



FICHA TECNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venlafaxina Teva 37,5 mg comprimidos EFG
Venlafaxina Teva 50 mg comprimidos EFG
Venlafaxina Teva 75 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Venlafaxina Teva 37,5 mg comprimidos: cada comprimido contiene 42,426 mg de venlafaxina hidrocloreuro equivalente a 37,5 mg de venlafaxina.

Venlafaxina Teva 50 mg comprimidos: cada comprimido contiene 56,568 mg de venlafaxina hidrocloreuro equivalente a 50 mg de venlafaxina.

Venlafaxina Teva 75 mg comprimidos: cada comprimido contiene 84,852 mg de venlafaxina hidrocloreuro equivalente a 75 mg de venlafaxina.

Excipientes:

Venlafaxina Teva 37,5 mg comprimidos: cada comprimido contiene 92,18 mg de lactosa

Venlafaxina Teva 50 mg comprimidos: cada comprimido contiene 122,90 mg de lactosa

Venlafaxina Teva 75 mg comprimidos: cada comprimido contiene 184,36 mg de lactosa

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Venlafaxina Teva 37,5 mg comprimidos: comprimido moteado de color melocotón, redondo, plano biselado, ranurado en una cara y grabado “9” en un lado de la ranura y “3” en el otro lado de la ranura. Grabado con “7380” en la cara opuesta del comprimido.

La ranura es solo para poder fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Venlafaxina Teva 50 mg comprimidos: comprimido moteado de color melocotón, redondo, plano biselado, ranurado en una cara y grabado “9” en un lado de la ranura y “3” en el otro lado de la ranura. Grabado con “7381” en la cara opuesta del comprimido.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Venlafaxina Teva 75 mg comprimidos: comprimido moteado de color melocotón, redondo, plano biselado, ranurado en una cara y grabado “9” en un lado de la ranura y “3” en el otro lado de la ranura. Grabado con “7382” en la cara opuesta del comprimido.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.



4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Episodios de depresión mayor.

4.2. Posología y forma de administración

Este medicamento se debe tomar con alimentos. Los comprimidos se deben tragar con líquido. No aplastar, masticar o disolver en agua.

Episodios de depresión mayor

La dosis eficaz para el tratamiento de la depresión habitualmente se encuentra entre 75 mg y 225 mg. El tratamiento debe iniciarse con 75 mg una vez al día en dos dosis divididas (37,5 mg dos veces al día).

Alguno de los efectos se harán evidentes después de 2-4 semanas de tratamiento con las dosis adecuadas del tratamiento estándar. Si la respuesta clínica no es satisfactoria, la dosis puede incrementarse a 150 mg al día administrados en dos dosis divididas (75 mg dos veces al día), y luego otra vez a 225 mg al día. Los pacientes que no respondan al tratamiento, pueden obtener efectos beneficiosos con dosis mayores, hasta 375 mg. No obstante, la experiencia con dosis altas es aún limitada. Los incrementos de dosis deberán efectuarse a intervalos de aproximadamente 2 semanas o más, pero no inferior a 4 días. Si no se observa respuesta después de 2-4 semanas, no había beneficio del tratamiento continuado.

Tratamiento de mantenimiento/continuación/prolongado

Se acepta de manera general que los episodios agudos de depresión mayor requieren tratamiento farmacológico durante 4-6 meses. Es posible que algunos pacientes necesiten periodos de tratamiento más prolongados (ver sección 5.1).

La utilidad del tratamiento a largo plazo con Venlafaxina Teva debe ser reevaluada periódicamente por los médicos.

Interrupción del tratamiento

Se sabe que la interrupción del tratamiento con antidepresivos puede provocar la aparición de síntomas de retirada. Por ello, se recomienda una interrupción gradual del tratamiento y bajo supervisión médica, si se ha de prolongar durante más de una semana, para minimizar el riesgo de síntomas de retirada. Para pacientes a los que se les haya administrado venlafaxina Teva durante más de 6 semanas se recomienda reducir paulatinamente la dosis durante al menos 2 semanas.

En ensayos clínicos esta reducción se llevó a cabo disminuyendo la dosis diaria en 75 mg a intervalos de 1 semana

El tiempo necesario para reducir la dosis puede variar individualmente, dependiendo de la dosis administrada así como de la duración del tratamiento. Si aparecen síntomas que el paciente no puede tolerar después de una disminución de dosis o durante la retirada del tratamiento, se debe valorar la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente se puede continuar disminuyendo la dosis de forma más gradual.

