

En las próximas páginas encontrará la ficha técnica de producto vigente para **Costa Rica**.

En caso de requerir el Documento Local de Producto de otro mercado, puede solicitarlo al correo electrónico [infomed.CAC@viatris.com](mailto:infomed.CAC@viatris.com), por favor especifique el producto y mercado del cual requiere la información.

NON-2022-14165

## DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del documento del producto:	Hidrocloruro de Venlafaxina Cápsulas de liberación prolongada
N.º del documento del producto:	CDS versión 35.0
Fecha de la última revisión:	09 de Junio de 2021
Sustituye:	10 de Julio de 2019, 1.1 CA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efexor XR®

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Venlafaxina (INN)

#### Clase farmacológica/ terapéutica

Inhibidor de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina (IRSN)

Antidepresivo<sup>1,2</sup>

Ansiolítico

Código ATC: NO6A X16

Las cápsulas contienen venlafaxina 37,5, 75 o 150 mg (como hidrocloreuro).

No todas las presentaciones comerciales, fuerzas o formas farmacéuticas se encuentran disponibles en cada país.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de liberación prolongada para administración oral.

### 4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicaciones Terapéuticas

- Tratamiento de la depresión, incluida la depresión con ansiedad asociada.
- Para la prevención de recidivas y la prevención de la recurrencia de la depresión.
- Tratamiento de la ansiedad o del trastorno de ansiedad generalizada, incluido tratamiento a largo plazo.
- Tratamiento del trastorno de ansiedad social, incluido tratamiento a largo plazo.
- Tratamiento del trastorno de pánico, incluido tratamiento a largo plazo.

#### 4.2 Posología y modo de administración

Se recomienda que las cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina se tomen con alimentos, en aproximadamente el mismo horario todos los días. Las cápsulas deben tragarse enteras con líquido y no

deben partirse, triturarse, masticarse ni disolverse, o bien, pueden administrarse abriendo la cápsula con cuidado y colocando todo su contenido sobre una cucharada de puré de manzana.<sup>3</sup> Esta mezcla de medicamento/comida debe tragarse de inmediato sin masticar y debe seguirse con un vaso con agua para garantizar que se hayan tragado todos los gránulos.

Con la excepción de los pacientes que padecen del trastorno de ansiedad social (TAS) (ver a continuación), los pacientes que no respondan a la dosis de 75 mg/día pueden beneficiarse incrementando la dosis por hasta 75 mg/día hasta alcanzar un máximo de 225 mg/día. Los aumentos de la posología de venlafaxina de liberación prolongada pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más, pero no por menos de 4 días.

Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada en la posología diaria equivalente más cercana. Por ejemplo, los comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata de 37,5 mg dos veces al día pueden cambiarse por cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada de 75 mg una vez al día. Es posible que deban realizarse ajustes de dosis individuales.

#### Trastorno depresivo mayor

La dosis inicial recomendada para la venlafaxina cápsulas de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse aumentando la dosis hasta un máximo de 225 mg/día.<sup>4</sup>

#### Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis inicial recomendada para la venlafaxina cápsulas de de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse aumentando la dosis hasta un máximo de 225 mg/día.

#### Trastorno de ansiedad social

La dosis recomendada para la dosis de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. No existe evidencia alguna de que las dosis más elevadas confieran algún beneficio adicional.

#### Trastorno de pánico

Se recomienda el uso de una dosis de 37,5 mg/día de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada durante 7 días. Luego, la dosis debe aumentarse a 75 mg/día. Los pacientes que no respondan a la dosis de 75 mg/día pueden beneficiarse aumentando la dosis hasta un máximo de 225 mg/día.

#### Interrupción del tratamiento con venlafaxina

Se recomienda la disminución gradual de la dosis cuando se planifique interrumpir el tratamiento con venlafaxina (ver secciones 4.4 y 4.8). En los ensayos clínicos con cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada, la disminución de la dosis se logró al reducir la dosis diaria en graduaciones de 75 mg a intervalos de 1 semana. Sin embargo, el período de tiempo necesario para la reducción de la dosis puede depender de la dosis, la duración del tratamiento y el paciente individual. En algunos pacientes, puede ser necesario que la interrupción del tratamiento ocurra durante períodos de meses o más.<sup>219</sup>

#### Uso en pacientes con insuficiencia renal

La dosis diaria total de venlafaxina debe reducirse entre un 25% y un 50% en los pacientes con

insuficiencia renal que tengan un índice de filtración glomerular (IFG) de 10 a 70 mL/min.<sup>6</sup>

La dosis diaria total de venlafaxina debe reducirse en un 50% en los pacientes que se someten a hemodiálisis.

Debido a la variabilidad individual en la depuración en estos pacientes, podría desearse la individualización de la pauta.

#### Uso en pacientes con deterioro hepático

La dosis total diaria de venlafaxina debe reducirse en un 50% en los pacientes con deterioro hepático leve a moderado.<sup>7,8</sup> Pueden ser adecuadas las reducciones de más del 50% en algunos pacientes.

Debido a la variabilidad individual en la depuración en estos pacientes, podría desearse la individualización de la pauta.

#### Uso en niños y adolescentes

La experiencia con el uso de la venlafaxina en pacientes menores de 18 años de edad es insuficiente (ver [secciones 4.4 y 4.8](#)).

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

#### Uso en pacientes de edad avanzada

No se recomiendan ajustes específicos de la dosis para la venlafaxina según la edad del paciente.<sup>9,10</sup> Sin embargo, debe tenerse precaución al tratar a personas ancianas (por ejemplo, debido a la posibilidad de alteraciones renales, al potencial de cambio 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 de la dosis\*.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la venlafaxina o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Uso concomitante de la venlafaxina y cualquier inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO).<sup>11,12,13,14,15,16</sup> El tratamiento con venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días después de la interrupción del tratamiento con un IMAO; puede justificarse un intervalo más reducido en el caso de un IMAO reversible<sup>17</sup> (ver la información de prescripción del IMAO reversible). El tratamiento con venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con cualquier IMAO (ver sección 4.5).

### **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**

#### Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

Todos los pacientes tratados con venlafaxina deben ser controlados adecuadamente y observados de cerca para detectar cualquier empeoramiento clínico y tendencias suicidas. Se debe alentar a los pacientes, sus familiares y cuidadores a estar alertas ante la aparición de cuadros de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales en el comportamiento, empeoramiento de la depresión e ideas suicidas, especialmente cuando se inicia el tratamiento o durante cualquier cambio en la dosis o en el régimen de dosis.<sup>18,19,20,21</sup> Debe considerarse el riesgo de intentos de suicidio, especialmente en los

pacientes con depresión, y se debe proporcionar la menor cantidad de medicamento de manera coherente con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis (ver también la [sección 4.8](#)).

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros trastornos psiquiátricos determinados, y estos trastornos en sí mismos son fuertes predictores del suicidio. Los análisis combinados de los ensayos controlados con placebo de corta duración de medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y otros) mostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de tendencias suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años de edad) con depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios de corta duración no muestran un aumento del riesgo de tendencias suicidas con los antidepresivos en comparación con el placebo en los adultos mayores de 24 años de edad; hubo una reducción del riesgo de tendencias suicidas con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 65 años.<sup>22</sup>

### Agresión

Una pequeña proporción de pacientes que han recibido antidepresivos pueden tener reacciones agresivas, incluidos aquellos que han recibido tratamiento con venlafaxina, reducción o interrupción de la dosis.<sup>37</sup> Como ocurre con otros antidepresivos, la venlafaxina debe utilizarse cuidadosamente en pacientes con antecedentes de agresión.

### Interrupción del tratamiento

Es notoria la incidencia de efectos ante la interrupción del tratamiento con antidepresivos y, algunas veces, estos efectos pueden ser prolongados y severos (ver sección 4.8). Suicidio/pensamientos suicidas y agresión han sido observados en pacientes durante el cambio de régimen de venlafaxina, incluso durante la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4 Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico y agresión). En consecuencia, se recomienda que la dosis de cualquiera de las formulaciones de venlafaxina se reduzca gradual e individualmente y el paciente sea monitoreado durante la interrupción del tratamiento (ver sección 4.2).<sup>49,142</sup> En algunos pacientes, la interrupción del tratamiento puede tomar meses o más tiempo.<sup>219</sup>

### Disfunción Sexual

Los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8). Han habido informes de disfunción sexual de larga duración donde los síntomas han continuado a pesar de la interrupción de los IRSNs.<sup>220</sup>

### Fracturas óseas

Los estudios epidemiológicos muestran un riesgo mayor de fracturas óseas en los pacientes que reciben inhibidores de la recaptación de la serotonina (IRS), incluida la venlafaxina. No se comprende por completo el mecanismo que conduce a este riesgo.<sup>23</sup>

### Uso en niños y adolescentes

No se ha establecido la eficacia en pacientes menores de 18 años de edad.

Se recomienda la medición periódica del peso y la presión arterial si se utiliza la venlafaxina en niños y adolescentes. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con venlafaxina en niños y adolescentes que experimenten un aumento sostenido de la presión arterial. Debe considerarse la medición de los niveles de colesterol sérico durante el tratamiento a largo plazo de niños y adolescentes (ver [secciones 4.2](#) y [4.8](#)). No se ha evaluado la seguridad en niños menores de 6 años de edad.

## Reacciones similares al SNM

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una afección potencialmente mortal o de reacciones similares a un SNM, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, especialmente con el uso concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos incluidos los ISRS, los IRSN, anfetaminas,<sup>216</sup> y los triptanos, opioides,<sup>221</sup> (p.ej., el fentanil, el dextrometorfano, el tramadol, el tapentadol, la meperidina, la metadona, la pentazocina),<sup>211</sup> con medicamentos que obstaculizan el metabolismo de la serotonina incluidos los IMAO, p. ej., el azul de metileno o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.<sup>24,25,26</sup> Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir alteraciones del estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (p. ej., taquicardia, presión arterial inestable e hipertermia), aberraciones neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, falta de coordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos y diarrea).<sup>25</sup> El síndrome de la serotonina, en su forma más grave, puede parecerse al SNM, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y alteraciones del estado mental (ver sección 4.5).

