

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA(S) FARMACÉUTICA(S),
DOSIS, VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN, TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Viena Austria	Efectin 50 mg - Tabletten	50 mg	Comprimidos	Vía oral
Chipre	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Atenas, Grecia	Efexor	37.5 mg	Comprimidos	Vía oral
Chipre	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Atenas, Grecia	Efexor	50 mg	Comprimidos	Vía oral
Chipre	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Atenas, Grecia	Efexor	75 mg	Comprimidos	Vía oral
Dinamarca	John Wyeth & Brother Ltd. New Lane Havant, Hants PO9 2NG Reino Unido	Efexor	37.5 mg	Comprimidos	Vía oral
Finlandia	John Wyeth & Brothers Ltd, New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG Reino Unido	Efexor	37.5 mg	Comprimidos	Vía oral
Finlandia	John Wyeth & Brothers Ltd, New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG Reino Unido	Efexor	75 mg	Comprimidos	Vía oral

Francia	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Francia	Effexor	25 mg	Comprimidos	Vía oral
Francia	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Francia	Effexor	50 mg	Comprimidos	Vía oral
Francia	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Francia	Trevilor	50 mg	Comprimidos	Vía oral
Alemania	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Alemania	Trevilor Tabletten 25mg	25 mg	Comprimidos	Vía oral
Alemania	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Alemania	Trevilor Tabletten 37.5mg	37.5 mg	Comprimidos	Vía oral
Alemania	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Alemania	Trevilor Tabletten 50mg	50 mg	Comprimidos	Vía oral
Alemania	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Alemania	Trevilor Tabletten 75mg	75 mg	Comprimidos	Vía oral

Grecia	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Atenas, Grecia	EFEXOR	25 mg	Comprimidos	Vía oral
Grecia	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Atenas, Grecia	EFEXOR	37,5 mg	Comprimidos	Vía oral
Grecia	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Atenas, Grecia	EFEXOR	50 mg	Comprimidos	Vía oral
Grecia	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Atenas, Grecia	EFEXOR	75 mg	Comprimidos	Vía oral
Islandia	John Wyeth & Brothers Ltd New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG Reino Unido	Efexor	37.5 mg	Comprimidos	Vía oral
Irlanda	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Reino Unido	Efexor	37.5 mg	Comprimidos	Vía oral
Irlanda	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Reino Unido	Efexor	75 mg	Comprimidos	Vía oral

Italia	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Efexor	25 mg	Comprimidos	Vía oral
Italia	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Efexor	37.5 mg	Comprimidos	Vía oral
Italia	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Efexor	50 mg	Comprimidos	Vía oral
Italia	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Efexor	75 mg	Comprimidos	Vía oral
Italia	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Faxine	37.5 mg	Comprimidos	Vía oral
Italia	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Faxine	50 mg	Comprimidos	Vía oral
Italia	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Faxine	75 mg	Comprimidos	Vía oral
Malta	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH, Reino Unido	Efexor	37.5 mg	Comprimidos	Vía oral

Malta	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH, Reino Unido	Efexor	75 mg	Comprimidos	Vía oral
Noruega	John Wyeth & Brothers Ltd New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG, Reino Unido	Efexor	37.5 mg	Comprimidos	Vía oral
España	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes España	VANDRAL 37,5 mg comprimidos	37.5 mg	Comprimidos	Vía oral
España	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes España	VANDRAL 50 mg comprimidos	50 mg	Comprimidos	Vía oral
España	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes España	VANDRAL 75 mg comprimidos	75 mg	Comprimidos	Vía oral
España	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona España	Dobupal 37,5 mg comprimidos	37.5 mg	Comprimidos	Vía oral
España	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona España	Dobupal 50 mg comprimidos	50 mg	Comprimidos	Vía oral

España	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona España	Dobupal 75 mg comprimidos	75 mg	Comprimidos	Vía oral
Reino Unido	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Reino Unido	Efexor	25 mg	Comprimidos	Vía oral
Reino Unido	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Reino Unido	Efexor	37.5 mg	Comprimidos	Vía oral
Reino Unido	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Reino Unido	Efexor	50 mg	Comprimidos	Vía oral
Reino Unido	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Reino Unido	Efexor	75 mg	Comprimidos	Vía oral

ANEXO II

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LOS
RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y
PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMEA**

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE EFEXOR Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

Efexor se ha incluido en la lista de productos afectados por una armonización de los resúmenes de las características del producto (RCP), redactada por el CMD(h) de conformidad con el apartado 2 del artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE modificada.

A causa de las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros respecto a la autorización del producto mencionado (y sus nombres asociados), la Comisión Europea notificó al CHMP/Secretaría de la EMEA una solicitud oficial de un arbitraje, a tenor del artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE modificada con el fin de resolver las divergencias entre los RCP autorizados en cada país y armonizar así dichos RCP divergentes en toda la UE.

