

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DISLAVEN RETARD 75 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EFG.
DISLAVEN RETARD 150 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

DISLAVEN RETARD 75 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA:
Venlafaxina (DCI) (hidrocloruro).....75 mg.
Excipiente: sacarosa.....93,74 mg
DISLAVEN RETARD 150 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA:
Venlafaxina (DCI) (hidrocloruro).....150 mg.
Excipiente: sacarosa.....187,31 mg

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula de liberación prolongada.

Las cápsulas de DISLAVEN RETARD 75 mg son cápsulas de gelatina dura de cuerpo y tapa blanco opaco, y que contienen pellets blancos o blanquecinos.

Las cápsulas de DISLAVEN RETARD 150 mg son cápsulas de gelatina dura de cuerpo y tapa transparente, y que contienen pellets blancos o blanquecinos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la depresión. Prevención de las recaídas del episodio depresivo y recurrencias de nuevos episodios.

4.2 Posología y forma de administración

Dosificación habitual

La dosis habitual recomendada es de 75 mg al día, administrados en una sola dosis por vía oral.

Si, tras dos semanas de tratamiento, no se obtiene la mejoría clínica esperada, la dosis puede incrementarse a 150 mg al día, administrados en una sola dosis.

Si se precisara, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 225 mg una vez al día. Los incrementos de dosis deberán efectuarse a intervalos de aproximadamente 2 semanas o más, pero no inferiores a 4 días.

Prevención de recaídas/recurrencias de la depresión



Normalmente las dosis para la prevención de recaídas y recurrencias de la depresión son similares a las utilizadas durante el tratamiento inicial. Los pacientes deberían ser reevaluados para valorar el beneficio de la terapia a largo plazo.

Forma de administración

Se recomienda ingerir DISLAVEN RETARD durante las comidas con un poco de líquido. La cápsula debe ingerirse entera. No dividir, aplastar, masticar o disolver la cápsula en agua. DISLAVEN RETARD debe administrarse una vez al día, aproximadamente a la misma hora de la mañana o de la tarde.

Los pacientes afectos de depresión que se encuentren actualmente en tratamiento con venlafaxina (en comprimido de liberación inmediata) a dosis terapéuticas pueden cambiarse a DISLAVEN RETARD a la dosis equivalente más próxima (mg/día). No obstante, en algunos casos puede ser necesario el ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal deben recibir dosis de DISLAVEN RETARD menores de las habituales.

La dosis diaria de venlafaxina debe reducirse entre un 25% – 50 % en los pacientes cuyo índice de filtración glomerular (IFG) esté comprendido entre 10 y 70 ml/min.

La dosis diaria de venlafaxina debe reducirse en un 50% en pacientes sometidos a hemodiálisis. No debe administrarse venlafaxina hasta que la sesión de hemodiálisis haya terminado.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, debe reducirse la dosis total diaria un 50%

En pacientes con cuadros graves de disfunción hepática, pueden ser necesarias reducciones de más del 50%.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda el ajuste de la dosis únicamente por razones de edad. Sin embargo, al igual que con otros antidepresivos, deberá administrarse con precaución, especialmente en los aumentos de dosis.

Uso en pediatría

No se ha establecido la eficacia del fármaco en pacientes de edades inferiores a 18 años y los datos de los ensayos clínicos sugieren un aumento del riesgo de ideación suicida e intento de suicidio, por lo que venlafaxina no debe utilizarse en pacientes menores de 18 años (ver sección 4.4).

Tratamiento de mantenimiento/continuación/prolongado

Se deberá reevaluar periódicamente la utilidad del tratamiento a largo plazo con venlafaxina. Se acepta de manera general que los episodios agudos de depresión grave requieren varios meses, o aún más, de tratamiento farmacológico mantenido.

Síntomas de retirada observadas durante el tratamiento con ISRS.

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 de 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.

En las pruebas clínicas realizadas con cápsulas de venlafaxina, el periodo de reducción se obtuvo disminuyendo la dosis diaria 75 mg a intervalos de 1 semana.



4.3 Contraindicaciones

- DISLAVEN RETARD está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a alguno de los excipientes.
- El uso de venlafaxina está contraindicado durante el embarazo, debido al riesgo de aparición de reacciones de retirada en el recién nacido.
- No administrar durante la lactancia.
- No administrar concomitantemente con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).