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que pueden afectar los sistemas de los neurotransmisores serotoninérgicos y/o dopaminérgicos se garantiza clínicamente, se aconseja la observación minuciosa del paciente, en especial durante la iniciación del tratamiento y los aumentos de la dosis.

No se recomienda el uso concomitante de la venlafaxina con precursores de la serotonina como suplementos de triptófano.

## Glaucoma de ángulo cerrado

La midriasis puede ocurrir en asociación con la venlafaxina. Se recomienda monitorear de cerca a los pacientes que tengan presión intraocular elevada o los pacientes en riesgo de glaucoma de ángulo estrecho agudo (glaucoma de ángulo cerrado).<sup>27,28</sup>

## Sistema cardiovascular

No se ha evaluado la venlafaxina en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Por lo tanto, debe usarse con precaución en estos pacientes.<sup>29</sup>

En algunos pacientes tratados con venlafaxina se han registrado aumentos en la presión arterial relacionados con las dosis.<sup>30</sup> En la experiencia postcomercialización se han registrado casos de presión arterial elevada que requirieron tratamiento inmediato.<sup>31</sup> Se recomienda medir la presión arterial a los pacientes que reciban venlafaxina. La hipertensión preexistente debe controlarse antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina.<sup>31</sup> Se debe tener precaución en los pacientes cuyas afecciones subyacentes pudieran verse afectadas por los aumentos de la presión arterial.

El ritmo cardíaco puede aumentar, en particular con dosis más altas.<sup>32</sup> Se debe tener precaución en los pacientes cuyas afecciones subyacentes pudieran verse afectadas por los aumentos del ritmo cardíaco.

Se han informado casos de prolongación del intervalo QTc, Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular y muerte repentina durante la experiencia poscomercialización de la venlafaxina. La mayoría de los informes ocurrieron en asociación con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc/TdP. En consecuencia, la venlafaxina debe utilizarse con precaución en los pacientes que tengan factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc.<sup>212</sup>

## Convulsiones

Pueden ocurrir convulsiones durante el tratamiento con venlafaxina. Al igual que con todos los

antidepresivos, el tratamiento con venlafaxina debe introducirse con precaución en los pacientes que tengan antecedentes de convulsiones.<sup>29,33</sup>

### Manía/hipomanía

Puede ocurrir manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que hayan recibido antidepresivos, incluida la venlafaxina. Al igual que con otros antidepresivos, la venlafaxina se debe utilizar con precaución en los pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar.<sup>34,35,36</sup>

### Hiponatremia

Pueden ocurrir casos de hiponatremia y/o de síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIHAD) con venlafaxina, usualmente en pacientes con volumen circulante bajo o deshidratados. Los pacientes de edad avanzada, los pacientes que toman diuréticos y los pacientes que de otra manera tienen el volumen plasmático disminuido pueden tener un mayor riesgo de sufrir este evento.<sup>38,39,40</sup>

### Sangrado

Los medicamentos que inhiben la recaptación de la serotonina pueden generar anomalías de agregación plaquetaria.<sup>41,42,43,44</sup> Han habido informes de anomalías de sangrado con la venlafaxina que variaban desde sangrados de la piel y la membrana mucosa y hemorragias gastrointestinales,<sup>45</sup> hasta hemorragias potencialmente mortales.<sup>46,47,48,49,211</sup> Al igual que con otros IRS, la venlafaxina debe utilizarse con precaución en los pacientes predispuestos al sangrado, incluidos los que reciban anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.<sup>50</sup>

### Pérdida de peso

No se han establecido la seguridad y la eficacia del tratamiento con venlafaxina en combinación con agentes para perder peso, incluida la fentermina. No se recomienda la coadministración del hidrocloreto de venlafaxina y agentes para perder peso. El hidrocloreto de venlafaxina no está indicado para la pérdida de peso, solo ni en combinación con otros productos.<sup>51</sup>

### Colesterol sérico

Se registraron aumentos de importancia clínica en el colesterol sérico del 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 con placebo. Debe considerarse la medición de los niveles de colesterol sérico durante el tratamiento a largo plazo.<sup>52</sup>

### Acatisia/agitación psicomotora

El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una intranquilidad subjetivamente desagradable o angustiada y la necesidad de estar en movimiento, frecuentemente acompañada de dificultad para sentarse o permanecer en reposo. Es más probable que se produzca en las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, puede ser perjudicial el aumento de la dosis\*.

### 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\*.

### Abuso y Dependencia

Los estudios clínicos no muestran evidencia de comportamientos de búsqueda de drogas, desarrollo de tolerancia ni aumento escalonado de la dosis con el paso del tiempo.<sup>29,53,54</sup>

Los estudios *in vitro* revelaron que la venlafaxina prácticamente no tiene ninguna afinidad con los receptores opiáceos, las benzodiacepinas, fenciclidina (FCP) ni del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA).<sup>1,55</sup> No se halló que la venlafaxina tuviera ninguna actividad estimulante del sistema nervioso central (SNC) importante en roedores. En los estudios de discriminación de medicamentos en primates, la venlafaxina no mostró ninguna desventaja de abuso estimulante ni depresivo importante.<sup>56</sup> En un estudio de autoadministración, se mostró que los monos Rhesus se autoadministran la venlafaxina de manera intravenosa.<sup>57</sup>

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Inhibidores de la monoaminoxidasa

Se han informado reacciones adversas graves en pacientes en los que se interrumpió recientemente el tratamiento con un IMAO y que comenzaron a recibir venlafaxina, o en los que se interrumpió recientemente un tratamiento con venlafaxina antes de iniciar otro con un IMAO<sup>11,12,13,14,15,16</sup> (ver [sección 4.3](#)). Estas reacciones han incluido temblores, mioclono, diaforesis, náuseas, vómitos, rubefacción, mareos, e hipertermia con características que se asemejan al SNM, convulsiones y muerte.

### Inhibidor de la 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\*.

### Medicamentos activos ante el SNC

No se ha evaluado sistemáticamente el riesgo de utilizar la venlafaxina en combinación con otros medicamentos activos ante el SNC. En consecuencia, se aconseja tener precaución cuando se tome venlafaxina en combinación con otros medicamentos activos ante el SNC.

### Síndrome de la serotonina

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una afección potencialmente mortal, puede ocurrir durante el tratamiento con venlafaxina, especialmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos incluidos los triptanos, los ISRS, otros IRSN, anfetaminas,<sup>216</sup> el litio, la sibutramina, opioides<sup>221</sup> (p. ej., el fentanil y sus análogos, el tramadol, el dextrometorfano, el tapentadol, la meperidina, la metadona, la pentazocina)<sup>211</sup> o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)<sup>58</sup> con medicamentos que deterioran el metabolismo de la serotonina como los IMAO, incluido el linezolid (un antibiótico que es un IMAO no selectivo reversible) y el azul de metileno o con precursores de la serotonina como los suplementos de triptófano (ver secciones 4.3 y 4.4).<sup>26</sup>

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un IRSN, o un agonista receptor de 5-hidroxitriptamina (triptano) se garantiza clínicamente, se aconseja la observación minuciosa del paciente,



en especial durante la iniciación del tratamiento y los aumentos de la dosis.<sup>25</sup>

No se recomienda el uso concomitante de la venlafaxina con precursores de la serotonina como suplementos de triptófano (ver sección 4.4).

### Medicamentos que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación del intervalo QTc y/o de sufrir arritmias ventriculares (p. ej., TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc (p. ej., algunos antipsicóticos y antibióticos)<sup>212</sup> (ver sección 4.4).

### Indinavir

Un estudio farmacocinético con indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el área bajo la curva de concentración frente al tiempo (ABC) y una disminución del 36% en la  $C_{máx}$  para el indinavir. El indinavir no afecta la farmacocinética de la venlafaxina y la O-desmetilvenlafaxina (ODV). Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

### Etanol

Se ha demostrado que la venlafaxina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales ni motoras causadas por el etanol.<sup>59</sup> De todas formas, al igual que con todos los medicamentos activos del SNC, se recomienda a los pacientes evitar el consumo de alcohol mientras tomen venlafaxina.

### Haloperidol

Un estudio farmacocinético mostró para este: una disminución del 42% en la depuración oral total, un aumento del 70% en el ABC, un aumento del 88% en  $C_{máx}$ , pero ningún cambio en la semivida.<sup>60</sup> Esto debe tomarse en cuenta en los pacientes tratados de manera concomitante con haloperidol y venlafaxina.

### Cimetidina

En estado de equilibrio, se ha demostrado que la cimetidina inhibe el metabolismo de primer paso de la venlafaxina; no obstante, la cimetidina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la ODV. Se espera que la actividad farmacológica general de la venlafaxina más la ODV aumente sólo levemente en la mayoría de los pacientes.<sup>61</sup> En los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con disfunción hepática, esta interacción puede ser más pronunciada.

### Imipramina

La venlafaxina no afectó la farmacocinética de la imipramina ni de la 2-OH-imipramina. No obstante, el ABC, la  $C_{máx}$  y la  $C_{mín}$  de la desipramina aumentaron aproximadamente un 35% en presencia de la venlafaxina. Hubo un aumento del ABC de la 2-OH-desipramina de 2,5 a 4,5 veces. La imipramina no afectó la farmacocinética de la venlafaxina ni de la ODV.<sup>62</sup> Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes tratados de manera concomitante con imipramina y venlafaxina.

### Ketoconazol

Un estudio farmacocinético con ketoconazol en metabolizadores extensos (ME) y metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6 mostró concentraciones plasmáticas más elevadas tanto de la venlafaxina como de la O-desmetilvenlafaxina en los sujetos tras la administración de ketoconazol. La  $C_{máx}$  de la venlafaxina aumentó un 26% en los sujetos bajo ME y un 48% en los sujetos bajo ML. Los valores de la  $C_{máx}$  para la O-desmetilvenlafaxina aumentaron un 14% y un 29% en los sujetos bajo ME y bajo ML, respectivamente.

El ABC de la venlafaxina aumentó un 21% en los sujetos bajo ME y un 70% en los sujetos bajo ML. Los valores del ABC para la O-desmetilvenlafaxina aumentaron un 23% y un 33% en los sujetos bajo ME y bajo ML, respectivamente<sup>63,64</sup> (ver [sección 4.5](#), Posibilidad de que otros medicamentos afecten a la venlafaxina).