Durante este procedimiento de armonización se examinaron las secciones siguientes de la información del producto:

Sección 4.1 del RCP: Indicaciones terapéuticas

A raíz de la solicitud de la Comisión Europea, la sección 4.1 del resumen de las características del producto se armonizó con la inclusión de las indicaciones terapéuticas siguientes según se redactan y describen a continuación:

- “*tratamiento de los episodios depresivos mayores*” sin hacer referencia alguna a la ansiedad asociada, ya que los estudios diseñados para investigar el efecto ansiolítico de la venlafaxina mostraron que es difícil distinguir la ansiedad del trastorno depresivo concomitante;

- “*prevención de la recurrencia de los episodios depresivos mayores*”, lo que avalan suficientemente los datos aportados. (Se excluyó la indicación de “*prevención de la recidiva de la depresión*” porque, según las directrices actuales de la UE, la recidiva ya queda incluida al aprobarse la indicación de los episodios depresivos mayores). Una minoría de los miembros del CHMP dictaminaron que esta indicación debía eliminarse de la sección 4.1 y que en la sección 4.2 debía incluirse una frase que indicara que el tratamiento a largo plazo también podía servir para prevenir la recurrencia de los episodios depresivos mayores.

Sección 4.2 del RCP: Posología y forma de administración

Se pidió al titular de la autorización de comercialización (TAC) que armonizara los textos siguientes del RCP referentes a la posología:

- limitaciones de la duración del tratamiento con la dosis máxima diaria de 375 mg a 4 semanas;
- diferencias en cuanto a la dosis máxima diaria recomendada.

Episodios depresivos mayores: el CHMP consideró que la dosis máxima de Efexor, de 375 mg/día, es segura y eficaz si se contempla en el largo plazo, y recomendó que se aprobara sin limitaciones en cuanto a la duración en el RCP armonizado.

Uso en pacientes ancianos: según datos publicados que plantean la posibilidad de que el envejecimiento se acompañe de insuficiencia renal y de posibles alteraciones de la sensibilidad y afinidad de los neurotransmisores, se acordó una nueva redacción para este punto del RCP. Se acordó que “*No se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis basándose únicamente en la edad del paciente*”. Sin embargo, en el RCP armonizado también se incluyó la recomendación de tratar con precaución a los pacientes ancianos, de emplear la dosis mínima eficaz y de controlar atentamente al paciente en caso de necesitar un aumento de dosis.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años: se acordó que “*No se recomienda usar venlafaxina en niños ni adolescentes*”. En el RCP armonizado se incluyó también una frase para resaltar que los estudios controlados realizados con niños no habían demostrado que la venlafaxina fuera eficaz para la indicación del “trastorno depresivo mayor”.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: se acordó recomendar en el RCP que se individualizaran las posologías para responder así al aclaramiento variable que presentan los pacientes con insuficiencia hepática.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: se acordó que sería deseable individualizar las posologías, introduciéndose este concepto en el texto de la armonización.

Síntomas de abstinencia observados al interrumpir la venlafaxina: basándose en un texto propuesto para el RCP de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) / inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN) (secciones 4.2, 4.4 y 4.8), revisado por el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia, se acordó incorporar este texto en el RCP armonizado.

Sección 4.3 del RCP: Contraindicaciones

Se pidió al TAC que armonizara la sección 4.3 en la que era necesario evaluar las diferencias siguientes entre RCP:

- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO);
- Seguridad cardiovascular
- Hipertensión incontrolada.

El TAC era de la opinión de que todos los IMAO debían contraindicarse con la venlafaxina. Sin embargo, el CHMP consideró que sólo debían contraindicarse los IMAO no selectivos e irreversibles y que una advertencia clara en la sección 4.4 y la sección 4.5 del RCP debería bastar respecto a los IMAO reversibles. El RCP se modificó para reflejar la postura del CHMP.

Se aportó el informe de un nuevo estudio en el que se concluía que el uso de venlafaxina no se asociaba a un riesgo de muerte súbita cardíaca mayor que el de los ISRS fluoxetina y citalopram o que el de la dusoletina en los pacientes con depresión o ansiedad. Respecto a la seguridad cardiovascular, se acordó que la contraindicación no estaba justificada y que bastaba con revisar la redacción de la sección 4.4.

El TAC era de la opinión de que la contraindicación para pacientes con hipertensión incontrolada no estaba justificada. Como en la sección 4.4 se habían incluido claras advertencias recomendando controlar la presión arterial de todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, el CHMP acordó que la contraindicación para pacientes con hipertensión incontrolada no estaba justificada.