El tratamiento con venlafaxina no debe iniciarse como mínimo, hasta pasados 14 días desde la interrupción del tratamiento con IMAO; este intervalo podría ser menor en el caso de IMAO reversibles (ver información de prescripción del IMAO reversible). Venlafaxina debe interrumpirse, como mínimo, 7 días antes de iniciar tratamiento con cualquier IMAO.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años:

DISLAVEN RETARD no deberá 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, carecemos de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

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.

Se recomienda controlar periódicamente la presión arterial en pacientes tratados con venlafaxina, dado que puede aumentar la presión arterial de forma dosis-dependiente (ver sección 5.1). Durante el período postcomercialización, se han comunicado casos de tensión arterial elevada que han requerido tratamiento inmediato. Debe controlarse la hipertensión preexistente antes del tratamiento con venlafaxina.

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

Pueden aparecer convulsiones en el tratamiento con venlafaxina y deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. No obstante, en los estudios previos a la comercialización no se produjeron convulsiones durante la utilización de venlafaxina en el tratamiento de la depresión.

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.

Al igual que con otros antidepresivos, se deberá usar venlafaxina con precaución en pacientes con antecedentes de manía debido a que pueden aparecer cuadros de manía o hipomanía durante el tratamiento.



Pueden producirse episodios de agresividad en una pequeña proporción de pacientes que han recibido un tratamiento antidepresivo, incluyendo el tratamiento con venlafaxina, la reducción o la discontinuidad en la dosis.

Al igual que con otros antidepresivos, la venlafaxina debe administrarse cuidadosamente en aquellos pacientes con historiales de agresión.

Durante el tratamiento con venlafaxina, puede aparecer hiponatremia y/o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), normalmente en pacientes con depleción de volumen o deshidratados, incluyendo ancianos y pacientes en tratamiento con diuréticos.

Suicidio/pensamientos suicidas: La depresión se asocia con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autoagresión y 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 de ser estrechamente vigilados durante ese periodo. La experiencia clínica indica que el riesgo de autoagresión es máximo al inicio del proceso depresivo y que puede aumentar de nuevo cuando comienza a mejorar el cuadro clínico. Además los antidepresivos pueden, raramente, incrementar el riesgo de pensamientos suicidas y autoagresión.

Debe realizarse un estrecho seguimiento de los pacientes tratados con venlafaxina con respecto a un empeoramiento clínico o ideación suicida, especialmente al iniciar la terapia o siempre que haya un cambio en la dosificación.

Los pacientes con antecedentes de comportamiento suicida y aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previo al inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intento de suicidio durante el mismo, por lo que deben de ser cuidadosamente vigilados. Este riesgo de comportamiento suicida puede ser mayor entre los pacientes jóvenes.

La venlafaxina también se prescribe en otros trastornos psiquiátricos que, en ocasiones, pueden acompañar a la depresión. En estos pacientes, deben de tomarse las mismas precauciones que las descritas para los pacientes con depresión mayor.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de comportamientos suicidas y se les debe de prestar atención médica inmediata en el caso de que se presenten estos síntomas

Dado el riesgo de suicidio de los pacientes con depresión, se deberá prescribir inicialmente el envase con el número menor de cápsulas con la finalidad de reducir el riesgo de sobredosis (ver sección 4.8).

Los fármacos que inhiben la recaptación de serotonina pueden dar lugar a anomalías de la agregación plaquetaria. Se han descrito algunos casos de hemorragias de diferente localización con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Este hecho debe tenerse en cuenta especialmente en aquellos pacientes que, además estén recibiendo anticoagulantes, medicamentos que afecten la función plaquetaria (p.ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, ticlopidina, clopidogrel, antiinflamatorios no esteroideos) o que puedan incrementar el riesgo de hemorragia.

Asimismo deberá tenerse especial precaución con los pacientes que presenten trastornos hemorrágicos o predisposición a los mismos.

Venlafaxina no está indicada como agente adelgazante ni en monoterapia ni en combinación con otros productos ya que en esta indicación no se ha demostrado su seguridad y eficacia.



Síntomas de retirada observados durante el tratamiento con ISRS:

Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas durante la suspensión del tratamiento se presentaron en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y en el 17% de los pacientes que utilizaron placebo.