### Metoprolol

La administración concomitante de venlafaxina (50 mg cada 8 horas durante 5 días) y metoprolol (100 mg cada 24 horas durante 5 días) a voluntarios sanos en un estudio de interacción farmacocinética para ambos medicamentos mostró un aumento en las concentraciones plasmáticas del metoprolol de aproximadamente el 30% al 40% sin alterar las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, el  $\alpha$ -hidroximetoprolol. Aparentemente, la venlafaxina redujo el efecto reductor de la presión arterial del metoprolol en este estudio en voluntarios sanos. Se desconoce la relevancia clínica de este descubrimiento para los pacientes hipertensos. El metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de la venlafaxina o su metabolito activo, la ODV.<sup>65</sup> Se debe tener mucho cuidado con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

### Risperidona

La venlafaxina aumentó el ABC de la risperidona un 32% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético del componente activo total (risperidona más 9-hidroxisperidona).<sup>66</sup> Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

### Diazepam

Aparentemente, el diazepam no afecta la farmacocinética de la venlafaxina ni de la ODV. La venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética ni la farmacodinámica del diazepam y su metabolito activo, el desmetildiazepam.<sup>67</sup>

### Litio

La farmacocinética en estado de equilibrio de la venlafaxina y la ODV no se ven afectadas cuando se coadministra litio. La venlafaxina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética del litio.<sup>68</sup> (Ver también el subtítulo anterior, [Medicamentos activos ante el SNC](#).)

### Medicamentos altamente ligados a las proteínas plasmáticas

La venlafaxina no está altamente ligada a las proteínas plasmáticas (27% ligada); por lo tanto, no se espera que la administración de venlafaxina a un paciente que toma otro medicamento que está altamente ligado a las proteínas cause concentraciones libres del otro medicamento.<sup>69,70</sup>

### Medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450

Estudios indican que la venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6.<sup>71,72</sup> La venlafaxina no inhibe CYP3A4, CYP1A2 ni CYP2C9 *in vitro*.<sup>72</sup> Esto se confirmó mediante estudios *in vivo* con los siguientes medicamentos: alprazolam<sup>73</sup> (CYP3A4), cafeína<sup>74</sup> (CYP1A2), carbamazepina<sup>75</sup> (CYP3A4), diazepam,<sup>67</sup> (CYP3A4 y CYP2C19), y tolbutamida (CYP2C9).<sup>72,76</sup>

### Posibilidad de que otros medicamentos afecten a la venlafaxina

Las vías metabólicas de la venlafaxina incluyen a las enzimas CYP2D6 y CYP3A4. La venlafaxina se metaboliza principalmente en su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina, mediante la enzima CYP2D6 del citocromo P450. La enzima CYP3A4 es una vía menor en relación con la enzima CYP2D6 en el metabolismo de la venlafaxina.<sup>77</sup>

### Inhibidores de CYP2D6

El uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 y venlafaxina puede reducir el metabolismo de la venlafaxina a ODV, lo cual resulta en concentraciones aumentadas de plasma de venlafaxina y concentraciones reducidas de ODV. Dado que la venlafaxina y el ODV son farmacológicamente activos, no se necesita un ajuste de la dosis cuando la venlafaxina se coadministra con un inhibidor de CYP2D6.<sup>2,78</sup>

### Inhibidores de CYP3A4

El uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 y venlafaxina puede aumentar los niveles de venlafaxina y ODV (ver sección 4.5).<sup>64,79</sup> Por lo tanto, se aconseja tener precaución cuando se combine la venlafaxina con un inhibidor de CYP3A4.

### Inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4

No se ha estudiado el uso concomitante de la venlafaxina con tratamientos a base de medicamentos que inhiben potencialmente tanto el CYP2D6 como el CYP3A4, las enzimas principales del metabolismo de la venlafaxina. Sin embargo, se espera que este uso concomitante aumente las concentraciones de plasma de la venlafaxina. Por lo tanto, se aconseja tener precaución al combinar la venlafaxina con cualquier agente que produzca una inhibición simultánea de estos dos sistemas de enzimas.<sup>2,64,78,80</sup>

### Tratamiento electroconvulsivo

No existen datos clínicos que establezcan el beneficio del tratamiento electroconvulsivo combinado con el tratamiento con venlafaxina.

### Interacciones con pruebas de laboratorio-medicamento

Se han informado pruebas de detección de inmunoensayos de orina con falso-positivo de PCP y anfetamina en pacientes que utilizan venlafaxina. Esto se debe a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Se pueden esperar pruebas con falso-positivo durante varios días luego de la discontinuación del tratamiento con venlafaxina. Las pruebas confirmatorias, como una cromatografía de gases o una espectrometría de masas, distinguirán la venlafaxina del PCP y la anfetamina.<sup>81</sup>

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

No se ha establecido la seguridad de la venlafaxina en el embarazo humano. Solamente se debe administrar venlafaxina a mujeres embarazadas si el beneficio esperado sobrepasa los riesgos posibles. Si se utiliza venlafaxina hasta el día del parto o un poco antes del mismo, se deben considerar los efectos de la interrupción en el neonato.<sup>82</sup> Algunos neonatos expuestos a la venlafaxina a finales del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requieren alimentación por sonda, asistencia respiratoria o una hospitalización prolongada. Dichas complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto.<sup>83,84</sup>

Cuando se administró venlafaxina por vía oral a ratas preñadas durante la gestación y la lactancia, existió una disminución en el peso de la cría, un aumento de crías que nacen muertas y un aumento de muertes de crías durante los primeros 5 días de lactancia, cuando la dosificación comenzó durante el embarazo y continuó hasta el destete.<sup>85</sup> Se desconoce la causa de estas muertes. Estos efectos ocurrieron en dosis 10 veces la dosis diaria humana (en una base mg/kg) o 2,5 veces (en una base mg/m<sup>2</sup>) la dosis humana de 375 mg de venlafaxina. La dosis sin efectos de la mortalidad de crías de ratas fue 1,4 veces la dosis humana en una base mg/kg o 0,25 veces la dosis humana, en una base mg/m<sup>2</sup>.

Un estudio prospectivo longitudinal de 201 mujeres con antecedentes de depresión mayor que al comienzo del embarazo eran eutímicas mostró que las mujeres que interrumpieron el medicamento antidepressivo

durante el embarazo tuvieron más probabilidades de experimentar una recaída de depresión mayor que las mujeres que continuaron el medicamento antidepresivo.<sup>217</sup>

La exposición a los IRSNs desde mediados hasta finales del embarazo puede aumentar el riesgo de preeclampsia, y la exposición a los IRSNs cerca del parto puede aumentar el riesgo de hemorragia postparto.<sup>217</sup>

La venlafaxina y la ODV se excretan en la leche humana; por lo tanto, se debe tomar la decisión entre amamantar o interrumpir el tratamiento con venlafaxina.<sup>86</sup>

#### 4.7 Efectos sobre la habilidad para conducir y la utilización de maquinarias

La venlafaxina no afectó el rendimiento psicomotor, cognitivo, o el comportamiento complejo en voluntarios sanos. Sin embargo, cualquier fármaco psicoactivo puede afectar el juicio, los pensamientos y las habilidades motoras. Por lo tanto, se debe prevenir a los pacientes sobre su habilidad de conducir u operar maquinarias peligrosas.<sup>87,88,89</sup>

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Tabla de reacciones adversas a medicamentos<sup>214</sup>

La siguiente tabla es una lista de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) dentro de cada Clase de Órganos y Sistemas estándar por orden decreciente de seriedad médica.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1000	Muy Rara <1/10.000	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				Agranulocitosis* <sup>§</sup> , Anemia aplásica* <sup>§</sup> , Pancitopenia* <sup>§</sup> , Neutropenia* <sup>§</sup>	Trombocitopenia*	
Trastornos del sistema inmune				Reacción anafiláctica* <sup>§</sup>		
Trastornos endocrinos				Secreción inadecuada de la hormona antidiurética* <sup>§</sup>	Aumento de la prolactina en sangre*	
Trastornos nutricionales y del metabolismo		Disminución del apetito		Hiponatremia*		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Sueños anormales, Nerviosismo, Disminución de la libido, Agitación*, Anorgasmia	Estado de confusión*, Manía, Hipomanía, Depersonalización, Alucinaciones, Orgasmo anormal, Bruxismo*, Apatía	Delirio* <sup>§</sup>		

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Muy Común ≥1/10</b>	<b>Común ≥1/100 a &lt;1/10</b>	<b>Poco Común ≥1/1000 a &lt;1/100</b>	<b>Rara ≥1/10.000 a &lt;1/1000</b>	<b>Muy Rara &lt;1/10.000</b>	<b>Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*, Mareos, Sedación	Acatisia*, Temblores, Parestesia, Disgeusia	Síncope, Mioclono, Trastorno del equilibrio*, Coordinación anormal*, Discinesia*	Síndrome neuroléptico maligno* <sup>§</sup> , Síndrome de la serotonina* <sup>§</sup> , Convulsiones, Distrofia*	Discinesia tardía*	
Trastornos oculares		Discapacidad visual, Trastorno de adaptación, Midriasis		Glaucoma de ángulo cerrado* <sup>§</sup>		
Trastornos del oído y vestibulares		Tinnitus*				
Trastornos cardíacos		Taquicardia, Palpitaciones		Torsade de pointes* <sup>§</sup> , Taquicardia ventricular* <sup>§</sup> , Fibrilación ventricular* <sup>§</sup> , QT prolongado en el electrocardiograma* Miocardiopatía por estrés (miocardiopatía takotsubo)* <sup>§</sup>		
Trastornos vasculares		Hipertensión, Sofocos	Hipotensión ortostática, Hipotensión*			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*, Bostezos		Enfermedad pulmonar intersticial* <sup>§</sup> , Eosinofilia pulmonar* <sup>§</sup>		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, Boca seca, Estreñimiento	Diarrea*, Vómitos	Hemorragia gastrointestinal*	Pancreatitis*		
Trastornos hepatobiliares			Prueba de función hepática anormal*	Hepatitis* <sup>§</sup>		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis*	Sarpullido, Prurito*, Sudores nocturnos*	Urticaria*, Alopecia*, Equimosis, Fotosensibilidad	Síndrome Stevens-Johnson* <sup>§</sup> , Necrólisis epidérmica tóxica* <sup>§</sup> , Angioedema* <sup>§</sup> , Eritema multiforme* <sup>§</sup>		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía		Rabdomiólisis* <sup>§</sup>		

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1000	Muy Rara <1/10.000	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos renales y urinarios		Vacilación urinaria, Retención urinaria, Polaquiuria*	Incontinencia urinaria*			
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo		Disfunción eréctil, Trastorno de eyaculación	Metrorragia*, Menorragia*			
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración		Fatiga, Astenia, Escalofríos*			Hemorragia de la mucosa*	
Investigaciones		Pérdida de peso, Aumento de peso	Aumento del colesterol en sangre		Tiempo de sangrado prolongado*	
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento			Fractura ósea			

\*RAM identificados posteriores a la comercialización.