Poblaciones especiales

En pacientes con insuficiencia renal o hepática se recomienda una reducción de la dosis.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) o pacientes en hemodiálisis, la dosis de venlafaxina debe ser reducida un 50 %. Se debe tener precaución cuando se administra venlafaxina a pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) y debe considerarse una reducción de la dosis.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada debe reducirse la dosis total diaria en un 50 %. La dosis se determinará individualmente, en algunos pacientes la dosis deberá reducirse en más de un 50 %.

No hay datos de pacientes con insuficiencia hepática grave pero se debe tener precaución y debe considerarse la reducción de la dosis en más del 50 %. El beneficio potencial debe sopesarse con el riesgo en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes ancianos y pacientes con trastornos cardiovasculares/hipertensión:

En pacientes ancianos y en pacientes con problemas cardiovasculares/hipertensión, se recomienda empezar con la dosis mínima eficaz. Cuando la dosis sea individualizada, los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente si se requiere un incremento de ésta.

Niños y adolescentes:

Debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años, no se recomienda el uso de venlafaxina en este grupo de pacientes (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a venlafaxina o a alguno de los excipientes.
 - Tratamiento concomitante con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO).
- Venlafaxina no se debe utilizar concomitantemente con un inhibidor de la MAO como mínimo, hasta pasados 14 días desde la suspensión del tratamiento con el IMAO. Se respetará un periodo de 7 días tras la suspensión de la venlafaxina antes de iniciar el tratamiento con el IMAO (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

Venlafaxina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) 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 de suicidio. Además, no se dispone de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Diabetes

En los pacientes diabéticos, el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de



serotonina o serotonina-noradrenalina (ISRS/IRSN) puede influir en el control de la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o de los antidiabéticos orales.

Síntomas de abstinencia al suspender el tratamiento

Aunque los antidepresivos no producen dependencia, son frecuentes diferentes clases de síntomas tras una retirada brusca después de un tratamiento de larga duración (ver sección 4.8).

El riesgo de síntomas de retirada depende de varios factores entre los que se encuentran la duración del tratamiento, la dosis utilizada y el ritmo de reducción de la dosis. Los síntomas de retirada comunicados incluyen mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días tras la interrupción del tratamiento, pero en muy raras ocasiones se han comunicado casos de pacientes en los que han aparecido tras olvidar una dosis de forma accidental. Normalmente estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). Se recomienda que cuando se desee suspender el tratamiento con Venlafaxina Teva comprimidos se reduzca gradualmente la dosis (ver sección 4.2 y sección 4.8)

Suicidio/ideas de suicidio o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos de suicidas, autoagresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el 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 estar estrechamente vigilados hasta que dicha mejoría ocurra. La experiencia clínica indica que, en general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las etapas iniciales de la recuperación.

Otras enfermedades mentales en los que se prescribe venlafaxina también pueden asociarse a un riesgo elevado de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos pueden manifestarse de forma simultánea al episodio de depresión mayor. Por consiguiente, cuando se trate a pacientes con otras enfermedades mentales se observarán las mismas precauciones que en los que padecen una depresión mayor.

Los pacientes con antecedentes de comportamiento relacionados con el suicidio, aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previo al inicio del tratamiento, y los adultos jóvenes, son los que presentan mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo tanto, deben recibir una estrecha vigilancia durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un incremento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos, en comparación con el placebo, en pacientes menores de 25 años de edad.

Se debe supervisar a los pacientes durante el tratamiento, particularmente a aquellos de alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de cambios en las dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en la conducta del paciente, y solicitar atención médica inmediatamente en el caso de que se aparezcan estos síntomas.

Acatisia/agitación psicomotora



El uso de ISRS se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por intranquilidad y necesidad de estar en movimiento, frecuentemente acompañadas de dificultad para sentarse o permanecer en reposo. Es más probable que esto suceda durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes en los que aparece esta sintomatología, puede ser perjudicial un incremento de la dosis.

Se han informado casos de manía o hipomanía en un pequeño número de pacientes con inestabilidad emocional en tratamiento con antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Como todos los antidepresivos, Venlafaxina Teva, debe ser utilizada con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

Muy raramente han producido convulsiones. Se debe tener especial cuidado cuando se trate a pacientes con epilepsia o síndrome orgánico cerebral. Se debe consultar a un neurólogo si fuera necesario.