El riesgo de reacciones de retirada depende de varios factores entre los que se encuentran la duración del tratamiento, la dosis utilizada y el ritmo de la reducción de dosis. Los síntomas de retirada comunicados con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea.

Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de discontinuación del tratamiento; sin embargo en raras ocasiones se han comunicado casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Normalmente estos síntomas son autolimitados y se resuelven en dos semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar. Por lo tanto es importante tener en cuenta que cuando se suspende el tratamiento con venlafaxina debe reducirse gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o incluso meses de acuerdo con las necesidades de cada paciente (ver “*Síntomas de retirada observadas durante el tratamiento con ISRS*” en la sección 4.2).

Se deberán monitorizar los niveles de colesterol durante el tratamiento a largo plazo ya que en los ensayos clínicos se han observado elevaciones en los niveles séricos de colesterol en un 5% de los pacientes en tratamiento con venlafaxina durante al menos 3 meses.

Acatisia/agitación psicomotora: El uso de venlafaxina 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. Su aparición es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes en los que aparece esta sintomatología, puede ser perjudicial aumentar la dosis y puede ser necesario valorar el uso de venlafaxina.

DISLAVEN RETARD es una formulación de liberación prolongada gracias a que contiene esferoides que hacen posible la liberación del fármaco de forma lenta en el aparato digestivo. Estos esferoides poseen una parte insoluble que es eliminada por las heces, siendo en ocasiones visibles en las mismas.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento no contiene gluten.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)



Se han notificado reacciones adversas 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. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, sofocos, vértigo, hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

Fármacos con actividad sobre el sistema serotoninérgico

Basándose en el mecanismo de acción conocido de la venlafaxina y su potencial de desencadenar un síndrome serotoninérgico, se recomienda precaución cuando se administre venlafaxina en combinación con fármacos que puedan afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos tales como los triptanes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), o litio.

Indinavir

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

Warfarina

Venlafaxina puede potenciar el efecto anticoagulante de warfarina.

Etanol

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 con venlafaxina.

Haloperidol

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró un descenso del 42% en el aclaramiento oral total para este fármaco, un incremento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la C_{\max} , pero no afectó a la semivida del mismo. Esto deberá ser tenido en cuenta en pacientes que reciban haloperidol y venlafaxina de forma concomitante ya que será necesario disminuir la dosis de haloperidol.

Cimetidina

Cimetidina ha mostrado inhibir el efecto de primer paso hepático de venlafaxina. Es esperable que la actividad farmacológica de venlafaxina se vea ligeramente incrementada en la mayoría de los pacientes. En ancianos y en pacientes con disfunción hepática esta interacción puede ser más pronunciada.

Imipramina

Venlafaxina no alteró las farmacocinéticas de imipramina o 2-hidroxi-imipramina. Sin embargo incrementó el AUC, C_{\max} y C_{\min} de desipramina alrededor de un 35%. El AUC para 2-hidroxi-imipramina duplicó su valor de 2,5 a 4,5. Imipramina no alteró las farmacocinéticas de venlafaxina ni de O-desmetilvenlafaxina. Esto deberá tenerse en cuenta en pacientes tratados con imipramina y venlafaxina de forma concomitante.

Ketoconazol:

Un estudio farmacocinético realizado con ketoconazol con metabolizadores rápidos (MR) y metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 dio como resultado concentraciones plasmáticas de venlafaxina y ODV mayores, en la mayoría de los sujetos a los que se les administró seguidamente Ketoconazol. La C_{\max} de Venlafaxina aumentó un 26% en sujetos MR y un 48% en sujetos ML. Los valores de la C_{\max} para ODV aumentaron un 14% y un 29% en sujetos MR y sujetos ML, respectivamente. El AUC de venlafaxina aumentó un 21% en sujetos MR y un 70%



en sujetos ML. Los valores de AUC para ODV se incrementaron un 23% y un 141% en sujetos MR y ML, respectivamente.

Metoprolol

La administración concomitante de venlafaxina (50 mg cada 8 horas durante 5 días) y metoprolol (100 mg cada 24 horas durante 5 días) 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.