§Frecuencia de RAM estimada mediante el uso de “La regla de 3”.

RAM= Reacciones Adversas al Medicamento

### Efectos de la interrupción de tratamiento

Se han informado los siguientes síntomas en asociación con la interrupción abrupta o la reducción de la dosis, o la reducción del tratamiento:<sup>49,142</sup> hipomanía, ansiedad, agitación, nerviosismo, confusión, insomnio u otras alteraciones del sueño, fatiga, somnolencia, parestesia, mareos, convulsiones,<sup>143</sup> vértigo, dolor de cabeza, síntomas parecidos a la gripe,<sup>144</sup> tinnitus,<sup>145</sup> coordinación y equilibrio alterados,<sup>120</sup> temblores,<sup>146</sup> sudoración, resequedad de la boca, anorexia, diarrea, náuseas, vómitos<sup>147</sup>, deterioro visual, e hipertensión.<sup>219</sup> En estudios precomercialización, la mayoría de las reacciones a causa de la interrupción fueron leves y resueltas sin tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.4).<sup>148,149</sup> Aunque estos eventos son generalmente autolimitados, han habido reportes de síntomas graves debido a la interrupción del tratamiento, y a veces estos efectos pueden ser prolongados y severos.<sup>219</sup>

### Pacientes pediátricos

En general, el perfil de las reacciones adversas de la venlafaxina (en ensayos clínicos controlados con placebo) en niños y adolescentes (6 a 17 años de edad) fue similar al observado en adultos. Al igual que con los adultos, se observó disminución del apetito, pérdida de peso, aumento de la presión arterial y aumento del colesterol sérico (ver secciones 4.4 y 4.8).

En ensayos clínicos pediátricos, se observó la reacción adversa de ideas suicidas. También hubo un

aumento de informes de hostilidad y, especialmente en trastornos depresivos mayores, autoagresión.<sup>150</sup>

Particularmente, se observaron las siguientes reacciones adversas en pacientes pediátricos: dolor abdominal, agitación, dispepsia, equimosis, epistaxis y mialgia.<sup>151</sup>

#### **4.9 Sobredosis**

En la experiencia postcomercialización, se informaron sobredosis de venlafaxina predominantemente en combinación con alcohol y/o otros medicamentos.<sup>49,152,153,154,155</sup> Los eventos informados más frecuentemente de sobredosis incluyen taquicardia, cambios en el nivel de conciencia (variando entre somnolencia y coma), midirasis, convulsiones y vómitos.<sup>156</sup> Otros eventos informados incluyen cambios electrocardiográficos (por ejemplo, prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación de QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo, y muerte.

Estudios retrospectivos publicados informan que la sobredosis de venlafaxina puede estar asociada con un riesgo aumentado de resultados mortales en comparación con aquellos observados con productos antidepresivos ISRS, pero menores que en los antidepresivos tricíclicos.<sup>157,158,159,160</sup> Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes tratados con venlafaxina tienen una carga mayor de factores de riesgo de suicidio que los pacientes tratados con ISRS.<sup>161,162,163</sup> El alcance al cual el hallazgo de un riesgo incrementado de consecuencias fatales puede ser atribuido a la toxicidad de venlafaxina en sobredosis versus algunas características de los pacientes tratados con venlafaxina no es claro. Se deben escribir prescripciones para venlafaxina para la menor cantidad de medicamento coherente con un tratamiento adecuado del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

#### Tratamiento recomendado

Se recomiendan medidas de apoyo y sintomáticas generales; se deben monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales.

Cuando exista riesgo de aspiración, no se recomienda la inducción de émesis.

Se puede indicar un lavado gástrico si se realiza poco después de la ingesta o en pacientes sintomáticos.

La administración de carbón activado también puede limitar la absorción del medicamento.

Es poco probable que la diuresis, la diálisis, la hemoperfusión y la transfusión de intercambio sean beneficiosas.

No se conocen antídotos específicos para la venlafaxina.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

La venlafaxina y su metabolito activo, la ODV, son inhibidores potentes de la serotina neuronal y de la recaptación de norepinefrina e inhibidores débiles de la recaptación de dopamina.<sup>1,2</sup> Se cree que la actividad antidepresiva de la venlafaxina está asociada con la potenciación de la actividad neurotransmisora en el SNC.<sup>164</sup> La venlafaxina y la ODV no tienen afinidad específica con los receptores muscarínicos, los histaminérgicos o los  $\alpha_1$ -adrenérgicos *in vitro*.<sup>1</sup> La actividad en estos receptores está asociada potencialmente con varios efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares vistos con otros medicamentos psicotrópicos. En modelos de roedores preclínicos, la venlafaxina demostró una actividad predictiva de las acciones antidepresivas y ansiolíticas y propiedades de aumento cognitivo.<sup>2,165,166</sup>

## Electrofisiología Cardíaca

En un estudio de QTc completo y especializado en pacientes sanos, venlafaxina no prolongó el intervalo QT a ningún grado clínicamente relevante con una dosis de 450 mg/día (administrada en dosis de 225 mg dos veces al día).<sup>215</sup>

## Cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada

### *Depresión*

Se estableció la eficacia de las cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina como tratamiento para la depresión, incluso la depresión con ansiedad asociada,<sup>171</sup> en dos estudios de corta duración controlados con placebo.<sup>172,173</sup> Las poblaciones en ambos ensayos consistieron de pacientes ambulatorios que cumplían con los criterios DSM III-R o DSM-IV para depresión mayor.

El primer estudio comparó la venlafaxina de liberación prolongada de 75 a 150 mg/día, la venlafaxina de liberación inmediata de 75 a 150 mg/día y el placebo durante 12 semanas. La venlafaxina de liberación prolongada demostró una ventaja importante sobre el placebo a partir de la Semana 2 de tratamiento en la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton (HAM-D, por sus siglas en inglés) total y el Artículo de Ánimo Deprimido HAM-D,<sup>174</sup> en la Semana 3 en la Escala de Grado de la Ansiedad de Montgomery-Asberg (MADRS, por sus siglas en inglés) total,<sup>175</sup> y en la Semana 4 en la Escala de Gravedad de la Enfermedad de Impresiones Clínicas Globales (CGI, por sus siglas en inglés).<sup>176</sup> Todas las ventajas se mantuvieron hasta la finalización del tratamiento. La venlafaxina de liberación prolongada también mostró una ventaja importante sobre la venlafaxina de liberación inmediata en la Semana 8 y 12 en la HAM-D total y la Escala de Gravedad de la Enfermedad CGI y en la Semana 12 en todas las variables de eficacia.<sup>172</sup>

El segundo estudio comparó el tratamiento con venlafaxina de liberación prolongada de 75 a 225 mg/día y placebo durante hasta 8 semanas. Se observó una mejora estadística sostenida comenzando en la Semana 2 para la Escala de Gravedad de la Enfermedad CGI, comenzando en la Semana 4 para la HAM-D total y la MADRS total, y comenzando en la Semana 3 para el Artículo de Ánimo Deprimido HAM-D.<sup>173</sup>

### *Trastorno de ansiedad generalizada*

Se estableció la eficacia de las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada como tratamiento para el GAD en dos estudios de corta duración (8 semanas), controlados por placebo, de dosis fija; un estudio de larga duración (6 meses), controlado por placebo, de dosis fija, y un estudio de larga duración (6 meses), controlado por placebo, de dosis flexible en pacientes ambulatorios que cumplían con los criterios de DSM-IV para GAD.

Un estudio de corta duración que evaluó las dosis de venlafaxina de liberación prolongada de 75, 150 y 225 mg/día y placebo demostró que la dosis de 225 mg/día era más efectiva que el placebo en el valor total de la Escala del Grado de Ansiedad Hamilton (HAM-A), los elementos de ansiedad y tensión HAM-A y la escala CGI. Si bien también hubo evidencia de la superioridad sobre el placebo de las dosis de 75 y 150 mg/día, estas dosis no fueron tan regularmente efectivas como la dosis más alta.<sup>177</sup>

Un segundo estudio de corta duración que evaluó las dosis de venlafaxina de liberación prolongada de 75 y 150 mg/día y placebo demostró que ambas dosis fueron más efectivas que el placebo en algunos de estos mismos resultados, sin embargo, la dosis de 75 mg/día fue más regularmente efectiva que la de 150 mg/día.<sup>178</sup> Dos estudios de larga duración (6 meses), uno con dosis de venlafaxina de liberación prolongada de 37,5, 75 y 150 mg/día y el otro que evaluó la dosis de 75 a 225 mg/día, demostraron que las dosis de 75 mg o mayores fueron más efectivas que el placebo en la HAM-A total, en ambos elementos de ansiedad y tensión HAM-A, y en la escala CGI luego de un tratamiento de corta duración (Semana 8) y de



larga duración (Mes 6).<sup>179,180,181,182</sup>

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Al menos el 92% de la venlafaxina se absorbe luego de una dosis única de venlafaxina de liberación inmediata.<sup>183</sup> La biodisponibilidad absoluta es de entre 40% y 45% debido al metabolismo presistémico.<sup>184</sup> En estudios de dosis única con 25 mg a 150 mg de venlafaxina de liberación inmediata, las concentraciones plasmáticas pico medias ( $C_{máx}$ ) varían de 37 a 163 mg/mL, respectivamente, y se obtienen dentro de las 2,1 a 2,4 horas ( $t_{máx}$ ).<sup>185</sup> Luego de la administración de cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada, se obtienen las concentraciones plasmáticas de venlafaxina y ODV dentro de las 5,5 y 9 horas, respectivamente.<sup>186</sup> Luego de la administración de venlafaxina de liberación inmediata, las concentraciones plasmáticas pico de venlafaxina y ODV se consiguen en 2 y 3 horas, respectivamente. Las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada y los comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata están asociados con una extensión de absorción similar.<sup>186</sup>