Sección 4.4 del RCP: Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se pidió al TAC que armonizara la sección 4.4, en la que era necesario evaluar las diferencias siguientes entre RCP:

- la mención de casos de agresividad notificados en relación con el inicio y la suspensión del tratamiento;
- el tratamiento de los niños y adolescentes menores de 18 años, que el CHMP recomendó en 2005 que se incluyera en la sección 4.4 del RCP (decisión de la Comisión de 19-VIII-2005);

Respecto a los informes de agresividad, se acordó incluir una frase que indicara que los pacientes tratados con venlafaxina podían volverse agresivos al iniciar y suspender el tratamiento y al cambiar de dosis. También se acordó e introdujo en la sección 4.4 una advertencia sobre el uso de Efexor para tratar a niños y adolescentes menores de 18 años.

Sección 4.5 del RCP: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se pidió al TAC que armonizara la sección 4.5 del resumen de las características del producto, en la que era necesario evaluar las diferencias siguientes entre RCP:

- inhibidores de la monoaminooxidasa.

El TAC deseaba mantener que todos los IMAO debían estar contraindicados, mientras que el CHMP consideraba que sólo debían contraindicarse los IMAO no selectivos e irreversibles, y que una advertencia clara en la sección 4.5 del RCP debía bastar para los IMAO reversibles. El RCP se modificó de acuerdo con la postura del CHMP. En el texto armonizado de la sección 4.4 se indica que los IMAO no selectivos no deben administrarse al mismo tiempo y que la combinación de los IMAO selectivos y reversibles, como la moclobemida, con la venlafaxina no se recomienda, por el riesgo de presentar el síndrome serotoninico.

Sección 4.8 del RCP: Efectos adversos

Se pidió al TAC que identificara las diferencias entre los efectos adversos enumerados en los RCP aprobados a escala nacional y los mencionados en la ficha técnica del TAC, y que organizara la sección 4.8 conforme a la base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA. El titular de la autorización de comercialización completó la valoración de los trastornos urinarios y las hemorragias digestivas y acordó añadirlos a la tabla de reacciones adversas. También se añadió a la tabla de reacciones adversas la inquietud psicomotriz. Después de la revisión, se incluyeron también escalofríos, confusión, despersonalización, dolor de cabeza, trastornos menstruales, palpitaciones y polaquiuria. El TAC no estuvo de acuerdo con la redacción acordada por el PhVWP/CMD(h) para la sección 4.8 del RCP de todos los antidepresivos, pues las ideas de suicidio no se consideran una reacción adversa en los pacientes adultos, pero sí acordó cumplir con el etiquetado de clase obligatorio.

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

Considerando que,

- que el ámbito del procedimiento de arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, el prospecto y el etiquetado,

- que se han evaluado los resúmenes de las características del producto, los etiquetados y los prospectos propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y del debate científico en el seno del Comité,

el CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Eflexor y nombres asociados (véase el Anexo I).

ANEXO III

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO,
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efexor y nombres asociados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos
Efexor y nombres asociados (ver Anexo I) 37.5 mg comprimidos
Efexor y nombres asociados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos
Efexor y nombres asociados (ver Anexo I) 75 mg comprimidos

[Ver el anexo I – debe completarse nacionalmente]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

[Debe completarse nacionalmente]

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

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.

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 cualquiera de los excipientes.

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. La venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras interrumpir un tratamiento con un IMAO irreversible.

La 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 suicidalidad 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 antidepressivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepressivos 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

Efexor 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 antidepressivos 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 Lapp 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 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 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.

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 Efexor teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Efexor para la mujer.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cualquier medicamento psicoactivo puede alterar la capacidad de juicio, pensamiento o las habilidades motoras. Por tanto, cualquier paciente que esté recibiendo Venlafaxina debe tener precaución acerca de su capacidad para conducir o manejar maquinaria peligrosa.

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 gastrointestinal		Sangrado de mucosas, tiempo de sangrado prolongado, trombocitopenia, discrasias sanguíneas (incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia y pancitopenia)

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
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, Despersonalización	Apatía, Alucinaciones, Mioclonia, Agitación, Alteración del equilibrio y coordinación	Acatisia/Agitación psicomotriz, Convulsión, Reacción maniaca	Síndrome neuroléptico maligno (SNM), Síndrome serotoninérgico, Delirio, Reacciones extrapiramidales (incluyendo distonía y discinesia), Discinesia tardía, ideación y comportamientos suicidas**
Órganos de los sentidos		Anomalías en la acomodación, Midriasis, Trastornos visuales	Percepción alterada del gusto, Acúfenos		Glaucoma de ángulo cerrado
Cardiovascular		Hipertensión, Vasodilatación (principalmente sofocos / calores), Palpitaciones	Hipotensión postural, Síncope, Taquicardia		Hipotensión, prolongación de QT, Fibrilación ventricular, Taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes)
Respiratorio		Bostezos			Eosinofilia pulmonar

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
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		Eyacuación / orgasmo anómalos (varones), Anorgasmia, Disfunción eréctil (impotencia), Afectación de la micción (principalmente 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), Escalofríos	Reacción de fotosensibilidad		Anafilaxia

*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.