Risperidona

Venlafaxina incrementó el AUC de risperidona en un 32% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la cantidad total de principio activo (suma de risperidona más 9-hidroxisperidona). Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

Diazepam

Diazepam no parece afectar la farmacocinética tanto de venlafaxina como de O-desmetilvenlafaxina. Venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de diazepam.

Litio

Las farmacocinéticas de Venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina no se ven afectadas con la administración concomitante de litio. Venlafaxina a su vez no tiene efectos sobre la farmacocinética del litio (Ver también el apartado *Fármacos con actividad sobre el sistema serotoninérgico*).

Fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas

Venlafaxina no se une en elevada proporción a proteínas plasmáticas (27%); por ello, no es esperable que la administración de venlafaxina a pacientes en tratamiento con fármacos de elevada unión a proteínas plasmáticas provoque un aumento de la concentración libre de estos fármacos.

Inhibidores o inductores de los enzimas hepáticos

La inducción o inhibición en los sistemas enzimáticos hepáticos puede afectar el metabolismo y la farmacocinética de venlafaxina. Cuando se administra concomitantemente venlafaxina con un inhibidor de los enzimas hepáticos, es conveniente reducir la dosis de venlafaxina al mínimo eficaz.

Triptófano

La administración concomitante de venlafaxina y triptófano podría inducir una mayor incidencia de efectos secundarios relacionados con la 5-HT. No hay experiencia en cuanto al uso concomitante de venlafaxina con triptófano en pacientes deprimidos.

Fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450

Los estudios indican que venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6. Venlafaxina no inhibió CYP3A4, CYP1A2, y CYP2C9 *in vitro*. Tampoco se han hallado interacciones *in vivo* con los siguientes fármacos: alprazolam (CYP3A4), cafeína (CYP1A2), carbamazepina (CYP3A4), y diazepam (CYP3A4 y CYP2C19) y tolbutamida (CYP2C9).

4.6. Embarazo y lactancia



Uso durante el embarazo

No se ha establecido la seguridad de empleo de venlafaxina durante el embarazo. Venlafaxina debe administrarse a mujeres embarazadas sólo si el beneficio potencial supera al posible riesgo. Si se usa venlafaxina durante el embarazo o poco antes del parto, pueden aparecer reacciones de retirada en el recién nacido. Los neonatos expuestos a venlafaxina después del tercer trimestre desarrollaron complicaciones que requirieron ayuda respiratoria o una hospitalización prolongada.

Uso durante la lactancia

Venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina se excretan en leche humana; por ello está contraindicada su administración durante la lactancia.

Fertilidad

En estudios de reproducción llevados a cabo en animales con el metabolito mayoritario de Venlafaxina se observó una disminución de la fertilidad. Se desconoce la relevancia de este hallazgo en humanos (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque se ha comprobado en voluntarios sanos que DISLAVEN RETARD no afecta la actividad psicomotora, cognoscitiva o el comportamiento complejo, los fármacos psicoactivos pueden deteriorar la facultad de juzgar, pensar 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

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por órganos y sistemas de acuerdo con las categorías de frecuencia siguientes:

Frecuentes: $\geq 1\%$

Poco frecuentes: $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$

Raras: $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$

Muy raras: $< 0,01\%$

Generales

Frecuentes: Astenia, fatiga.

Poco frecuentes: Reacción de fotosensibilidad.

Muy raras: Anafilaxis.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Hipertensión, vasodilatación (principalmente sofocos).

Poco frecuentes: Hipotensión, hipotensión postural, síncope, taquicardia.

Muy raras: Prolongación del intervalo QT, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes).

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Disminución del apetito, estreñimiento, náuseas, vómitos.

Poco frecuentes: Bruxismo., diarrea.

Muy raras: Pancreatitis.



Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Poco frecuentes: Equimosis, sangrado de mucosas.
Raras: Sangrados prolongados, trombocitopenia.
Muy raras: Discrasias sanguíneas (incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia y pancitopenia).

Trastornos del metabolismo y nutrición

- Frecuentes: Hipercolesterolemia (especialmente tras la administración prolongada y a dosis elevadas), pérdida de peso.
Poco frecuentes: Alteraciones de las pruebas de funcionalidad hepática, hiponatremia, aumento de peso.
Raras: Hepatitis, Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).
Muy raras: Aumento de prolactina.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

- Muy raras: Rabdomiólisis.