### Distribución

Se obtienen concentraciones en estado estable tanto de venlafaxina como de ODV en plasma dentro de los 3 días de tratamiento con varias dosis de venlafaxina de liberación inmediata. Ambas muestran una cinética lineal sobre el intervalo de dosis de 75 a 450 mg/día cuando son administradas cada 8 horas.<sup>185</sup> La venlafaxina y la ODV están aproximadamente entre un 27% y 30% unidas a las proteínas humanas, respectivamente.<sup>69,70</sup> Dado que esta unión es independiente de las concentraciones del medicamento respectivo hasta 2.215 y 500 ng/mL, tanto la venlafaxina como la ODV tienen un potencial bajo para involucrarse con interacciones fármaco-fármaco que involucran el desplazamiento del fármaco de las proteínas séricas. El volumen de distribución de la venlafaxina en estado estable es de  $4,4 \pm 1,9$  L/kg después de la administración intravenosa.<sup>184</sup>

### Metabolismo

La venlafaxina sufre un metabolismo hepático extensivo.<sup>187</sup> Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que la venlafaxina es biotransformada en su metabolito mayor, ODV, por medio de la isoenzima P450 CYP2D6.<sup>188</sup> Los estudios *in vitro*<sup>189</sup> e *in vivo*<sup>77</sup> indican que la venlafaxina se metaboliza en un metabolito menor y menos activo, N-desmetilvenlafaxina,<sup>2</sup> por medio de CYP3A4. A pesar de que la actividad relativa del CYP2D6 puede diferir entre los pacientes, no se necesita una modificación relacionada del régimen de dosis de la venlafaxina.<sup>190</sup> La exposición al medicamento (ABC) y la fluctuación en los niveles de plasma de la venlafaxina y la ODV son comparables luego de la administración de dosis iguales diarias de venlafaxina bajo pautas de dos o de tres veces al día o de venlafaxina de liberación inmediata.<sup>191</sup>

### Eliminación

La venlafaxina y sus metabolitos se excretan principalmente a través de los riñones.<sup>183</sup> Se recupera aproximadamente el 87% de una dosis de venlafaxina en la orina dentro de las 48 horas como venlafaxina sin cambios (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) u otros metabolitos inactivos menores (27%).<sup>183</sup>

### Efecto sobre los alimentos

Los alimentos no tienen ningún efecto importante sobre la absorción de la venlafaxina o la formación de ODV.<sup>192,193</sup>

### Pacientes con insuficiencia hepática

Se altera significativamente la distribución farmacocinética de la venlafaxina y la ODV en algunos pacientes con cirrosis hepática compensada (insuficiencia hepática moderada) luego de la administración oral de una dosis única de venlafaxina. En pacientes con deterioro hepático, se reduce la depuración media del plasma de venlafaxina y ODV en aproximadamente 30% a 33% y se prolongan las semividas de eliminación media 2 veces o más en comparación con sujetos normales.<sup>7</sup>

En un segundo estudio, se administró la venlafaxina por vía oral y vía intravenosa a sujetos normales (n = 21) y a sujetos según la escala Child-Pugh A (n = 8) y Child-Pugh B (n = 11) (con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente). La biodisponibilidad oral se duplicó aproximadamente en pacientes con deterioro hepático en comparación con sujetos normales. En pacientes con deterioro hepático, la semivida de la eliminación oral de venlafaxina fue aproximadamente el doble de larga y se redujo la depuración oral en más de la mitad en comparación con sujetos normales. En pacientes con deterioro hepático, se prolongó la semivida de la eliminación oral ODV en aproximadamente el 40%, mientras que la depuración oral ODV fue similar a la de los sujetos normales. Se notó un grado alto de variabilidad entre los sujetos.<sup>8,194</sup>

### Pacientes con insuficiencia renal

La semivida de la eliminación de venlafaxina y ODV aumenta con el grado de insuficiencia de la función renal. La semivida de la eliminación aumentó aproximadamente 1,5 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada y aproximadamente 2,5 veces y 3 veces en pacientes con enfermedad renal en estado terminal.<sup>6</sup>

### Estudios de edad y sexo

Un análisis de farmacocinética de una población de 404 pacientes tratados con venlafaxina de liberación inmediata de dos estudios con pautas de dos y de tres veces al día demostró que la dosis normalizada a través de los niveles de plasma de venlafaxina u ODV no se alteraron con las diferencias de edad o género.<sup>195,196</sup>

## **5.3 Datos de seguridad preclínica**

### Carcinogenicidad

Se administró venlafaxina por sonda oral a ratones durante 18 meses en dosis de hasta 120 mg/kg, 1,7 veces el máximo recomendado para la dosis humana en una base mg/m<sup>2</sup>.<sup>197</sup> También se administró venlafaxina a ratas por sonda oral durante 24 meses en dosis de hasta 120 mg/kg por día.<sup>198</sup> En ratas que recibieron dosis de 120 mg/kg, las concentraciones de plasma de venlafaxina en necropsia fue 6 veces (ratas hembra) y 1 vez (ratas macho) las concentraciones de plasma de pacientes a los que se les administró la dosis humana máxima recomendada. Los niveles de plasma de la ODV fueron menores en las ratas que en los pacientes a los que se les administró la dosis máxima recomendada. No aumentaron los tumores con el tratamiento con velafaxina en ratones o ratas.<sup>197,198</sup>

## Mutagenicidad

La venlafaxina y la ODV no fueron mutagénicas en el ensayo de mutación inversa Ames en la bacteria *Salmonella* o en el ensayo de ovario de hámster chino/mutación génica directa de células de mamíferos de la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT, por sus siglas en inglés).<sup>199,200,201</sup> La venlafaxina tampoco fue mutagénica o clastogénica en el ensayo BALB *in vitro*/transformación de células de ratones c-3T3, el ensayo de intercambio de cromátidas hermanas en células cultivadas de ovario de hámster chino, o en el ensayo de aberración cromosómica *in vivo* en la médula ósea de ratas.<sup>201,202,203,204</sup> La ODV no fue clastogénica en el ensayo de aberración cromosómica de células de ovario de hámster chino, o en el ensayo de aberración cromosómica *in vivo* en médula ósea de ratas.<sup>201</sup>

## Deterioro de la fertilidad

Los estudios de reproducción y fertilidad en ratas no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras en dosis orales de hasta 8 veces la dosis diaria máxima humana recomendada, en una base mg/kg, o de hasta 2 veces en una base mg/m<sup>2</sup>.<sup>205</sup>

Se observó una reducción de la fertilidad en un estudio en el que las ratas macho y hembra fueron expuestas al metabolito principal de la venlafaxina (ODV). Esta exposición al ODV fue de aproximadamente 2 a 3 veces la dosis de venlafaxina para humanos de 225 mg/día.<sup>206</sup> Se desconoce la importancia para humanos de este hallazgo.<sup>207</sup>

## Teratogenicidad

La venlafaxina no causó malformaciones en las crías de ratas o conejos a los que se les administraron dosis de hasta 11 veces (ratas) o 12 veces (conejos) la dosis humana de 375 mg/día de venlafaxina (en una base mg/kg), o 2,5 veces (ratas)<sup>208</sup> y 4 veces (conejos)<sup>209</sup> la dosis humana de 375 mg/día de venlafaxina (en una base mg/m<sup>2</sup>).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Precauciones especiales para el almacenamiento**

Consérvese a temperatura ambiente menor a 30 °C y en lugar seco.

### **6.2 Precauciones especiales para el desecho y otra manipulación**

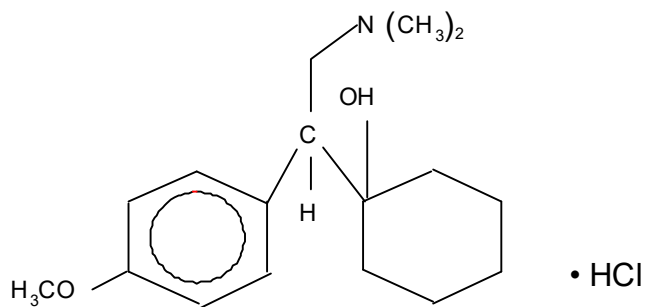
La formulación de liberación prolongada de venlafaxina cápsulas contiene esferoides que liberan el medicamento lentamente en el tracto digestivo. La parte insoluble de estos esferoides se elimina y se la puede ver en las heces.

### 6.3 Estructura química y nombre

#### Nombre químico

(R/S)-1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil] clorhidrato de ciclohexanol o (±)-1-[α-[(dimetilamino)metil]-p-metoxibencil] clorhidrato de ciclohexanol \*\*

#### Estructura



## 7. REFERENCIAS

- \* Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Revisión Abril 2014.
  - \*\* National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE, (n.d.). Obtenido en Marzo 5, 2018, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/62923#section=IUPAC-Name> (página traducida al español)
1. Muth EA, Haskins JT, Moyer JA, Husbands GE, Nielsen ST, Sigg E. Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45,030, an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochem Pharmacol* 1986;35(24):4493-7.
  2. Muth EA, Moyer JA, Haskins JT, Andree TH, Husbands GE. Biochemical, neurophysiological, and behavioral effects of Wy-45,233 and other identified metabolites of the antidepressant venlafaxine. *Drug Dev Res* 1991;23:191-9.
  3. CSR-41531, Version 1.0, Final Report: An open-label, 2-period, randomized, crossover study to evaluate the relative bioavailability of venlafaxine extended release sprinkled over applesauce, 24-May-2002.
  4. Taylor L, Entsuah AR, Aguiar L. An open-label evaluation of the long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine extended-release capsules in depressed outpatients: final report (Protocol 0600B1-369-US). Wyeth GMR-29962, 1997.
  5. Guelfi JD, White C, Hackett D, Guichoux J, Magni G. Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *J Clin Psychiatry* 1995;56:450-8.
  6. Troy SM, Schultz RW, Parker VD, Chiang ST, Blum RA. The effect of renal disease on the disposition of venlafaxine. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:14-21.
  7. Troy S, Bulow L, Wallace D. Pharmacokinetic and statistical evaluation of the effect of hepatic disease on the disposition of venlafaxine: final report (Protocol 600A-110-US). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-18916, 1990
  8. Justification document: Venlafaxine Hydrochloride: Rationale for revisions to label wording for dosage adjustments for patients with hepatic impairment.
  9. Klamerus KJ, Parker VD, Rudolph RL, Derivan AT, Chiang ST. Effects of age and gender on venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine pharmacokinetics. *Pharmacother* 1996;16(5):915-23.
  10. Behrle JA, Malley MT, Richards L. Final report: The effects of age and gender on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of desvenlafaxine SR administered orally to health subjects (Protocol no. 0600D3-175-US). Wyeth Research CSR-50504, 2005.
  11. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories. 1<sup>st</sup> Venlafaxine Periodic Safety Update Report (PSUR), 5-May-1994 to 5-May-1995.
  12. Brubacher JF, Hoffman RS, Lurin MJ. Serotonin syndrome from venlafaxine-tranylcypromine interaction. *Vet Human Toxicol* 1996;38(5):358-61.