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 suicidalidad 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 antidotos específicos para venlafaxina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos – Código ATC: NO6A X16

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, H₁-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 inhibidora de la monoaminoxidasa (MAO).

Estudios *in vitro* revelaron que venlafaxina no tiene prácticamente afinidad por los receptores sensibles a benzodiazepina 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 \pm 2 horas y 11 \pm 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

[Debe completarse nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

[Debe completarse nacionalmente]

6.3 Periodo de validez

[Debe completarse nacionalmente]

6.4 Precauciones especiales de conservación

[Debe completarse nacionalmente]

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

[Debe completarse nacionalmente]

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver el Anexo I – Debe completarse nacionalmente]

{Nombre y dirección}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Debe completarse nacionalmente]

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

{DD/MM/AAAA}

[Debe completarse nacionalmente]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

[Debe completarse nacionalmente]

ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL EMBALAJE PRIMARIO
CAJA / FRASCO / ENVASE DE COMPRIMIDOS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efexor y nombres asociados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos.

[Ver Anexo I - Debe completarse nacionalmente]

Venlafaxina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

[Debe completarse nacionalmente]

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Para mayor información, consultar el prospecto.

[Debe completarse nacionalmente]

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

[Debe completarse nacionalmente]

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

[Debe completarse nacionalmente]

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Debe completarse nacionalmente]

{Nombre y Dirección}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Debe completarse nacionalmente]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Debe completarse nacionalmente]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Debe completarse nacionalmente]

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL EMBALAJE PRIMARIO
CAJA / FRASCO / ENVASE DE COMPRIMIDOS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efexor y nombres asociados (ver Anexo I) 37.5 mg comprimidos.

[Ver Anexo I - Debe completarse nacionalmente]

Venlafaxina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

[Debe completarse nacionalmente]

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Para mayor información, consultar el prospecto.

[Debe completarse nacionalmente]

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

[Debe completarse nacionalmente]

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

[Debe completarse nacionalmente]

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Debe completarse nacionalmente]

{Nombre y Dirección}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Debe completarse nacionalmente]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Debe completarse nacionalmente]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Debe completarse nacionalmente]

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL EMBALAJE PRIMARIO
CAJA / FRASCO / ENVASE DE COMPRIMIDOS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efexor y nombres asociados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos.

[Ver Anexo I - Debe completarse nacionalmente]

Venlafaxina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

[Debe completarse nacionalmente]

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Para mayor información, consultar el prospecto.

[Debe completarse nacionalmente]

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

[Debe completarse nacionalmente]

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

[Debe completarse nacionalmente]

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Debe completarse nacionalmente]

{Nombre y Dirección}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Debe completarse nacionalmente]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Debe completarse nacionalmente]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Debe completarse nacionalmente]

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL EMBALAJE PRIMARIO
CAJA / FRASCO / ENVASE DE COMPRIMIDOS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efexor y nombres asociados (ver Anexo I) 75 mg comprimidos.

[Ver Anexo I - Debe completarse nacionalmente]

Venlafaxina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

[Debe completarse nacionalmente]

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Para mayor información, consultar el prospecto.

[Debe completarse nacionalmente]

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

[Debe completarse nacionalmente]

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

[Debe completarse nacionalmente]

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Debe completarse nacionalmente]

{Nombre y Dirección}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Debe completarse nacionalmente]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Debe completarse nacionalmente]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Debe completarse nacionalmente]

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE FIGURAR EN BLISTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efexor y nombres asociados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos.

[Ver Anexo I - Debe completarse nacionalmente]

Venlafaxina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Debe completarse nacionalmente]

{Nombre}

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE FIGURAR EN BLISTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efexor y nombres asociados (ver Anexo I) 37.5 mg comprimidos.

[Ver Anexo I - Debe completarse nacionalmente]

Venlafaxina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Debe completarse nacionalmente]

{Nombre}

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE FIGURAR EN BLISTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efexor y nombres asociados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos.

[Ver Anexo I - Debe completarse nacionalmente]

Venlafaxina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Debe completarse nacionalmente]

{Nombre}

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE FIGURAR EN BLISTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efexor y nombres asociados (ver Anexo I) 75 mg comprimidos.