Trastornos del sistema nervioso

- Frecuentes: Alteración del sueño, disminución de la libido, mareos, sequedad de boca, hipertonía, insomnio, nerviosismo, parestesia, sedación, temblor.
Poco frecuentes: Apatía, alucinaciones, mioclonía, agitación.
Raras: Convulsiones, manía, síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico, agitación psicomotora/acatisia (ver sección 4.4).
Muy raras: Delirio, reacciones extrapiramidales (incluyendo distonía y discinesia), discinesia tardía.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Frecuentes: Bostezos.
Muy raras: Eosinofilia pulmonar.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Frecuentes: Sudoración (incluyendo sudores nocturnos).
Poco frecuentes: Rash (erupción cutánea), alopecia.
Muy raras: Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, prurito, urticaria.

Trastornos sensoriales

- Frecuentes: Anomalías en la acomodación, midriasis, trastornos visuales.
Poco frecuentes: Percepción alterada del gusto, acúfenos.
Muy raras: Glaucoma de ángulo cerrado.

Trastornos renales y urinarios

- Frecuentes: Eyaculación/orgasmo anormales (varones), anorgasmia, disfunción eréctil, afectación de la micción (en su mayoría retención).
Poco frecuentes: Orgasmo anormal (mujeres), menorragia, retención urinaria.

El perfil de reacciones adversas en pacientes ancianos es similar al que se presenta en pacientes adultos.

Con medicamentos inhibidores de la recaptación de serotonina se han descrito raramente hemorragias (equimosis, hemorragias ginecológicas, sangrado gastrointestinal y otros sangrados cutáneos o de mucosas, ver sección 4.4).



Síntomas de retirada observadas durante la suspensión del tratamiento con ISRS:

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 parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea (ver sección 4.2 y 4.4).

Aunque pueden aparecer reacciones de retirada al interrumpir el tratamiento, los datos clínicos y preclínicos disponibles no sugieren que venlafaxina origine dependencia o tolerancia.

4.9 Sobredosis

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

Tratamiento de la sobredosis

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 de la eméesis 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

Grupo farmacoterapéutico: otros antidepresivos.

Código ATC: N06AX16.

La venlafaxina es un antidepresivo estructuralmente nuevo que no está relacionado químicamente con los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos o con otros antidepresivos disponibles. Pertenece al grupo farmacoterapéutico: antidepresivos inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas (N: Sistema nervioso central).

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Depresión

El mecanismo de la acción antidepresiva de venlafaxina en el hombre está relacionado con la potenciación de la actividad monoaminérgica en el sistema nervioso central. En estudios preclínicos se ha comprobado que la venlafaxina y su metabolito principal, ODV, son unos potentes inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

La venlafaxina también inhibe débilmente la recaptación de dopamina. Los estudios en animales muestran que los antidepresivos tricíclicos, si se administran a largo plazo, pueden reducir la



capacidad de respuesta de los receptores β -adrenérgicos centrales. Por el contrario, venlafaxina y ODV reducen la capacidad de respuesta β -adrenérgica tanto en la administración aguda (dosis única) como en la administración a largo plazo. Estos últimos resultados pueden predecir un comienzo más rápido de la actividad de la venlafaxina. La venlafaxina y la ODV son muy parecidas en cuanto a su acción global sobre la recaptación de los neurotransmisores.

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

En un meta-análisis se analizó el efecto de la venlafaxina sobre la tensión arterial mediante un análisis de supervivencia multivariante con una muestra de 3.744 pacientes. Se observó que el efecto de la venlafaxina dependía mucho de la dosis, siendo la incidencia de tensión diastólica supina (TAD) elevada estadística y clínicamente significativa sólo a dosis por encima de 300 mg/día. En dosis de 300 mg/día o menos, el tratamiento con venlafaxina no incrementó significativamente las tasa de elevación sostenida en TAD supina cuando se compararon con placebo (p.e. 2,9% versus 2,2%) (Thase, 1998).

Prevención de Recaídas / Recurrencias de la depresión

En un estudio con pacientes ambulatorios con depresión que habían respondido a venlafaxina durante una fase inicial de tratamiento abierto de 8 semanas, éstos fueron asignados al azar para continuar con venlafaxina o placebo durante 6 meses. El estudio demostró una tasa de recaídas significativamente menor en los pacientes que toman venlafaxina en comparación con aquellos que toman placebo.