13. Hodgman M, Martin T, Dean B, Krenzelok E. Severe serotonin syndrome secondary to venlafaxine and maintenance tranylcypromine therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33(5):554.
14. Klysner R, Larsen JK, Sørensen P, Hyllested M, Pedersen BD. Toxic interaction of venlafaxine and isocarboxazide. *Lancet* 1995;346:1298-9.
15. Phillips SD, Ringo P. Phenelzine and venlafaxine interaction. *Am J Psychiatry* 1995;152(9):1400-1.
16. Heisler MA, Guidry JR, Arnecke B. Serotonin syndrome induced by administration of venlafaxine and phenelzine. *Ann Pharmacother* 1996;30:84.
17. Tiller JWG. Clinical overview on moclobemide. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 1993;17:703-712.
18. Justification document: Venlafaxine: Revisions to labeling language regarding possible risk of suicide.
19. Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, et al. Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: Implications for the antidepressant-suicide controversy. *Journal of Affective Disorders* 2005;85:245-58.
20. Hansen L. A critical review of akathisia, and its possible association with suicidal behaviour. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2001;16:495-505.
21. Culpepper L, Davidson JRT, Dietrich AJ, et al. Suicidality as a Possible Side Effect of Antidepressant Treatment. *Physicians Postgraduate Press, Inc.* 2004;79-88
22. Laughren T. Memorandum – Department of Health and Human Services Public Health Service, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Overview for December 13 Meeting of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC), dated November 16, 2006.
23. 2.5 Clinical Overview Venlafaxine CDS Revision\_Bone Fracture\_2012
24. Justification Document: Venlafaxine HCL: Serotonin Syndrome/Drug interactions with CNS active drugs.
25. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112-20.
26. 2.5 Clinical Overview. Potential Drug Interaction Between Venlafaxine and Methylene Blue.
27. Turner, ME. Increased Intraocular Pressure and Glaucoma. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories, 1998.
28. Justification document: Venlafaxine Hydrochloride: Angle closure glaucoma.
29. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories. Venlafaxine immediate-release NDA 20-151, 1993.
30. Thase M. Effects of Venlafaxine on Blood Pressure: A meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1998;59(10):502-8.
31. Justification document: Venlafaxine HCl: Modifications to labeling language on hypertension coincident with venlafaxine use.

32. Data on file, Justification for Heart Rate Precaution February 2000, Wyeth-Ayerst Laboratories.
33. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories. Venlafaxine immediate-release NDA 20-151, Volume 1, Integrated Summary of Safety Information: Final. 155-8, 170-3. ,1993.
34. Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of psychiatry 6<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991. p 258.
35. Yager J, Gitlin M. Clinical manifestations of psychiatric disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Vol 1.8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005: 964-1002.
36. Benazzi F, Koukopoulos A, Akisal HS. Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *J. Eur Psy* 2003;19:85-90.
37. Justification document: Venlafaxine Hydrochloride: Aggression with venlafaxine HCl use and with venlafaxine HCl dose reduction or discontinuation.
38. Holohan NM, Kettl PA. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion induced by venlafaxine. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Psychiatric Association* 1998;151:86 Suppl: NR71.
39. Masood GR, Karki SD, Patterson WR. Hyponatremia with venlafaxine. *Ann Pharmacother* 1998;32(1):49-50.
40. Meynaar IA, Peeters AJ, Mulder AH, Ottervanger JP. Syndrome of inappropriate ADH secretion attributed to the serotonin re-uptake inhibitors, venlafaxine and paroxetine. *Neth J Med* 1997;50(6):243-5.
41. Pai VB, Kelly MW. Bruising associated with the use of fluoxetine. *Ann Pharmacother*. 1996;30:786-8.
42. Cooper TA, Valcour VG, Gibbons RB, et al. Spontaneous ecchymoses due to paroxetine administration. *Am J Med*. 1998;104:197-8.
43. Kohn S, Labbate LA. Venlafaxine and ecchymosis. *Can J Psychiatry* 1997;42:91.
44. DeClerck FF, Herman AG. 5-hydroxytryptamine and platelet aggregation. *Fed Proc*. 1983;149:228-232.
45. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Gastrointestinal hemorrhage.
46. Kohn S, Labbate LA. Venlafaxine and ecchymosis. *Can J Psychiatry* 1997;42(1):91.
47. Pai VB, Kelly MW. Bruising associated with the use of fluoxetine. *Ann Pharmacother* 1996;30:786-8.
48. Cooper TA, Valcour VG, Gibbons RB, et al. Spontaneous ecchymoses due to paroxetine administration. *Am J Med* 1998;104:197-198.
49. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories. Spontaneous Adverse Event Reporting System.
50. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Warfarin interaction.

51. Justification Document: Venlafaxine Hydrochloride: Recommendation Against Concomitant Use of Venlafaxine and Weight Loss Agents.
52. Justification Document: Venlafaxine hydrochloride: Increased cholesterol.
53. Shrivastava RK, Cohn C, Crowder J, et al. Long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14(5):322-9.
54. Magni G, Hackett D. An open-label evaluation of the long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine in depressed patients. *Clin Neuropharm* 1992;15 Suppl 1:323B.
55. Tasse R. The N-methyl-D-aspartic acid and phencyclidine receptor affinities of venlafaxine, Wy-45,233, and imipramine. Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-18813, 1990.
56. Nader MA, Woolverton WL. Evaluation of the discriminative stimulus effects of venlafaxine, a potential antidepressant, in rhesus monkeys. *Drug Dev Res* 1992;25:75-80.
57. Latta D. Venlafaxine: a drug dependency study on the reinforcing effect when administered by intravenous self-administration to rhesus monkeys (INA research inc. report no. LA05340, 2006). Wyeth Research. RPT-67102, 2006.
58. Mannel M. Drug interactions with St John's wort; mechanisms and clinical implications. *Drug Safety* 2004;27(11):773-97.
59. Troy SM, Turner MB, Unruh M, Parker VD, Chiang ST. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the potential drug interaction between venlafaxine and ethanol. *J Clin Pharmacol* 1997;37:1073-81.
60. Kelly EA. An open-label study to evaluate the effect of venlafaxine on the pharmacokinetic disposition of haloperidol in healthy male and female volunteers. Wyeth-Ayerst Laboratories Integrated Clinical and Statistical Report: Protocol 95-059-MA, 1996.
61. Troy SM, Rudolph R, Mayersohn M, Chiang S. The influence of cimetidine on the disposition kinetics of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharmacol* 1998;38:467-74.
62. Troy SM, Kitzen JM, DiLea C. An open-label study of the effect of venlafaxine on imipramine metabolism mediated by the cytochrome P-450 isoenzyme CYP2D6 in extensive metabolizers of dextromethorphan and mephenytoin: Final Report (Protocol 600-A-129-US). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-26709, 1996.
63. Lindh JD, Annas A, Meurling L, Dahl ML, AL-Shurbaji A. Effect of ketoconazole on venlafaxine plasma concentrations in extensive and poor metabolizers of debrisoquine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 59: 401-6.
64. Correspondence: Email from Lindh JD dated 4/28/2006 to Nichols A.: Correction of mean AUC change.
65. Troy SM, Blackman BC, Patat A. Evaluation of the potential pharmacokinetic interaction between venlafaxine and metoprolol in healthy male volunteers (protocol 0600-A-132-SW). Wyeth Research CSR-26916, 2004.