En pacientes con cirrosis hepática y en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, el aclaramiento renal de venlafaxina y de sus metabolitos activos está disminuido, por lo que la vida media de eliminación está prolongada. Por lo tanto, es necesario disminuir la dosis o prolongar los intervalos entre las dosis. En estos pacientes venlafaxina y otros antidepresivos debe utilizarse con la apropiada precaución.

La experiencia pos-comercializado ha proporcionado notificaciones espontáneas de algunos casos de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) en pacientes ancianos tratados con venlafaxina. Aunque estos acontecimientos ocurrieron al mismo tiempo durante el tratamiento con venlafaxina, no se ha establecido ninguna relación causal conocida.

Se han notificado casos raros de hiponatremia asociado al tratamiento con antidepresivos, incluyendo tratamientos con antidepresivos selectivos de serotonina. Suelen plantearse dudas ante la administración a pacientes ancianos, pacientes que toman diuréticos o deshidratados por cualquier otro motivo. Se han notificado casos raros de hiponatremia, normalmente en pacientes ancianos, relacionados con el tratamiento con venlafaxina; la situación mejoró con la interrupción del tratamiento.

En ancianos, especialmente en pacientes que toman diuréticos o que por cualquier otra razón sufren depleción de volumen, es necesario administrar venlafaxina con precaución y realizar controles médicos.

En los siguientes casos es importante establecer la posología con precaución y realizar reconocimientos médicos:

- Problemas de micción (p.ej., hipertrofia prostática, aunque la probabilidad de que aparezca este problema es muy pequeña, ya que la venlafaxina sólo posee un leve efecto anticolinérgico).
- Glaucoma de ángulo cerrado, incremento de la presión intraocular (la probabilidad de que aparezca este problema es pequeña, ya que la venlafaxina ejerce una débil actividad colinérgica)
- Hipotensión o hipertensión.
- Trastornos cardíacos como alteraciones de la conducción, angina de pecho e infarto de miocardio reciente, para los cuales se deben tomar las precauciones habituales. Se recomienda precaución en la administración concomitante de medicamentos.

Enfermedad cardiovascular, hipertensión o hipotensión

En los ensayos clínicos se han notificado frecuentemente incrementos de la presión arterial relacionados con la dosis, particularmente en pacientes con dosis diarias superiores a 200 mg.



Los incrementos prolongados de la presión arterial pueden tener consecuencias adversas. Por lo tanto, se recomienda medir la presión arterial de los pacientes tratados con venlafaxina. En los pacientes que experimenten un aumento prolongado de la presión arterial (hipertensión grave y descontrolada) durante el tratamiento con venlafaxina, debe considerarse una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Pueden producirse incrementos en la frecuencia cardíaca, particularmente con dosis altas.

Se debe actuar con precaución en los pacientes con enfermedades subyacentes que pueden agravarse por el aumento de la frecuencia cardíaca.

Se han observado cambios significativos en el control de la presión arterial (hiper e hipotensión) y anomalías en la conducción cardíaca, principalmente en los pacientes ancianos, y se han informado de una posible asociación entre el uso de venlafaxina y la isquemia miocárdica aguda. Por tanto, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con isquemia aguda de miocardio, enfermedad cerebrovascular aguda u otras cardiopatías confirmadas que pueden incrementar el riesgo de arritmias ventriculares.

Se han observado resultados significativos del electrocardiograma en el 0,8% de los pacientes tratados con venlafaxina comparado con el 0,7% de los pacientes tratados con placebo. Durante los ensayos clínicos se han observado cambios significativos en los intervalos PR, QRS, QTc (QT corregido) muy raramente en los pacientes tratados con venlafaxina.

En ensayos clínicos controlados con placebo, se observó un incremento clínicamente significativo de los niveles séricos de colesterol en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina durante al menos 3 meses y en el 0% de los pacientes que recibieron placebo.

Durante el tratamiento a largo plazo con venlafaxina se deben medir los niveles de colesterol sérico. Si aparece hipercolesterolemia, se debe considerar la posibilidad de cambiar a otro medicamento antidepresivo.

En el tratamiento de pacientes con depresión bipolar existe el riesgo de que se desencadene la fase maniaca. En este caso, se debe considerar la interrupción del tratamiento. Se carece de experiencia en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia.