En otro estudio con pacientes ambulatorios con depresión que habían respondido a DISLAVEN RETARD (la forma de liberación inmediata) durante una fase inicial de tratamiento abierto de 6 meses, fueron asignados al azar a una terapia de mantenimiento con venlafaxina o placebo durante 12 meses. El estudio demostró una tasa de recurrencia significativamente menor en los pacientes que toman venlafaxina en comparación con aquellos que toman placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética

Las concentraciones del estado de equilibrio de venlafaxina y de ODV se alcanzan en el plazo de 3 días tras su administración repetida por vía oral. La venlafaxina y la ODV muestran una cinética lineal a lo largo del nivel de dosis de 75 a 450 mg/día. El aclaramiento plasmático en estado de equilibrio (media \pm DE) de la venlafaxina y de la ODV es de $1,3 \pm 0,6$ y $0,4 \pm 0,2$ L/h/kg, respectivamente. La semivida de eliminación aparente es de 5 ± 2 y 11 ± 2 horas, respectivamente; y el volumen de distribución aparente (en estado de equilibrio) es de $7,5 \pm 3,7$ y $5,7 \pm 1,8$ L/kg, respectivamente.

Absorción

De acuerdo a los estudios de balance de masas, se absorbe como mínimo el 92% de una dosis oral única de venlafaxina, lo que indica que la absorción de ésta es prácticamente completa. Sin embargo, el metabolismo presistémico de la venlafaxina (que origina fundamentalmente el metabolito activo, ODV) reduce la biodisponibilidad absoluta de la venlafaxina al $42\% \pm 15\%$.

Tras la administración de venlafaxina, las concentraciones plasmáticas máximas de venlafaxina y de ODV se alcanzan en el plazo de $6,0 \pm 1,5$ y $8,8 \pm 2,2$ horas, respectivamente. La tasa de absorción



de la venlafaxina tras la administración de venlafaxina cápsulas es más lenta que su tasa de eliminación. En consecuencia, la semivida de eliminación aparente de la venlafaxina tras la administración de venlafaxina (15 ± 6 horas) es realmente la vida media de absorción en vez de la auténtica semivida de disposición (5 ± 2 horas) que se observa tras la administración de un comprimido de liberación inmediata.

En la administración de dosis diarias iguales de venlafaxina en forma de comprimido de liberación inmediata o en forma de cápsula de liberación prolongada, la exposición (AUC, área bajo la curva de concentración) a la venlafaxina y a la ODV fue similar con los dos tratamientos, mientras que la fluctuación de las concentraciones plasmáticas fue ligeramente menor tras el tratamiento con la cápsula de venlafaxina. Por tanto, la cápsula de liberación prolongada de venlafaxina resulta en una tasa de absorción más lenta, pero en una absorción (es decir, AUC) de la misma cuantía que con el comprimido de venlafaxina de liberación inmediata.

Metabolismo

Tras su absorción, la venlafaxina sufre un amplio metabolismo presistémico en el hígado. Aunque el metabolito principal de la Venlafaxina es la ODV, la venlafaxina también se metaboliza a N-desmetilvenlafaxina, N,O-didesmetilvenlafaxina y otros metabolitos menores. Los estudios *in vitro* indican que la formación de ODV es catalizada por la isoenzima CYP2D6 y que la formación de la N-desmetilvenlafaxina lo es por las isoenzimas CYP3A3/4. Los resultados de los estudios *in vitro* se han confirmado en un estudio clínico con sujetos que eran malos y buenos metabolizadores por la isoenzima CYP2D6: A pesar de las diferencias metabólicas entre los metabolizadores malos y buenos por la CYP2D6, la exposición total a la suma de las dos sustancias activas (venlafaxina y ODV) fue similar en los dos grupos de metabolizadores. Por consiguiente, tanto los malos como los buenos metabolizadores por la CYP2D6 pueden recibir tratamiento con la misma pauta de Venlafaxina.