66. Amchin J, Zarycranski W, Taylor K, Albano D, Klockowski PM. Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of risperidone. *J Clin Pharmacol* 1999;39:297-309.
67. Troy SM, Lucki I, Peirgies AA, Parker VD, Klockowski P, Chiang ST. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the potential drug interaction between venlafaxine and diazepam. *J Clin Pharmacol* 1995;35:410-19.
68. Troy SM, Parker VD, Hicks DR, Boudino D, Chiang ST. Pharmacokinetic interaction between multiple-dose venlafaxine and single-dose lithium. *J Clin Pharmacol* 1996;36:175-181.
69. Houck C, Knowles J, Sisenwine S. Protein Binding of <sup>14</sup>C-Wy-45,030 in Human, Rat and Dog Plasma and Serum. Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-12087, 1985.
70. Peri-Okonny U, Howell S. Protein Binding of Wy-45,233 in Rat, Dog and Human Plasma. Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-17425, 1989.
71. Amchin JD, Ereshefsky L, Zarycranski WM. Effect of venlafaxine versus fluoxetine on the metabolism of dextromethorphan. Proceedings of the 149<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 4-9, 1996; New York, NY. NR362:p. 165.
72. Ball SE, Ahern D, Scatina J, Kao J. Venlafaxine: *in vitro* inhibition of CYP2D6 dependent imipramine and desipramine metabolism; comparative studies with selected SSRIs, and effects on human hepatic CYP3A4, CYP2C9 and CYP1A2. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:619-26.
73. Amchin J, Zarycranski W, Taylor K, Albano D, Klockowski PM. Effects of venlafaxine on the pharmacokinetics of alprazolam. *Psychopharmacology Bulletin* 1998;34(2):211-19.
74. Amchin J, Zarycranski W, Taylor K, Albano D, Klockowski PM. Effect of venlafaxine on CYP1A2-dependent pharmacokinetics and metabolism of caffeine. *J Clin Pharmacol* 1999;39:252-59.
75. Wiklander B, Danjou P, Rolan P; Tamin SK, Toon S. Evaluation of the potential pharmacokinetic interaction of venlafaxine and carbamazepine. *Eur Neuropsychopharmacol* 5(3):310-311 (Abs P-2-106) 1995; 8<sup>th</sup> Congr Eur Coll Neuropsychopharmacol, Venice Sep 30-Oct 4, 1995.
76. Fruncillo R. An open-label, multiple-dose drug interaction study to assess the effects of a therapeutic regimen of venlafaxine on CYP2C9 metabolism of tolbutamide: final report (Protocol no. 0600A1-118-US). Wyeth Laboratories CSR-31542 (Synopsis), 2001.
77. Ermer JC, Howell SR, Pruch JM. A <sup>14</sup>C-Labeled metabolic disposition study of an antidepressant (Venlafaxine; Wy-45,030) in healthy volunteers: Final report (Protocol 600A-109-US). Wyeth Ayerst GMR-17400, 1989.
78. Dawson LA, McGonigle P. Effects of acute treatment with Wy-45233, WAY-120197 and WAY-120198 on brain levels of serotonin and norepinephrine in rat cortex (Protocol no.: 776). Wyeth-Ayerst Research. RPT-43824, 2002.
79. Lindh JD, Annas A, Meurling L, Dahl ML, AL-Shurbaji A. Effect of ketoconazole on venlafaxine plasma concentrations in extensive and poor metabolizers of debrisoquine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 59: 401-406.

80. Lindh JD, Annas A, Meurling L, Dahl ML, AL-Shurbaji A. Effect of ketoconazole on venlafaxine plasma concentrations in extensive and poor metabolizers of debrisoquine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 59: 401-406.
81. PF-00345408 - Venlafaxine\_2.5 Clinical Overview Venlafaxine CDS Revision\_False Positive Drug Screen\_2012.
82. Warner L. Justification document – Neonatal Discontinuation Effects.
83. Justification Document: Venlafaxine: Neonatal respiratory support or prolongation of hospitalization following transplacental exposure.
84. Haddad PM. Antidepressant Discontinuation syndromes: Clinical relevance. Prevention and management. *Drug Safety* 2001;24(3):183-197.
85. Hite M. Wy-45,030 HCl\* segment III study in rats. Wyeth-Ayerst Research GTR-16269, 1988.
86. Illett KF, Hackett LP, Dusci LJ, et al. Distribution and excretion of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:459-62.
87. Fabre LF, Putman HP. An ascending single-dose tolerance study of Wy-45,030, a bicyclic antidepressant, in healthy men. *Curr Ther Res* 1987;42:901-9.
88. Saletu B, Grünberger J, Anderer P, Linzmayer L, Semlitsch HV, Magni G. Pharmacodynamics of venlafaxine evaluated by EEG brain mapping psychometry and psychophysiology. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33(6):589-601.
89. Semlitsch HV, Anderer P, Saletu B, Binder GA, Decker KA. Acute effects of the novel anti-depressant venlafaxine on cognitive event-related potentials (P300), eye blink rate and mood in young healthy subjects. *Inter Clin Psychopharmacol* 1993;8:155-66.
90. Data on file, Supportive documentation for adverse reaction table, February 8, 2000, Wyeth-Ayerst Laboratories.
91. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Chills.
92. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Angioedema.
93. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Palpitations.
94. Popik SR: Justification document – QT prolongation, Torsade de pointes, Ventricular tachycardia, Ventricular fibrillation.
95. Bostwick JM, Jaffee MS. Buspirone as an antidote to SSRI-induced bruxism in 4 cases. *J Clin Psychiatry* 1999;60(12):857-860.
96. Justification Document: Venlafaxine: Diarrhea.
97. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of diarrhea.
98. Justification Document: Venlafaxine HCL: Pancreatitis.

99. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of pancreatitis.
100. Popik, SR: Justification Document – Thrombocytopenia.
101. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of blood dyscrasias.
102. Offutt, L: Justification document - Agranulocytosis.
103. Offutt, L: Justification document - Aplastic Anemia and Pancytopenia.
104. Offutt, L: Justification document - Neutropenia.
105. Data on file, Supportive documentation for cholesterol changes, February 8, 2000, Wyeth-Ayerst Laboratories.
106. Horsmans Y, De Clercq M, Sempoux C. Venlafaxine-associated hepatitis [Letter]. *Ann Intern Med.* 1999;130:944.
107. Cardona X, Avila A, Castellanos P. Venlafaxine-associated hepatitis [Letter]. *Ann Intern Med.* 2000;132:417.
108. Warner L. Justification document – Hepatitis.
109. Popik, SR: Justification document – Hepatitis.
110. Popik, SR: Justification document – Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH).
111. Justification Document: Venlafaxine HCL: Prolactin increased.
112. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of prolactin increased.
113. Justification Document: Venlafaxine HCL: Rhabdomyolysis.
114. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of rhabdomyolysis.
115. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Headache.
116. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Confusion.
117. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Depersonalization.
118. Justification Document: Venlafaxine HCL: Adverse Reaction: Agitation.
119. Justification Document: Venlafaxine: Frequency of agitation.
120. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Impaired coordination and balance.
121. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for Akathisia.

122. Popik, SR: Justification document – Serotonergic Syndrome.
123. Justification document: Venlafaxine HCL: Adverse Reaction: Delirium.
124. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of delirium.
125. Justification Document: Venlafaxine HCL: Extrapyramidal reactions (including dystonia and dyskinesia).
126. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of extrapyramidal reactions (including dystonia and dyskinesia).
127. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of tardive dyskinesia.
128. Justification Document: Venlafaxine Hydrochloride: Adverse Reaction: Pulmonary Eosinophilia.
129. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of pulmonary eosinophilia.
130. Contento R: Justification document – Night Sweats.
131. Contento R: Justification document – Alopecia.
132. Warner L. Justification document – Erythema multiforme.
133. Warner L. Justification document – Stevens-Johnson syndrome.
134. Justification Document: Venlafaxine: Pruritus.
135. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of pruritus.
136. Justification document: Venlafaxine Hydrochloride: Urticaria
137. Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Toxic epidermal necrolysis.
138. Justification Document: Venlafaxine HCL: Tinnitus.
139. Justification Document: Venlafaxine: Frequency of tinnitus.
140. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Menstrual disorders.
141. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Urinary frequency increased and urinary incontinence.
142. Rudolph RL, Derivan AT. The safety and tolerability of venlafaxine hydrochloride: Analysis of the clinical trials database. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(3) Suppl 2:54S-61S.
143. Justification Document: Venlafaxine HCL: Seizures with Discontinuation.
144. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Flu-like symptoms.

145. Justification Document: Venlafaxine HCL: Tinnitus with venlafaxine HCL use and with venlafaxine HCL discontinuation.
146. Justification for a safety labeling decision for venlafaxine hydrochloride: Tremor in withdrawal/discontinuation.
147. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine – Discontinuation symptoms.
148. Germain, J, Mannion J, White C, Hackett D. Double-blind, placebo controlled, parallel-group, fixed-dose study of venlafaxine extended release and diazepam followed by a randomized, placebo-controlled, flexible-dose evaluation of relapse prevention and prophylaxis in outpatients with generalized anxiety disorder: Final report (Protocol No. 0600B2-377-EU). Wyeth-Ayerst Research. GMR-31785, 1998.
149. Parks V, White C, Hackett D. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study of venlafaxine extended-release capsules in outpatients with generalized anxiety disorder: Final report (Protocol No.0600B2-378-EU). GMR-31786, 1998.
150. Justification Document: Venlafaxine HCL: Hostility and Suicide Related Adverse Events.
151. Justification Document: Venlafaxine HCL: Adverse reactions-Pediatric patients, including: decreased appetite, weight loss, increased blood pressure, increased serum cholesterol, abdominal pain, dyspepsia, myalgia, agitation, suicidal ideation, hostility, ecchymosis, epistaxis.
152. Banham NDG. Fatal venlafaxine overdose. *Medical J Aust* 1998;169(8):445-8.
153. Parsons AT, Anthony RM, Meeker JE. Two fatal cases of venlafaxine poisoning. *J Anal Toxicol* 1996;20(4):26-8.
154. Dahl B, Crouch BI, Rollins D. Death from venlafaxine overdose (Effexor®). *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34(5) Suppl 12:557.
155. Litovitz TL, Smilkstein M, Felberg L, Klein-Schwartz W, Berlin R, Morgan JL. 1996 Annual report of the american association of poison control centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med* 1997;15(5):447, 468.
156. Justification Document: Venlafaxine HCL: Overdosage: Most commonly reported Adverse Events.
157. Shah R, Uren Z, Baker A, Majeed A. Deaths from antidepressants in England and Wales 1993-1997: analysis of a new national database. *Psychological Medicine* 2001;31:1203-1210.
158. Cheetah S, Schifano F, Oyefeso A, Webb L, Ghodse H. Antidepressant-related deaths and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998–2000. *British Journal of Psychiatry* 2004;184:41-47.
159. Buckley NA, McManus PR. Fatal toxicity of serotonergic and other antidepressant drugs: analysis of United Kingdom mortality data. *BMJ* 2002;325:1332–1333.
160. Morgan O, Griffiths C, Baker A, Majeed A. Fatal toxicity of antidepressants in England and Wales, 1993–2002. *Health Statistics Quarterly* 2004;23:18–24.

161. Mines D, Hill D, Yu H, Novelli L. Prevalence of risk factors for suicide in patients prescribed venlafaxine, fluoxetine, and citalopram. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005;14:367-372.
162. Rubino A, Roskell N, Tennis P, Andrews E. Risk of suicide in patients treated with venlafaxine compared to fluoxetine, citalopram, and dothiepin. A longitudinal analysis of the GPRD. RTI-HS Project no. B0578. January 20, 2006.
163. Fireman B, Lee J, Hunkler E. The risk of suicide in patients treated with venlafaxine, fluoxetine, citalopram, or paroxetine at Kaiser Permanente in Northern California. Final report February 23, 2006.
164. Haskins JT, Moyer JA, Muth EA, Ernest B. DMI, WY-45,030, WY-45,881 and ciramadol inhibit locus coeruleus neuronal activity. *Eur J Pharmacol* 1985;115:139-46.
165. Bill DJ, Fletcher A. Chronic administration of the new antidepressant, venlafaxine, is anxiolytic in the mouse light:dark box model of anxiety. *Can J Physiol Pharmacol* 1994;17 Suppl 1:440.
166. Morris H, Boast C, Moyer JA, Muth EA. Venlafaxine and idebenone attenuate scopolamine-impaired radial-arm maze deficits in rats. Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-20531, 1992.
167. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14(2):99-106.
168. Schweizer E, Feighner J, Mandos LA, Rickels K. Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J Clin Psychiatry* 1994;55(3):104-8.
169. Rudolph R, Fabre L, Feighner J, Rickels K, Entsuah R, Derivan A. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59:116-22.
170. Mendels J, Johnson R, Mattes J, Riesenber R. Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in a dose-response study. *Psychopharmacol Bull* 1993;29(2):169-74.
171. Feighner J, Entsuah A, McPherson M. Efficacy of once-daily venlafaxine extended release (XR) for symptoms of anxiety in depressed outpatients. *J Affect Disord* 1998;47:55-62.
172. Cunningham LA, for the Venlafaxine XR 208 Study Group. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. *Ann Clin Psychiatry* 1997;9(3):157-64.
173. Thase ME, for the Venlafaxine XR 209 Study Group. Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended-release (XR) in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1997;58(9):393-8.
174. Hamilton MA. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
175. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
176. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised. DHEW Pub. No. (ADM) 76-338. Rockville, MD: National Institutes of Mental Health, 1976;217-222.

177. Derivan A, Haskins T, Rudolph R, Pallay A, Aguiar L, for the Venlafaxine XR 210 Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of once daily venlafaxine XR in outpatients with generalized anxiety disorder (GAD). Proceedings of the American Psychiatric Association Annual Meeting; June 1998; Toronto, Ontario.
178. Davidson J, DuPont R, Hedges D, Haskins T. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:528-535.
179. Jokela H, Karkkainen J, Pekkarinen H, et al. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study of venlafaxine extended-release capsules in outpatients with general anxiety disorder: final report (Protocol 0600B2-378-EU). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-31786, 1997.
180. Hackett D, Parks V, Salinas E, for the Venlafaxine XR 378 Study Group. A 6-month evaluation of 3 dose levels of venlafaxine extended-release in non-depressed outpatients with generalized anxiety disorder. Proceeding from the Annual Meeting of the Anxiety Disorders Association of America; March 26, 1999; San Diego, CA.
181. Cunningham L, Hartford J, Londborg P, Munjack D, Patterson W, Smith W, et al. A six-month double-blind, placebo-controlled, parallel-group, comparison of venlafaxine extended release capsules and placebo in outpatients with generalized anxiety disorder: final report (Protocol 0600B2-218-US). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-32976, 1997.
182. Haskins JT, Rudolph R, Aguiar L, Entsuah R, Salinas E, for the Venlafaxine XR 218 Study Group. Venlafaxine XR is an efficacious short- and long-term treatment for generalized anxiety disorder. Proceedings from the Annual Meeting of the Anxiety Disorders Association of America; March 26, 1999; San Diego, CA.
183. Howell SR, Husbands GEM, Scatina JA, Sisenwine SF. Metabolic disposition of <sup>14</sup>C-venlafaxine in mouse, rat, dog, rhesus monkey and man. *Xenobiotica* 1993;23(4):349-59.
184. Patat A, Troy SM, Burke J, et al. The absolute bioavailability and EEG effects of conventional formulation and extended release venlafaxine in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1998;38:256-67.
185. Klamerus KJ, Maloney K, Rudolph RL, Sisenwine SF, Jusko WJ, Chiang ST. Introduction of a composite parameter to the pharmacokinetics of venlafaxine and its active O-desmethyl metabolite. *J Clin Pharmacol* 1992;32:716-24.
186. Troy S, Dilea C, Martin P, Rosen A, Fruncillo R, Chiang S. Bioavailability of once-daily venlafaxine extended release compared with the immediate-release formulation in healthy adult volunteers. *Curr Ther Res* 1997;58(8):492-503.
187. Otton SV, Ball SE, Cheung SW, Inaba T, Rudolph RL, Sellers EM. Venlafaxine oxidation *in vitro* is catalysed by CYP2D6. *Br J Pharmacol* 1996;41:149-56.
188. Fogelman S, Schmider J, Greenblatt DJ, Shader RI. Metabolism of venlafaxine: the role of P450 isoforms. *J Clin Pharmacol* 1995;35:936.
189. Ball SE, Scatina JA, Sisenwine SF. Venlafaxine: Stereoselective metabolism and interactions with cytochromes P450 2D6 and 3A3/4 in Human liver mincrsomes-in vitro studies by Dr. Sellers (Protocol 600-A). Wyeth-Ayerst Research GTR-23916, 2003.

190. Blouin R, Fruncillo R. An open-label study of pharmacokinetics of venlafaxine in extensive and poor metabolizers of dextromethorphan: final report (Protocol 600A-131-US). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-26711, 1995.
191. Troy SM, Parker VD, Fruncillo RJ, Chiang ST. The pharmacokinetics of venlafaxine when given in a twice-daily regimen. *J Clin Pharmacol* 1995;35:404-9.
192. Troy S, Dilea C, Martin P, Leister C, Fruncillo R, Chiang S. Pharmacokinetics of once-daily venlafaxine extended release in healthy volunteers. *Curr Ther Res* 1997;58(8):504-14.
193. Troy S, Reed H, Conrad K. The effect of food on the bioavailability of orally administered venlafaxine HCl: final report (Protocol 600A-113-US). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-18470, 1989.
194. Blum R and Lasseter K. A randomized, open-label, crossover study of the pharmacokinetics of intravenous and oral venlafaxine in subjects with hepatic impairment and healthy control volunteers: final report (protocol 0600A1-140-US). Wyeth-Ayerst CSR-38553, 2002
195. Jim K, Entsuaeh AR, Upton GV. Double-blind, placebo-controlled, parallel-group dosage-determination study of low doses of venlafaxine in depressed patients: interim report (Protocol 600A-313-US EXT). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-20520, 1991.
196. Bendas CM, Entsuaeh R, Upton GV. An open-label evaluation of the long-term safety and clinical acceptability of oral venlafaxine (Wy-45,030) tablets in depressed outpatients: interim report (Protocol 600A-312-US). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-20525, 1993.
197. Wetzel J. Wy-45,030 HCl eighteen month oral (intubation) carcinogenicity study – mice (Protocol 600A2-88515). Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-17646, 1990.
198. Wetzel J. Wy-45,030 HCl two year oral (intubation) toxicity and oncogenicity study – rats (Protocol 600A2-88516). Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-18320, 1990.
199. Peters, L. Evaluation of Wy-45,233\* by the salmonella/microsome mutagenicity test (Ames test). Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-14871, 1987.
200. Loveday K, Kim N, Little A. CHO/HGPRT in vitro mammalian cell mutation assay with Wy-45,233 base. Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-17647, 1990.
201. 2.4 Nonclinical Overview for Desvenlafaxine: 2014-08 PF-00345408-Section 5.3- to support update for mutagenicity.
202. Stadnicki S. Evaluation of Wy-45,030 HCl and Wy-45,233 base in the BALB/c-3T3 cell transformation assay (Protocol 600A2-88520). Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-16898, 1989.
203. Stadnicki S. Wy-45,233C in vitro chromosomal aberration assay (Protocol 600A2-88521). Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-15984, 1989.
204. Stadnicki S. In vivo chromosomal aberration assay in rats with Wy-45,233 base (Protocol 600A2-88523). Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-17770, 1990.



205. Ryan E. A Fertility and General Reproductive Performance Study in Rats with Wy-45,030\* HCl (study code no. 154). Wyeth-Ayerst GTR-13878, 1987.
206. Justification Document: Venlafaxine HCl: Additional Wording to the “Impairment of Fertility” section of the CDS
207. Justification Document: Venlafaxine HCl: Infertility
208. Ryan EL. Wy-45,030\* HCl teratology study in rats study code no 135. Wyeth GTR 13809, 1987.
209. Andersen J, Cook MJ. Wy-45030: Effect on pregnancy and foetal development in the dutch rabbit 45030/001 and 45030/002. Wyeth (U.K.) GTR 12657, 1986.
210. Clinical Overview: Venlafaxine HCl: Dyspnoea
211. Venlafaxine\_2012\_Clinical Overview Nonrenewal\_CDS update for CDS\_USPI\_SPC\_Health Canada Class Labeling
212. Clinical Overview: Venlafaxine and QTc Prolongation/Torsades de Pointes, March 2013
213. Clinical Overview: Venlafaxine (CDS update Interstitial lung disease), May 2015.
214. Frequency Justification Document: Venlafaxine (CDS update ADR Frequency), September 2018.
215. Clinical Overview: Venlafaxine (CDS update to section 5.1), June 2017.
216. Clinical Overview: Venlafaxine (CDS update to section 4.4 and section 4.5), July 2017.
217. 2.5 Clinical Overview for Venlafaxine CDS Updates, Updates to section 4.6, August 2018.
218. 2.5 Clinical Overview for Venlafaxine CDS Updates, Updates to section 4.8 – Addition of Stress Cardiomyopathy, September 2018.
219. 2.5 Clinical Overview to Support the Updates of Discontinuation Effects to Sections 2, 4.2, 4.4, and 4.8 of the Venlafaxine Core Data Sheet, July 2019.
220. 2.5 Clinical Overview to Support the Update of Sexual Dysfunction after Discontinuation to Section 4.4 of the Venlafaxine Core Data Sheet, July 2019.
221. 2.5 Clinical Overview, To Support the Updates to Section 4.4 Special Warnings and Precautions to Use and Section 4.5 Interaction With Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction of the Core Data Sheet, May 2021.

EFEX-2022-0163