[Ver Anexo I - Debe completarse nacionalmente]

Venlafaxina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Debe completarse nacionalmente]

{Nombre}

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Efexor y nombres asociados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos
Efexor y nombres asociados (ver Anexo I) 37.5 mg comprimidos
Efexor y nombres asociados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos
Efexor y nombres asociados (ver Anexo I) 75 mg comprimidos

[Ver Anexo I - Debe completarse nacionalmente]

Venlafaxina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Efexor y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Efexor
3. Cómo tomar Efexor
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Efexor
6. Información adicional

1. QUÉ ES EFEXOR Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Efexor es un antidepresivo que pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRN). Este grupo de medicamentos se utiliza para tratar la depresión y otros estados tales como los trastornos de ansiedad. Se cree que las personas que están deprimidas y/o padecen ansiedad tienen niveles inferiores de serotonina y noradrenalina en el cerebro. No se comprende completamente cómo funcionan los antidepresivos, pero pueden ayudar a aumentar los niveles de serotonina y noradrenalina en el cerebro.

Efexor es un tratamiento para adultos con depresión. Tratar los trastornos depresivos adecuadamente es importante para ayudarle a sentirse mejor. Si no se trata, puede que su estado no desaparezca o puede agravarse y volverse más difícil de tratar.

2. ANTES DE TOMAR EFEXOR

No tome Efexor

- Si es alérgico a venlafaxina o a cualquiera de los demás componentes de Efexor.

- Si también está tomando o ha tomado en cualquier momento en los últimos 14 días cualquier medicamento conocido como inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) irreversible usado para tratar la depresión o la enfermedad de Parkinson. Tomar un IMAO irreversible junto con otros medicamentos, incluyendo Efexor, puede producir efectos adversos graves o incluso potencialmente mortales. Además, debe esperar al menos 7 días una vez que deje de tomar Efexor antes de tomar cualquier IMAO irreversible (ver también las secciones “Síndrome serotoninérgico” y “Uso de otros medicamentos”).

Tenga especial cuidado con Efexor

- Si utiliza otros medicamentos que tomados de manera concomitante con Efexor podría aumentar el riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico (ver sección “Uso de otros medicamentos”)
- Si tiene problemas oculares tales como ciertos tipos de glaucoma (aumento de la presión en el ojo).
- Si tiene antecedentes de tensión arterial alta.
- Si tiene antecedentes de problemas cardiacos
- Si tiene antecedentes de ataques (convulsiones)
- Si tiene antecedentes de bajos niveles de sodio en la sangre (hiponatremia).
- Si tiene tendencia a desarrollar cardenales o tendencia a sangrar fácilmente (antecedentes de trastornos hemorrágicos), o si está usando otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.
- Si sus niveles de colesterol aumentan.
- Si tiene antecedentes de o si alguien de su familia ha tenido manía o trastorno bipolar (sentirse sobreexcitado o eufórico).
- Si tiene antecedentes de comportamiento agresivo.

Efexor puede provocar una sensación de inquietud o una incapacidad de sentarse o permanecer de pie. Debe consultar a su médico si le ocurre esto.

Si se le pueden aplicar cualquiera de estos estados, consulte con su médico antes de tomar Efexor.

Pensamientos de suicidio y empeoramiento de su depresión o trastorno de ansiedad

Si está deprimido y/o padece trastornos de ansiedad en ocasiones puede haber pensado en autolesionarse o suicidarse. Estos pensamientos pueden aumentar cuando comienza a tomar antidepresivos, puesto que estos medicamentos tardan tiempo en actuar, normalmente unas dos semanas, pero a veces más tiempo.

Puede tener más probabilidades de pensar de esta forma:

- Si ha tenido previamente pensamientos suicidas o de autoagredirse.
- Si es un adulto joven. La información de los ensayos clínicos ha demostrado un aumento del riesgo de comportamiento suicida en adultos jóvenes (menos de 25 años de edad) con estados psiquiátricos que se trataron con antidepresivos.

Si tiene pensamientos de autoagredirse o suicidarse en cualquier momento, póngase en contacto con su médico o acuda a un hospital directamente.

Puede encontrar útil contarle a un familiar o amigo íntimo que está deprimido o que tiene un trastorno de ansiedad, y pedirles que lean este prospecto. Podría preguntarles si creen que su depresión o ansiedad está empeorando, o si están preocupados acerca de los cambios en su comportamiento.

Sequedad bucal

Se ha informado de sequedad bucal en el 10% de pacientes tratados con venlafaxina. Esto puede incrementar el riesgo de caries. Por tanto, debe tener cuidado con su higiene bucal.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad

Efexor no debe usarse para niños y adolescentes menores de 18 años. Además, debe saber que los pacientes menores de 18 años tienen un aumento del riesgo de efectos adversos tales como intento de suicidio, pensamientos suicidas y hubo un aumento de informes de hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento opositorista e ira) cuando ingieren este grupo de medicamentos. Pese a esto, el doctor que le corresponda puede prescribir Efexor a pacientes menores de 18 años cuando decida que es lo más conveniente para el paciente. Si su médico le ha prescrito Efexor a un paciente menor de 18 años y desea discutir esta decisión, coménteselo a su médico. Debe informar a su médico si se desarrollan o empeoran alguno de los síntomas enumerados anteriormente cuando estos pacientes menores de 18 años están tomando Efexor. Además, no se han demostrado los efectos de seguridad a largo plazo de venlafaxina referentes al crecimiento, maduración y desarrollo en este grupo de edad.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Su médico debe decidir si puede tomar Efexor con otros medicamentos. No comience ni deje de tomar cualquier medicamento, incluyendo los que se venden sin receta, remedios naturales y a base de hierbas, antes de comprobarlo con su médico o farmacéutico.

- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO: Ver sección “Antes de tomar Efexor”)

- Síndrome serotoninérgico:

El síndrome serotoninérgico, un estado potencialmente mortal, (ver sección “Posibles efectos adversos”) puede producirse con el tratamiento con venlafaxina, particularmente cuando se toma con otros medicamentos. Ejemplos de estos medicamentos incluyen:

- triptanes (usados para la migraña)
- medicamentos para tratar la depresión, por ejemplo, ISRN, ISRS, antidepresivos tricíclicos o medicamentos que contienen litio
- medicamentos que contienen el antibiótico linezolid (usado para tratar infecciones)
- medicamentos que contienen moclobemida, un IMAO reversible (usado para tratar la depresión)
- medicamentos que contienen sibutramina (usado para la pérdida de peso)
- medicamentos que contienen tramadol (un analgésico)
- productos que contienen hierba de San Juan (también denominada “*Hypericum perforatum*”, un remedio natural o a base de hierbas usado para tratar la depresión leve)
- productos que contienen triptófano (usados para problemas tales como el sueño y la depresión)

Los signos y síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir una combinación de los siguientes: inquietud, alucinaciones, pérdida de coordinación, latido cardíaco rápido, aumento de la temperatura corporal, cambios rápidos en la tensión arterial, reflejos hiperactivos, diarrea, coma, náuseas, vómitos. Consiga atención médica inmediatamente si cree que está experimentando el síndrome serotoninérgico.

Los siguientes medicamentos también pueden interactuar con Efexor y deben usarse con precaución. Es especialmente importante mencionar a su médico o farmacéutico si está tomando medicamentos que contienen:

- ketoconazol (un medicamento antifúngico)
- haloperidol o risperidona (para tratar estados psiquiátricos).
- metoprolol (un betabloqueante para tratar la tensión arterial elevada y problemas cardíacos)

Toma de Efexor con alimentos y bebidas

Efexor debe ser tomado con alimentos (ver sección 3 “CÓMO TOMAR EFEXOR”)
Debe evitar tomar alcohol mientras está usando Efexor.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si se queda embarazada o si está intentando quedarse embarazada. Sólo debe usar Efexor tras discutir los posibles beneficios y los posibles riesgos para el niño no nacido con su médico.

Si está tomando Efexor durante el embarazo, dígaselo a su comadrona y/o médico ya que su bebé podría tener algunos síntomas cuando nazca. Estos síntomas normalmente comienzan durante las primeras 24 horas una vez que el bebé haya nacido. Éstos incluyen problemas en la alimentación y problemas con la respiración. Si su bebé tiene estos síntomas cuando nazca y está preocupada, póngase en contacto con su médico y/o comadrona quienes podrán aconsejarla.

Efexor pasa a la leche materna. Existe un riesgo de un efecto para el bebé. Por tanto, debe tratar el caso con su médico y él decidirá si debe detener la lactancia o detener el tratamiento con Efexor.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que sepa cómo le afecta Efexor.

Información importante acerca de algunos de los componentes de Efexor

[Debe completarse a nivel nacional]

3. CÓMO TOMAR EFEXOR

Tome siempre Efexor tal como le haya indicado su médico exactamente. Debe comprobar con su médico o farmacéutico si no está seguro.

La dosis inicial normal recomendada es de 75 mg por día en dosis divididas, dos o tres veces al día. Su médico puede aumentar gradualmente la dosis y si es necesario incluso hasta una dosis máxima de 375 mg al día para la depresión.

Tome Efexor aproximadamente a la misma hora cada día, por la mañana y por la noche.

Efexor debe tomarse con comida.

Si tiene problemas hepáticos o renales, hable con su médico ya que puede ser necesario que su dosis de Efexor sea diferente.

No deje de tomar Efexor sin consultarlo con su médico (ver sección “Si deja de tomar Efexor”).

Si toma más Efexor del que debiera

Llame a su médico o farmacéutico inmediatamente si toma más cantidad de Efexor que la prescrita por su médico.