El grado de unión de la venlafaxina a las proteínas plasmáticas del hombre es del $27\% \pm 2\%$ a concentraciones comprendidas entre 2,5 y 2,215 ng/ml, mientras que el grado de unión de la ODV a las proteínas plasmáticas del hombre es del $30\% \pm 12\%$ a concentraciones comprendidas entre 100 y 500 ng/ml. En la administración concomitante de venlafaxina con otros fármacos no son de esperar interacciones medicamentosas. Tras su administración intravenosa, el volumen de distribución de la venlafaxina en estado de equilibrio es de $4,4 \pm 1,9$ L/kg, lo que indica que la venlafaxina se distribuye bien más allá del agua corporal total.

Eliminación

Tras una sola dosis de venlafaxina radiomarcada, en torno al 87% de la dosis se recupera por la orina de 48 horas, en forma de venlafaxina inalterada (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) y otros metabolitos inactivos menores (27%); en 72 horas se recupera el 92% de la dosis radiactiva. Por tanto, la vía principal de eliminación de la venlafaxina es la renal.

Interacciones Alimentos-Fármaco

La administración de venlafaxina con los alimentos no ejerce efecto sobre la absorción de la venlafaxina o sobre la formación subsiguiente de la ODV.

Edad y sexo

La edad y el sexo del paciente no modifican la farmacocinética de venlafaxina. En personas de más de 60 años de edad se observó una reducción del 20% del aclaramiento de ODV. Esto se debió probablemente a la disminución de la función renal, característica del envejecimiento. En la administración a largo plazo de venlafaxina a voluntarios sanos no se observó acumulación de la venlafaxina o de la ODV.



Insuficiencia hepática

En algunos pacientes con cirrosis hepática compensada (insuficiencia hepática moderada) después de la administración de una dosis única de venlafaxina, la disposición farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina se alteró significativamente. La reducción del metabolismo de venlafaxina y de la eliminación de O-desmetilvenlafaxina generó concentraciones plasmáticas más elevadas de ambos compuestos.

En un segundo estudio, se administró venlafaxina por vía intravenosa y oralmente a sujetos normales (n = 21), y a sujetos con un índice de Child-Pugh A (n = 8) y de Child-Pugh B (n = 11) (con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente). La biodisponibilidad oral fue, aproximadamente, el doble en el caso de los sujetos con insuficiencia hepática con respecto a los sujetos normales. En los sujetos con insuficiencia hepática, la semivida de eliminación oral de venlafaxina fue dos veces más larga y el aclaramiento por vía oral se redujo más de la mitad comparado con sujetos normales. En los sujetos con insuficiencia hepática, la semivida de eliminación de ODV oral se prolongó, aproximadamente, un 40%, mientras que el aclaramiento por vía oral de ODV fue similar al de los sujetos normales. Se observó un amplio grado de variabilidad interindividual.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, se redujo el aclaramiento total de Venlafaxina y ODV, y aumentó la vida media de eliminación. La reducción del aclaramiento total fue más acusada en personas con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La DL₅₀ oral de la venlafaxina en el ratón fue de 405 mg/kg, en ratas hembra de 336 mg/kg y de 673 mg/kg en ratas macho. Estos valores equivalen a 45-90 veces la dosis máxima recomendada en el hombre.

Los estudios con venlafaxina en ratas y en ratones no revelaron evidencia de carcinogénesis. En una amplia gama de ensayos *in vitro* e *in vivo*, venlafaxina no mostró efectos mutagénicos.

En un estudio en el que, tanto ratas macho como hembra fueron expuestas al metabolito mayoritario de venlafaxina (ODV), se observó una disminución de la fertilidad. La exposición fue aproximadamente de 2 a 3 veces la dosis humana de 225 mg/día. Se desconoce la relevancia de este hallazgo en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Esferas de azúcar 20 (sacarosa y almidón de maíz sin gluten)

Etilcelulosa

Ácido esteárico

Talco

Componentes de la cápsula:

Gelatina

Dióxido de titanio (E-171)

6.2 Incompatibilidades



No procede.

6.3 Período de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas van envasadas en blisters de Al/PVDC-PVC/PVDC.

El contenido de los envases es:

DISLAVEN RETARD 75 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA:

Blisters de 30 y 500 cápsulas

DISLAVEN RETARD 150 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA:

Blisters de 30 y 500 cápsulas

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

LABORATORIOS ADAMED S.L. UNIPERSONAL

Calle golondrina nº 71 (Aravaca, Madrid)

- 28023 – España

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO