacidades mentales y motoras producido por el etanol. Sin embargo, al igual que con todas las sustancias activas sobre el SNC, se deberá advertir a los pacientes que eviten el consumo de alcohol.

Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

Ketoconazol (Inhibidor de CYP3A4)

Un estudio farmacocinético con ketoconazol en metabolizadores lentos (ML) y rápidos (MR) de CYP2D6 dio como resultado un AUC superior de venlafaxina (del 70% y del 21% en pacientes ML y MR de CYP2D6, respectivamente) y O-desmetilvenlafaxina (del 33% y del 23% en pacientes ML y MR de CYP2D6, respectivamente) tras la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina puede aumentar los niveles de

venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por tanto, se recomienda precaución si el tratamiento de un paciente incluye un inhibidor de CYP3A4 y venlafaxina de forma concomitante.

Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos

Litio

Puede producirse el síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de venlafaxina y litio (ver síndrome serotoninérgico).

Diazepam

Venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. Diazepam no parece afectar la farmacocinética tanto de venlafaxina como de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce si existe una interacción farmacocinética y/o farmacodinámica con otras benzodiazepinas.

Imipramina

Venlafaxina no afectó las farmacocinéticas de imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis del AUC de 2-OH-desipramina de 2,5 a 4,5 veces cuando se administraron diariamente de 75 mg a 150 mg de venlafaxina. Imipramina no alteró las farmacocinéticas de venlafaxina ni de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Debe tenerse precaución con la coadministración de venlafaxina e imipramina.

Haloperidol

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró un descenso del 42% en el aclaramiento oral total, un incremento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la $C_{m\acute{a}x}$, pero no afectó a la semivida del mismo. Esto deberá ser tenido en cuenta en pacientes que reciban haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

Risperidona

Venlafaxina incrementó el AUC de risperidona en un 50% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la cantidad total de principio activo (risperidona más 9-hidroxisperidona). 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 ambos medicamentos 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 en los pacientes hipertensos. El metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de la venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Debe tenerse precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

Indinavir

Un estudio farmacocinético realizado con indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y del 36% en la $C_{m\acute{a}x}$ para indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

4.6. Fertilidad, 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 en la etapa final del mismo, puede aumentar el riesgo de sufrir hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HPPN). Aunque no se disponen de estudios que investiguen la asociación de HPPN y el tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), este riesgo potencial no puede descartarse con Venlafaxina NORMON teniendo en cuenta que los mecanismos de acción relacionados (Inhibición de la recaptación 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 Normon teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Venlafaxina Normon para la mujer.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Venlafaxina puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En los estudios clínicos las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia ($> 1/10$) fueron náuseas, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos).

A continuación se enumeran las reacciones adversas por orden de frecuencia y clasificadas por órganos y sistemas.

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 ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), desconocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
------------------	----------------	------------	-----------------	-------	-------------

Hematológico / Linfático			Equimosis, Hemorragia gastrointesti nal		Sangrado de mucosas, tiempo de sangrado prolongado, trombocitopeni a, discrasias sanguíneas (incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia y pancitopenia)
Metabólico / Nutricional		Aumento del colesterol sérico, Pérdida de peso	Aumento de peso		Alteraciones de las pruebas de funcionalidad hepática, Hiponatremia, Hepatitis, Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), Aumento de prolactina
Nervioso	Sequedad de boca (10,0%), Cefalea (30,3%)*	Sueños anormales, Disminución de la libido, Mareos, Aumento del tono muscular (hipertonía), Insomnio, Nerviosismo, Parestesia, Sedación, Temblores, Confusión, Despersonaliz ación	Apatía, Alucinacione s, Mioclonia, Agitación, Alteración del equilibrio y coordinación	Acatisia/Agitación psicomotriz, Convulsión, Reacción maníaca	Síndrome neuroléptico maligno (SNM), Síndrome serotoninérgico , Delirio, Reacciones extrapiramidale s (incluyendo distonía y discinesia), Discinesia tardía, ideación y comportamient os suicidas**
Órganos de los sentidos		Anomalías en la acomodación, Midriasis, Trastornos visuales	Percepción alterada del gusto, Acúfenos		Glaucoma de ángulo cerrado
Cardiovascular		Hipertensión, Vasodilatació n	Hipotensión postural, Síncope,		Hipotensión, prolongación de QT,

		(principalment e sofocos / calores), Palpitaciones	Taquicardia		Fibrilación ventricular, Taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes)
Respiratorio		Bostezos			Eosinofilia pulmonar
Digestivo	Náuseas (20,0%)	Disminución del apetito (anorexia), Estreñimiento, Vómitos	Bruxismo, Diarrea		Pancreatitis
Piel	Sudoración (incluyendo sudores nocturnos) [12,2%]		Erupción cutánea, Alopecia		Eritema multiforme, Necrolisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Prurito, Urticaria
Musculoesquelético					Rabdomiolisis
Genitourinario		Eyaculación / orgasmo anómalos (varones), Anorgasmia, Disfunción eréctil (impotencia), Afectación de la micción (principalment e dificultad para iniciar la micción), trastornos menstruales asociados con aumento del sangrado o aumento del sangrado irregular (por ejemplo, menorragia, metrorragia), Polaquiuria	Orgasmo anómalo (mujeres), Retención urinaria		
Cuerpo como conjunto		Astenia (fatiga),	Reacción de fotosensibilidad		Anafilaxia

		Escalofríos	ad		
--	--	-------------	----	--	--

*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 interrupción de venlafaxina (particularmente cuando es repentina) conduce comúnmente a síntomas de retirada. Mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea y síndrome gripal son las reacciones notificadas más comúnmente. Generalmente, estos acontecimientos son de leves a moderados y son autolimitados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto se aconseja que cuando ya no se requiera tratamiento con venlafaxina, se lleve a cabo una interrupción gradual mediante reducción gradual de la dosis (ver secciones 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.

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Uso Humano (Website: www.notificaRAM.es).

4.9. Sobredosis

En la experiencia post-comercialización, se comunicaron casos de sobredosis de venlafaxina, en su mayoría, en combinación con otros medicamentos y/o alcohol. Los acontecimientos notificados más frecuentemente en sobredosis incluyen taquicardia, cambios en el nivel de consciencia (que oscila desde somnolencia hasta coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Otros acontecimientos incluyen alteraciones electrocardiográficas (por ejemplo, prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación de QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo y muerte.

Estudios retrospectivos publicados informan de que la sobredosis de venlafaxina puede estar asociada con un aumento del riesgo de desenlaces fatales en comparación con el observado con productos antidepresivos ISRS, pero menor que para los antidepresivos tricíclicos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes tratados con venlafaxina tienen una carga mayor de factores de riesgo de suicidio que los pacientes con ISRS. No está claro el grado en que puede atribuirse el hallazgo de un aumento del riesgo de desenlaces fatales a la toxicidad de la venlafaxina en sobredosis, en contraposición con algunas características de los pacientes tratados con venlafaxina. Las recetas para venlafaxina deben prescribirse por la menor cantidad del medicamento, de manera consecuente con un buen tratamiento del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Tratamiento recomendado

Se recomienda el uso de medidas de soporte general y sintomáticas; se deben monitorizar el ritmo cardíaco y los signos vitales. No se recomienda la inducción del vómito 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 principio activo. 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: NO6AX16

Se cree que el mecanismo de la acción antidepresiva de venlafaxina en seres humanos está asociado con su potenciación de la actividad de neurotransmisores en el sistema nervioso central. Los estudios preclínicos han demostrado que venlafaxina y su principal metabolito, O-desmetilvenlafaxina (ODV), son inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Venlafaxina también inhibe débilmente la recaptación de dopamina. Venlafaxina y su metabolito activo reducen la capacidad de respuesta β -adrenérgica tanto tras la administración aguda (dosis única) como crónica. Venlafaxina y ODV son muy similares en cuanto a su acción global sobre la recaptación de los neurotransmisores y la unión a receptores.

Venlafaxina no tiene prácticamente afinidad por los receptores muscarínicos, colinérgicos, H_1 -histaminérgicos o α_1 -adrenérgicos del cerebro de rata *in vitro*. La actividad farmacológica en estos receptores puede estar relacionada con diversos efectos adversos observados con otros medicamentos antidepresivos, tales como los efectos adversos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares.

Venlafaxina no presenta actividad inhibitoria de la monoaminoxidasa (MAO).

Estudios *in vitro* revelaron que venlafaxina no tiene prácticamente afinidad por los receptores sensibles a benzodiazepinas u opiáceos.

Episodios depresivos mayores

Se demostró la eficacia de venlafaxina de liberación inmediata como tratamiento para episodios depresivos mayores en cinco ensayos a corto plazo, controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados que oscilaban desde 4 hasta 6 semanas de duración, para dosis de hasta 375 mg/día. Se estableció la eficacia de venlafaxina de liberación prolongada como tratamiento para episodios depresivos mayores en dos estudios a corto plazo, controlados con placebo de 8 y 12 semanas de duración, que incluyeron un intervalo de dosis de 75 a 225 mg/día.

En un estudio a más largo plazo, los pacientes ambulatorios adultos que habían respondido durante un ensayo abierto de 8 semanas con venlafaxina de liberación prolongada (75, 150 ó 225 mg) fueron asignados al azar para continuar con su misma dosis de venlafaxina de liberación prolongada o placebo, durante 26 semanas de observación para determinar las recaídas.

En un segundo estudio a largo plazo, se estableció la eficacia de venlafaxina en la prevención de los episodios depresivos recurrentes durante un periodo de 12 meses en un ensayo clínico doble ciego controlado por placebo en pacientes ambulatorios adultos con episodios depresivos mayores recurrentes, que habían respondido al tratamiento con venlafaxina (de 100 a 200 mg/día, en un programa b.i.d.) en el último episodio de depresión.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Venlafaxina se metaboliza ampliamente, principalmente al metabolito activo O-desmetilvenlafaxina (ODV). Las semividas plasmáticas en media \pm DE de venlafaxina y ODV son 5 ± 2 horas y 11 ± 2 horas, respectivamente. Las concentraciones de estado estacionario de venlafaxina y ODV se logran en el plazo de 3 días de tratamiento con múltiples dosis orales. Venlafaxina y ODV muestran cinéticas lineales durante el intervalo de dosis de 75 mg a 450 mg/día.

Absorción

Al menos el 92% de venlafaxina se absorbe tras dosis orales únicas de venlafaxina de liberación inmediata. La biodisponibilidad absoluta es del 40% al 45% debido al metabolismo presistémico. Tras la administración de venlafaxina de liberación inmediata, se produce el pico de concentración plasmática de venlafaxina y ODV en 2 y 3 horas, respectivamente. Tras la administración de las cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina, se logra el pico de concentración plasmática de venlafaxina y ODV en el plazo de 5,5 horas y 9 horas, respectivamente. Cuando se administran dosis diarias iguales de venlafaxina bien como un comprimido de liberación inmediata o como una cápsula de liberación prolongada, la cápsula de liberación prolongada proporciona una tasa de absorción más lenta, pero el mismo grado de absorción en comparación con el comprimido de liberación inmediata. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad de venlafaxina y ODV.

Distribución

Venlafaxina y ODV a concentraciones terapéuticas se unen mínimamente a las proteínas plasmáticas humanas (27% y 30%, respectivamente). El volumen de distribución para venlafaxina en estado estacionario es de $4,4 \pm 1,6$ l/kg tras la administración intravenosa.

Metabolismo

Venlafaxina experimenta amplio metabolismo hepático. Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que venlafaxina se transforma biológicamente en su principal metabolito activo, ODV, mediante CYP2D6. Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que venlafaxina se metaboliza a un metabolito secundario, menos activo, N-desmetilvenlafaxina, mediante CYP3A4. Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que venlafaxina es un inhibidor débil de CYP2D6. Venlafaxina no inhibió CYP1A2, CYP2C9, o CYP3A4.

Eliminación

Venlafaxina y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Aproximadamente el 87% de una dosis de venlafaxina se recupera en la orina en el plazo de 48 horas, o bien como venlafaxina inalterada (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) u otros metabolitos inactivos secundarios (27%). La media \pm DE de los aclaramientos plasmáticos en el estado estacionario de venlafaxina y ODV son $1,3 \pm 0,6$ l/h/kg y $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg, respectivamente.

Poblaciones especiales

Edad y sexo

La edad y el sexo del sujeto no afectan significativamente la farmacocinética de venlafaxina y ODV.

Metabolizadores rápidos / lentos de CYP2D6

Las concentraciones plasmáticas de venlafaxina son superiores en los metabolizadores lentos de CYP2D6 que en los metabolizadores rápidos. Dado que la exposición total (AUC) de venlafaxina y ODV es similar en los metabolizadores lentos y en los rápidos, no hay necesidad de diferentes regímenes de dosificación de venlafaxina para estos dos grupos.

Pacientes con insuficiencia hepática

En sujetos con un índice de Child-Pugh A (insuficiencia hepática leve) y de Child-Pugh B (insuficiencia hepática moderada), las semividas de venlafaxina y ODV se prolongaron en comparación con los sujetos normales. Tanto el aclaramiento oral de venlafaxina como el de ODV se redujeron. Se observó un amplio grado de variabilidad interindividual. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes con diálisis, la semivida de eliminación de venlafaxina se prolongó en aproximadamente el 180% y el aclaramiento se redujo en aproximadamente el 57% en comparación con los sujetos normales,

mientras que la semivida de eliminación de ODV se prolongó en aproximadamente el 142% y el aclaramiento se redujo en aproximadamente el 56%. Es necesario el ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes que requieren hemodiálisis (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios con venlafaxina en ratas y ratones no revelaron evidencia de carcinogénesis. Venlafaxina no fue mutagénica en una amplia variedad de pruebas *in vitro* e *in vivo*.

Los estudios con animales con respecto a la toxicidad en la reproducción han encontrado en ratas una disminución en el peso de las crías, un aumento en las crías nacidas muertas y un aumento en las muertes de las crías durante los primeros 5 días de lactancia. Se desconoce la causa de estas muertes. Estos efectos se produjeron a 30 mg/kg/día, 4 veces la dosis diaria humana de 375 mg de venlafaxina (basándose en mg/kg). La dosis sin efecto para estos hallazgos fue de 1,3 veces la dosis en seres humanos. Se desconoce el riesgo potencial para seres humanos.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Almidón glicolato de sodio de patata
Estearato de magnesio
Óxido de hierro amarillo (E-172)
Óxido de hierro rojo (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos van envasados en blisters de PVC/Aluminio.

El contenido de los envases es:

Venlafaxina Normon 37,5 mg comprimidos: 60 comprimidos
Venlafaxina Normon 50 mg comprimidos: 30 comprimidos
Venlafaxina Normon 75 mg comprimidos: 60 comprimidos

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación de medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 -28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Venlafaxina NORMON 37,5 mg comprimidos EFG

Nº Registro: 67540

Venlafaxina NORMON 50 mg comprimidos EFG

Nº Registro: 67541

Venlafaxina NORMON 75 mg comprimidos EFG

Nº Registro: 67542

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

Febrero 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2019