Los síntomas de una posible sobredosis pueden incluir palpitaciones, cambios en el nivel de vigilancia (que van desde somnolencia a coma), visión borrosa, mareos o ataques, y vómitos.

Si olvidó tomar Efexor

Si no se ha tomado una dosis, tómela en cuanto lo recuerde. Sin embargo, si ya es la hora de su siguiente dosis, sátese la dosis perdida y tome sólo una única dosis como habitualmente. No tome más de la cantidad diaria de Efexor que la que le han prescrito en un día.

Si deja de tomar Efexor

No deje de tomar su tratamiento ni reduzca la dosis sin el consejo de su médico, aun cuando se sienta mejor. Si su médico cree que ya no necesita Efexor, él/ella puede pedirle que reduzca la dosis lentamente antes de detener el tratamiento totalmente. Se sabe que se producen efectos adversos cuando las personas dejan de utilizar Efexor, especialmente cuando se deja de tomar Efexor repentinamente o si la dosis se reduce demasiado rápidamente. Algunos pacientes pueden experimentar síntomas tales como cansancio, mareos, falta de estabilidad, cefalea, insomnio, pesadillas, sequedad de boca, pérdida de apetito, náuseas, diarrea, nerviosismo, agitación, confusión, zumbido de oídos, hormigueo o sensaciones de descarga eléctrica en escasas ocasiones, debilidad, sudoración, convulsiones o síntomas similares a la gripe.

Su médico le aconsejará sobre cómo debe interrumpir gradualmente el tratamiento con Efexor. Si experimenta cualquiera de éstos u otros síntomas que le resulten molestos, consulte a su médico para que le dé más consejos.

Si tiene cualquier otra pregunta sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Efexor puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Reacciones alérgicas

Si se produce cualquiera de lo siguiente, no tome más Efexor. Comuníquese a su médico inmediatamente, o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- Opresión en el pecho, respiración sibilante, dificultad al tragar o respirar
- Hinchazón de la cara, garganta, manos o pies
- Sentirse nervioso o ansioso, mareos, sensaciones punzantes, enrojecimiento repentino de la piel y/o una sensación de calor
- Erupción cutánea severa, picores o urticaria (zonas elevadas de piel roja o pálida que a menudo pica) graves

Efectos adversos graves

Si nota cualquiera de los siguientes signos, puede que necesite atención médica urgente:

- problemas cardiacos, tales como frecuencia cardiaca rápida o irregular, aumento de la tensión arterial
- problemas oculares, tales como visión borrosa, pupilas dilatadas
- problemas nerviosos: tales como mareos, hormigueo, trastorno del movimiento, convulsiones o ataques
- problemas psiquiátricos, tales como hiperactividad y euforia
- retirada del tratamiento (ver sección “CÓMO TOMAR Efexor, Si deja de tomar Efexor”)

Lista completa de efectos adversos

La frecuencia (posibilidad de que se produzcan) de los efectos adversos se clasifica de la siguiente forma:

Muy frecuente	Afecta a más de 1 usuario en 10 pacientes
Frecuente	Afecta a 1 de 10 usuarios en 100 pacientes
Poco frecuente	Afecta a 1 de 10 usuarios en 1.000 pacientes
Raro	Afecta a 1 de 10 usuarios en 10.000 pacientes
Desconocido	No puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles

- **Trastornos sanguíneos**

Poco frecuentes: aparición de cardenales, heces alquitranosas (deposiciones) o sangre en las heces, que pueden ser un signo de hemorragia interna.

Desconocidos: número reducido de plaquetas en la sangre, que conduce a un aumento del riesgo de cardenales o hemorragias; trastornos sanguíneos, que pueden conducir a un aumento del riesgo de infección

- **Trastornos del metabolismo / nutricionales**

Frecuentes: pérdida de peso, aumento del colesterol

Poco frecuentes: aumento de peso

Desconocidos: ligeros cambios en los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas; reducción de los niveles de sodio en sangre; picor, ojos o piel amarilla, orina oscura o síntomas similares a la gripe, que son síntomas de inflamación del hígado (hepatitis); confusión, exceso de ingesta de agua (conocido como SIADH); producción anómala de leche materna.

- **Trastornos del sistema nervioso:**

Muy frecuentes: sequedad de boca, cefalea

Frecuentes: sueños anormales; disminución de la libido; mareos; aumento del tono muscular; insomnio; nerviosismo; hormigueo; sedación; temblores; confusión; sentirse separado (o despegado) de sí mismo y de la realidad

Poco frecuentes: falta de sentimientos o emociones; alucinaciones; movimiento involuntario de los músculos; agitación; alteración del equilibrio y la coordinación

Raros: una sensación de inquietud o incapacidad de sentarse o permanecer de pie; convulsiones o ataques; sobreexcitación o euforia

Desconocidos: una elevada temperatura con músculos rígidos, confusión o agitación, y sudoración, o si experimenta movimientos musculares entrecortados que no puede controlar, pueden ser síntomas de estados graves conocidos como síndrome neuroléptico maligno; sensaciones eufóricas, somnolencia, movimiento ocular rápido sostenido, torpeza, inquietud, sensación de estar borracho, sudoración o músculos rígidos, que son síntomas de síndrome serotoninérgico; desorientación y confusión a menudo acompañadas por alucinaciones (delirio); rigidez, espasmos y movimientos musculares involuntarios; pensamientos suicidas o de autoagredirse.

- **Trastornos de los sentidos**

Frecuentes: visión borrosa

Poco frecuentes: percepción alterada del gusto, zumbido de oídos (tinnitus)

Desconocidos: dolor ocular grave y visión reducida o borrosa

- **Trastornos cardíacos o circulatorios**

Frecuentes: aumento de la tensión arterial, sofocos, palpitaciones

Poco frecuentes: sentirse mareado (particularmente al levantarse demasiado deprisa), desmayos, latido cardíaco rápido

Desconocidos: reducción de la tensión arterial; latido cardíaco anómalo, rápido o irregular, que puede conducir a desmayos

- **Trastornos del sistema respiratorio**

Frecuentes: bostezos

Desconocidos: tos, respiración difícil, falta de aliento y una alta temperatura, que son síntomas de inflamación de los pulmones asociada con un aumento en los glóbulos blancos (eosinofilia pulmonar)

- **Trastornos digestivos**

Muy frecuentes: náuseas

Frecuentes: disminución del apetito, estreñimiento, vómitos

Poco frecuentes: rechinar de los dientes, diarrea

Desconocidos: dolor de espalda o abdominal grave (que puede indicar un problema grave en el intestino, hígado o páncreas)

- **Trastornos de la piel**

Muy frecuentes: sudoración (incluyendo sudores nocturnos)

Poco frecuentes: erupción cutánea, caída del cabello anómala

Desconocidos: erupción cutánea que puede conducir a ampollas graves y pelado de la piel; picor; erupción cutánea leve

- **Trastornos musculoesqueléticos**

Desconocidos: dolor muscular no explicado, molestias o debilidad (rabdomiolisis)

- **Trastornos del sistema urinario**

Frecuentes: dificultades para orinar; aumento de la frecuencia de micción

Poco frecuentes: incapacidad para orinar

- **Trastornos sexuales y de la reproducción**

Frecuentes: eyaculación / orgasmo anómalos (varones), falta de orgasmo, disfunción eréctil (impotencia); irregularidades menstruales, tales como aumento del sangrado o aumento del sangrado irregular

Poco frecuentes: orgasmo anómalo (mujeres)

- **Trastornos generales**

Frecuentes: debilidad (astenia), escalofríos

Poco frecuentes: sensibilidad a la luz del sol

Desconocidos: hinchazón de la cara o la lengua, falta de aliento o dificultad para respirar, a menudo con erupciones cutáneas (esto puede ser una reacción alérgica grave)

Efexor produce algunas veces efectos no deseados de los que puede que no sea consciente, tales como aumentos de la tensión arterial o un latido cardiaco anómalo; cambios ligeros en los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas, sodio o colesterol. Con menos frecuencia, Efexor puede reducir la función de las plaquetas de la sangre, lo que conduce a un aumento del riesgo de aparición de cardenales o hemorragia. Por tanto, su médico puede desear realizar análisis de sangre ocasionalmente, en particular si ha estado tomando Efexor durante mucho tiempo.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si nota cualquier efecto adverso no mencionado en éste prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE EFEXOR

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilizar Efexor después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

[Debe completarse nacionalmente]

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Efexor

El principio activo es venlafaxina.

[Debe completarse nacionalmente]

Aspecto de Efexor y contenido del envase

[Debe completarse nacionalmente]

Comprimido

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

[Ver Anexo I - Debe completarse nacionalmente]

{Nombre y dirección}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres::

Austria	Efectin 50 mg -Tabletten
Chipre, Dinamarca, Finlandia, Grecia, Islandia, Irlanda, Malta, Noruega, Reino Unido	Efexor
Francia	Effexor Trevilor
Alemania	Trevilor Tabletten 25 mg Trevilor Tabletten 37,5 mg Trevilor Tabletten 50 mg Trevilor Tabletten 75 mg
Italia	Efexor Faxine

España	Vandral 37,5 mg comprimidos Vandral 50 mg comprimidos Vandral 75 mg comprimidos
--------	---

**[Obsérvese que puede que solamente estén comercializados algunos productos y concentraciones]*

Este prospecto ha sido aprobado en {MM/AAAA}.

[Debe completarse nacionalmente]