Los pacientes tratados con venlafaxina pueden presentar un incremento del riesgo de sangrado de las mucosas y de la piel. Venlafaxina Teva debe utilizarse con precaución en pacientes que tienen tendencia a esta clase de hemorragias.

Si se produce erupción cutánea, urticaria u otras reacciones alérgicas, se debe interrumpir el tratamiento con Venlafaxina Teva.

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO)

Venlafaxina Teva no se debe tomar simultáneamente con inhibidores de la MAO. Se han notificado reacciones adversas, incluso graves y letales, en pacientes que habían interrumpido el tratamiento con un IMAO y seguidamente habían comenzado tratamiento con venlafaxina, o que interrumpieron el tratamiento con venlafaxina y seguidamente



empezaron tratamiento con IMAO. Se han notificado las siguientes reacciones adversas causadas por la interacción: temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, sofocos, vértigo, hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, crisis epilépticas y muerte.

Una combinación de venlafaxina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)/inhibidores de la MAO pueden, aunque muy raramente, causar síntomas caracterizados por hipertermia, rigidez muscular, mioclonía, inestabilidad autonómica, alteración de la consciencia y casos graves de delirio y coma.

Por tanto, Venlafaxina Teva no debe utilizarse simultáneamente con los inhibidores de la MAO y en al menos 14 días desde la interrupción de éstos. Cuando se cambia Venlafaxina Teva por un inhibidor de la MAO, se deben dejar 7 días de pausa. Cuando se empieza el tratamiento con venlafaxina, 14 días después de dejar de tomar los inhibidores de la MAO, se recomienda empezar con una dosis diaria de 37,5 mg en comprimidos durante los primeros días.

No se han llevado a cabo investigaciones sistemáticas a cerca del riesgo de utilizar venlafaxina en combinación con otros medicamentos que afectan al sistema nervioso central (SNC), excepto con los medicamentos que se nombran a continuación. Basado en los mecanismos de acción conocidos de venlafaxina y de la posibilidad de la aparición del síndrome serotoninérgico, se recomienda precaución si venlafaxina es administrada concomitantemente con medicamentos que afectan a los neurotransmisores del sistema nervioso serotoninérgico (p.ej., triptanos o ISRS).

No se han observado interacciones en voluntarios sanos después de una dosis de litio, diazepam y etanol durante el tratamiento con venlafaxina. De todas formas, como con todos los fármacos que actúan sobre el SNC, se debe advertir al paciente que evite el consumo de alcohol mientras esté tomando Venlafaxina Teva.

Cuando venlafaxina se administró en estado de equilibrio, se disminuyó el aclaramiento renal total de la dosis oral de haloperidol, lo que condujo a un incremento en el AUC y un incremento en la $C_{máx}$ para haloperidol. La vida media de eliminación permaneció inalterada. El mecanismo de este resultado se desconoce.

El metabolismo de la imipramina y su metabolito 2-hidroxi-imipramina no se vieron afectados por la venlafaxina, aunque el aclaramiento renal total para 2-hidroxi-imipramina se redujo y el área bajo la curva de desipramina (AUC) y el pico de concentración ($C_{máx}$) se incrementó aproximadamente el 35 %.

Cimetidina ha mostrado inhibir el efecto de primer paso de venlafaxina pero no tuvo efecto significativo en la formación o eliminación de O-desmetilvenlafaxina (ODV), que se presenta en cantidades mucho mayores en la circulación sistémica. No parece ser necesario un ajuste de la dosis de Venlafaxina Teva cuando se administra con cimetidina. En pacientes ancianos, o en pacientes con disfunción hepática, la interacción puede ser más pronunciada, y para estos pacientes, está indicada una monitorización clínica cuando se administra Venlafaxina Teva con cimetidina.

Se dispone de poca experiencia clínica sobre el uso simultáneo de venlafaxina con terapia electroconvulsiva (ECT). Se recomienda precaución, ya que se han notificado casos de convulsiones prolongadas durante el uso concomitante de antidepresivos ISRS



Se han informado de incrementos en los niveles de clozapina temporalmente asociados con reacciones adversas, incluyendo convulsiones, después de la administración de venlafaxina.

Venlafaxina Teva se debe utilizar con precaución en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que provoquen un aumento del riesgo de sangrados, tales como medicamentos anticoagulantes, derivados del ácido salicílico y antiinflamatorios/antirreumáticos no esteroideos (AINES).

Se ha informado de incremento del tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina o del cociente normalizado internacional (INR) cuando se ha administrado venlafaxina a pacientes que estaban tomando warfarina.

No se ha investigado la eficacia y seguridad del tratamiento con venlafaxina utilizada en combinación con preparados para la pérdida de peso, incluida la fentermina. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con preparados para la pérdida de peso. Venlafaxina no está indicado para la pérdida de peso ni sólo ni combinado con otros productos.

Los estudios *in vitro* indican que venlafaxina se metabolizada principalmente en el hígado por la isoenzima CYP2D6 a O-desmetilvenlafaxina, y por la isoenzima CYP3A3/4 a N-desmetilvenlafaxina. No se puede descartar la interacción entre venlafaxina con los medicamento inhibidores de la enzima CYP2D6. Por esta razón se recomienda precaución cuando se administra Venlafaxina Teva concomitantemente con medicamentos inhibidores de la enzima CYP2D6 (p.ej., quinidina, paroxetina, fluoxetina, perfenazina, haloperidol, levomepromacina). Puesto que venlafaxina puede inhibir competitivamente el metabolismo de otros principios activos que son metabolizados por el CYP2D6, venlafaxina debe utilizarse con precaución en combinación con dichas sustancias activas ya que la concentración plasmática de estas sustancias activas puede incrementarse.

Debe tenerse en cuenta el polimorfismo del CYP2D6 al prescribir venlafaxina.

Se pueden esperar altos niveles de venlafaxina en pacientes con metabolismo lento de la CYP2D6 (el 7 % de la población europea). Además, la utilización simultanea de inhibidores de la enzima CYP3A3/4 (p.ej., ketoconazol, itraconazol, ritonavir) puede incrementar los niveles de venlafaxina a través de la interacción metabólica.

Efectos de venlafaxina sobre el metabolismo de otros agentes metabolizados por el citocromo P450

Los estudios indican que la venlafaxina es un inhibidor relativamente debil del CYP2D6. Venlafaxina no inhibió *in vitro* la CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 y CYP2C19. Estos datos fueron confirmados por estudios *in vivo* con los siguientes principios activos: alprazolam (CYP3A4), cafeína (CYP1A2), diazepam (CYP3A4 y CYP2C19) y tolbutamida (CYP2C9).

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de venlafaxina en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos es desconocido. Venlafaxina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que no sea estrictamente necesario. Cuando se utiliza venlafaxina durante un largo período de tiempo antes del nacimiento, pueden darse síntomas de abstinencia en el recién nacido.



Algunos recién nacidos expuestos a venlafaxina tarde en el tercer trimestre han desarrollado complicaciones que han requerido alimentación por sonda, soporte respiratorio u hospitalización prolongada. Tales complicaciones pueden aparecer inmediatamente tras el parto.

Lactancia

Venlafaxina y su metabolito activo se excretan en la leche materna. No se conocen claramente sus efectos sobre el lactante. Por tanto, se valorará la continuación/interrupción de la lactancia materna o la continuación/interrupción del tratamiento con venlafaxina, teniendo en cuenta el efecto beneficioso de la lactancia para el niño y el efecto beneficioso del tratamiento con venlafaxina para la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia que tiene Venlafaxina Teva sobre la capacidad de conducir y sobre la utilización de las máquinas es de leve a moderada. Esto debe tenerse en cuenta cuando se conduce un vehículo o cuando se realicen tareas que requieran precisión.

4.8. Reacciones adversas

A menudo es difícil distinguir entre reacciones adversas debidas al tratamiento y los síntomas de la depresión.

La aparición de muchos de estos efectos adversos está relacionada con la dosis.

Evaluación de las frecuencias:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras:	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras:	$< 1/10.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Exploraciones complementarias

Raras: prolongación del tiempo de hemorragia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: trombocitopenia

Muy raras: discrasias sanguíneas (incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia y pancitopenia)

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos, cefaleas, incremento del tono muscular, parestesia, sedación, temblor.

Poco frecuentes: mioclonía.

Raras: síndrome serotoninérgico, síndrome neuroléptico maligno (SNM).

Muy raras: reacciones extrapiramidales (incluyendo distonía y discinesia), discinesia tardía, delirio.

Trastornos oculares

Frecuentes: anomalías en la acomodación, midriasis, trastornos visuales.



Muy raras: glaucoma de ángulo cerrado.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: tinnitus.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: bostezos.

Muy raras: eosinofilia pulmonar con síntomas como disnea, dolor torácico.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: disminución del apetito, estreñimiento, náuseas, vómitos, anorexia, sequedad de boca.

Poco frecuentes: bruxismo, percepción alterada del gusto, diarrea.

Muy raras: pancreatitis.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: afectación de la micción (en su mayoría discontinuación de la micción).

Poco frecuentes: retención urinaria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: sudoración (incluyendo los sudores nocturnos)

Poco frecuentes: dermatitis, alopecia, reacciones de fotosensibilidad, erupción cutánea.

Muy raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, picor, prurito, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras: rabdomiólisis.

Trastornos endocrinos

Muy raras: aumento de los niveles de prolactina.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: aumento de los niveles séricos de colesterol (especialmente relacionado con el tratamiento a largo plazo y posiblemente con el uso de dosis elevadas), pérdida de peso.

Poco frecuentes: hiponatremia, aumento de peso.

Raras: síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipertensión, vasodilatación (principalmente sofocos), equimosis, sangrado de membranas mucosas.

Poco frecuentes: hipotensión, hipotensión postural, síncope.

Raras: hemorragias (incluyendo hemorragias cerebrales), sangrado gastrointestinal.

Trastornos generales

Frecuentes: debilidad/fatiga, astenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: fotosensibilidad.

Muy raras: anafilaxis.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: alteraciones de las pruebas hepáticas.

Raras: hepatitis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: problemas en la eyaculación, disfunción eréctil, disminución de la libido.

Poco frecuentes: menorragia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: insomnio, somnolencia, nerviosismo, pesadillas, trastornos orgásmicos (en hombres),

Poco frecuentes: apatía, alucinaciones, agitación, trastornos orgásmicos (en mujeres).

Raras: convulsión, manía o hipomanía, acatisia.

No conocida: ideas de suicidio y conducta suicida*

* Se ha notificado casos de ideas de suicidio y conducta suicida durante el tratamiento con venlafaxina o de forma temprana tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos pediátricos, las siguientes reacciones adversas se notificaron con una frecuencia similar a la de pacientes adultos: dolor abdominal, agitación, anorexia, pérdida de peso, incremento de la presión sanguínea y del colesterol sérico, dispepsia, equimosis, sangrado nasal y mialgia.

Se han comunicado síntomas de retirada en pacientes con depresión como en pacientes con un trastorno de ansiedad generalizado o un trastorno de ansiedad social. Existe una relación entre la interrupción repentina, la disminución de la dosis o la disminución progresiva de la dosis, y la aparición de nuevos síntomas. La incidencia de estos síntomas aumenta con las dosis elevadas y con una administración prolongada. Se han notificado mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Normalmente se dan en los primeros días tras la interrupción del tratamiento pero se ha comunicado este tipo de síntomas en casos muy raros en pacientes que olvidaron una dosis. Por lo general, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven dentro de las 2 primeras semanas, aunque en algunos pacientes se puede prolongar (2-3 meses o más). Por lo tanto, se recomienda que, cuando ya no se requiere el tratamiento con Venlafaxina Teva, se realice una retirada gradual mediante disminución de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4)

4.9. Sobredosis

En la experiencia post-comercialización, se han comunicado casos de muerte de pacientes que, accidentalmente, tomaron una sobredosis de venlafaxina en combinación con alcohol y/o otros medicamentos.

Los síntomas notificados tras la sobredosis incluyen cambios en el nivel de consciencia (desde la somnolencia hasta el coma), pero también agitación, dolencias gastrointestinales como vómitos, diarrea, temblores, alteraciones electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del QRS), taquicardia sinusal y ventricular, bradicardia, hipotensión o una (leve) hipertensión y ataques epilépticos.

Tratamiento en caso de sobredosis

Asegurar una adecuada vía aérea, oxigenación y ventilación. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza inmediatamente después de la ingestión o administración de carbón



activo en combinación de sulfato de sodio. Otros tratamientos deberán ser sintomáticos. Se recomienda monitorizar el ritmo cardíaco y los signos vitales. No se recomienda la inducción de la emesis cuando exista riesgo de aspiración. No existe beneficio conocido debido a la diuresis forzada, la diálisis, hemoperfusión o la exanguineotransfusión.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos

Código ATC: N06A X16

Mecanismo de acción

Venlafaxina es un antidepresivo estructuralmente nuevo que no está relacionado químicamente con los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos o con otros antidepresivos disponibles. Es un racemato con dos enantiómeros activos.

El mecanismo de la acción antidepresiva de venlafaxina en el hombre está relacionado con la potenciación de la actividad neurotransmisora en el sistema nervioso central. Estudios preclínicos han demostrado que venlafaxina y su principal metabolito, O-desmetilvenlafaxina (ODV), son potentes inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Venlafaxina también inhibe débilmente la recaptación de dopamina.

Los estudios llevados a cabo en animales mostraron que los antidepresivos tricíclicos pueden reducir la capacidad de respuesta de los receptores beta-adrenérgicos, tras la administración prolongada. Por el contrario, venlafaxina y ODV reducen la capacidad de respuesta β -adrenérgica tanto con la administración aguda (dosis única) como en la administración crónica.

Venlafaxina y ODV son muy similares en relación a su acción global sobre la recaptación de neurotransmisores.

Venlafaxina carece prácticamente de afinidad *in vitro* por los receptores muscarínicos colinérgicos, H_1 -histaminérgicos o α_1 -adrenérgicos del cerebro de rata. La actividad farmacológica en estos receptores puede relacionarse con diversos efectos secundarios relacionados con otros fármacos antidepresivos, tales como efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares.

Venlafaxina no posee actividad inhibitoria de la monoamino oxidasa (MAO).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La venlafaxina se absorbe bien y experimenta un amplio metabolismo de primer paso. Tras la administración de dosis únicas de 25 a 150 mg, el promedio de las concentraciones plasmáticas máximas de venlafaxina se alcanza en unas 2,4 horas y oscila, aproximadamente, entre 33 y 172 ng/ml. Venlafaxina se metaboliza, en gran parte, en el hígado. La O-desmetilvenlafaxina es el principal metabolito activo de venlafaxina. El promedio de vida media de eliminación de venlafaxina y ODV es de unas 5 y 11 horas, respectivamente. El promedio de las concentraciones plasmáticas máximas de ODV está comprendido entre unos 61 a 325 ng/ml y se alcanza en aproximadamente 4,3 horas. En general, las concentraciones plasmáticas de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina son proporcionales a las dosis. Venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina se fijan a las proteínas plasmáticas en un 27 % y un 30 %, respectivamente. ODV, otros metabolitos



menores de venlafaxina y la venlafaxina no metabolizada se excretan principalmente por vía renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En numerosas pruebas venlafaxina y su metabolito principal en humanos no mostró mutagenicidad en los seres humanos. En estudios a largo plazo en ratas y en ratones, no revelaron evidencia de potencial carcinogénico. En los estudios de toxicidad reproductora en ratas y conejos, no se observaron efectos teratogénicos, pero sí embriotóxicos, en las ratas. Se observó disminución en el peso fetal y aumento en la mortalidad de los recién nacidos y crías a niveles de dosis justo por encima de la dosis diaria humana máxima.

En estudios *in vitro* se ha observado un bloqueo parcial de los canales de sodio cardíacos a concentraciones micromolares. No está clara la relación entre la aparición de arritmia y fibrilación ventricular tras una sobredosis o la inhibición de la metabolización de la venlafaxina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Lactosa spray seco
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Almidón glicolato sódico (Tipo A)
Oxido de hierro amarillo (E172)
Oxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters transparentes de PVC/PVdC-aluminio.

Venlafaxina Teva 37,5 mg comprimidos: envases blister de 10,20, 28, 30, 50, 56, 60 y 100 comprimidos. Envases hospitalario de 50 comprimidos

Venlafaxina Teva 50 mg comprimidos: envases blister de 28, 30, 42, 56, 60 y 100 comprimidos. Envases hospitalario de 50 comprimidos

Venlafaxina Teva 75 mg comprimidos: envases blister de 20, 28, 30, 50, 56, 60 y 100 comprimidos. Envases hospitalario de 50 y 500 (10x50) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TEVA PHARMA S.L.U.

C/ Anabel Segura, 11, Edificio Albatros B, 1ª planta
(Alcobendas) - 28108 – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO