



termia), alteraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome serotoninérgico en su forma más grave, puede parecerse al SNM, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con una posible variación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental.

Si está clínicamente justificado el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que puedan afectar al sistema serotoninérgico y/o a los sistemas neurotransmisores dopaminérgicos, se aconseja 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 serotoninérgicos (tales como suplementos de triptófano).

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).

Disfunción sexual

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

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 han notificado casos graves de tensión arterial elevada que requirió tratamiento inmediato. Se debe examinar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar tensión arterial elevada e hipertensión preexistente antes del inicio del tratamiento. Se debe revisar periódicamente la tensión arterial, tras el inicio del tratamiento y tras incremento de la dosis. Se debe tener precaución en pacientes cuya tensión arterial elevada e hipertensión preexistente antes del inicio del tratamiento. Se debe examinar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar tensión arterial elevada e hipertensión preexistente antes del inicio del tratamiento. Se debe revisar periódicamente la tensión arterial, tras el inicio del tratamiento y tras incremento de la dosis. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes se puedan ver comprometidas por aumentos en la tensión arterial, por ejemplo, aquellos con función cardíaca afectada.

Frecuencia cardíaca

Se pueden producir aumentos en la frecuencia cardíaca, particularmente a dosis elevadas. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes se puedan ver 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, se deberá evitar su uso en estos pacientes.

En la experiencia tras la comercialización de venlafaxina, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc. Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular, y arritmias cardíacas mortales con el uso de venlafaxina, especialmente con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para padecer prolongación del intervalo QTc/TdP. Debe considerarse el balance riesgo-beneficio antes de prescribir venlafaxina a pacientes con riesgo elevado de arritmia cardíaca grave o prolongación QTc.

Convulsiones

En el tratamiento con venlafaxina pueden aparecer convulsiones. Al igual que con todos los agentes antidepresivos se deberá administrar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y se vigilará estrechamente los pacientes correspondientes. Se debe interrumpir 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 mayor frecuencia en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Pacientes de edad avanzada, pacientes tratados con diuréticos y pacientes que tienen depleción de volumen por otra causa pueden tener un mayor riesgo de experimentar esta reacción.

Sangrado anormal

Los medicamentos que inhiben la captación de serotonina pueden conducir a una reducción de la función plaquetaria. Los acontecimientos de sangrado relacionados con el uso de ISRS y IRSN han oscilado desde equimosis, hematomas, epistaxis, y petequias hasta hemorragias potencialmente mortales. El riesgo de hemorragia, 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.

Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto.

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 tratados durante al menos 3 meses en ensayos clínicos controlados por placebo. Durante el tratamiento a largo plazo se deben considerar controles de los niveles de colesterol sérico.

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 fenfluramina. No se recomienda la administración conjunta de venlafaxina y agentes para la pérdida de peso. Venlafaxina no está indicada para la pérdida de peso ni sola ni 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 se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar.

Agresividad

Puede producirse agresividad en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto se ha notificado al inicio del tratamiento, con los cambios de la dosis y con la interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros antidepresivos, se debe usar venlafaxina con precaución en pacientes con historia de agresión.

Interrupción del tratamiento

Los efectos de la interrupción del tratamiento con antidepresivos son bien conocidos, y en ocasiones estos efectos pueden ser prolongados y graves. Se han observado pensamientos suicidas y de agresión durante el cambio de dosis/ régimen, incluso durante la discontinuación. Por lo tanto, se debe hacer un estrecho seguimiento de los pacientes cuando se reduce la dosis o durante la interrupción (Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico).

Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, particularmente si la interrupción es repentina. En los ensayos clínicos, se produjeron reacciones adversas observadas al interrumpir el tratamiento (durante la disminución progresiva de la dosis y tras la disminución progresiva de la dosis) en aproximadamente el 31% 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, cefalea, alteraciones visuales e hipertensión 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 tras la interrupción del tratamiento, pero ha habido casos muy poco frecuentes de tales síntomas en pacientes a los que se les ha olvidado por descuido una dosis. En algunos pacientes la interrupción podría llevar meses o más. 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 interrumpe el tratamiento a lo largo de un período de varias semanas o meses, según las necesidades del paciente.

Acatasia/agitación psicomotriz

El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatasia, 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 sequedad bucal en el 10% de pacientes tratados con venlafaxina. Debido a que esta situación puede incrementar el riesgo de caries, se debe aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la higiene bucal.

Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS o venlafaxina puede alterar el control de la glucemia. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina y/o del antidiabético oral.

Interacciones con pruebas de laboratorio

Se han notificado falsos positivos en los inmunoensayos de orina para fenclidina (PCP) y anfetaminas en pacientes que estaban tomando venlafaxina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas realizadas. Se pueden esperar falsos positivos en las pruebas durante varios días después de haber discontinuado el tratamiento con venlafaxina. Las pruebas confirmatorias como la cromatografía de gases o la espectrometría de masas podrán distinguir venlafaxina de PCP y anfetamina.

ELAFAX® 75 contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

IMAO irreversibles no selectivos

ELAFAX® 75 no se debe usar en combinación con IMAO irreversibles no selectivos. El tratamiento con venlafaxina no se debe iniciar durante al menos 14 días tras la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. El tratamiento con venlafaxina se debe interrumpir durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

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, se puede realizar un período de retirada inferior a 14 días antes del inicio del tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que el tratamiento con venlafaxina se interrumpa durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO reversible.

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.

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

Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, se puede producir el síndrome serotoninérgico, un estado potencialmente mortal, con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar al sistema de neurotransmisión serotoninérgica (tales como triptanes, ISRS, IRSN, anfetaminas, litio, sibutramina o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fenilalanina y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con medicamentos que afectan al metabolismo de serotonina (incluyendo los IMAO, por ejemplo, azul de metileno), o con precursores de serotonina (tales como complementos alimenticios de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un IRSN 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 complementos alimenticios de triptófano).

Sustancias activas sobre el SNC

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

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.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación del intervalo QTc y/o de sufrir arritmias ventriculares (ej. TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Se debe evitar la administración concomitante de ese tipo de medicamentos.

Los tipos de medicamentos más relevantes incluyen:

- antiarrítmicos de clase Ia y III (ej., quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- algunos antipsicóticos (ej. tioridazina)
- algunos antibióticos macrólidos (ej. eritromicina)
- algunos antihistamínicos
- algunos antibióticos quinolónicos (ej. moxifloxacino)

La lista proporcionada arriba no es exhaustiva por lo que se debe evitar cualquier otro medicamento que pueda incrementar significativamente el intervalo QT.

Efecto de otros medicamentos sobre 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, nefelavir, 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
Con el tratamiento concomitante de venlafaxina y litio puede producirse el síndrome serotoninérgico (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 otros 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. Se debe tener precaución al administrar conjuntamente 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_{max}, pero no afectó a la semivida del mismo. Esto se debe tener 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-hidroxisrisperidona). 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-hidroxi metoprolol. 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_{max} para indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. **Medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450.** Los estudios *in vivo* indican que la venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6. Venlafaxina no inhibió CYP3A4 (alprazolam y carbamazepina), CYP1A2 (cafeína) y CYP2C9 (tolbutamida) o CYP2C19 (diazepam) *in vivo*.

Anticonceptivos orales

En la experiencia post-comercialización, se han notificado embarazos no deseados en sujetos en tratamiento con anticonceptivos orales mientras tomaban venlafaxina. No hay evidencias claras de que esos embarazos se produjeran como resultado de la interacción del medicamento con venlafaxina. No se han llevado a cabo estudios de interacción con anticonceptivos hormonales.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de venlafaxina en mujeres embarazadas.

Los estudios con animales han mostrado toxicidad en la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para seres humanos. Venlafaxina solo 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/IRSN), se pueden producir 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 requiriendo alimentación mediante sonda nasogástrica, ayuda respiratoria u hospitalización prolongada. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente tras el parto.

Se pueden observar los siguientes síntomas en los recién nacidos si la madre ha usado un ISRS/IRSN al final del embarazo: irritabilidad, temblores, hipotonía, llantos persistentes y dificultad para la succión o para dormir. Estos síntomas pueden deberse, a efectos serotoninérgicos o a síntomas de exposición. En la mayoría de los casos, estas complicaciones se observan inmediatamente o en el plazo de 24 horas tras el parto. Datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS en el embarazo, particularmente en el embarazo avanzado, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPPRN). A pesar de que no hay estudios que hayan investigado la asociación de HPPRN al tratamiento con ISRN, no se puede descartar este riesgo potencial con venlafaxina teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (inhibición de la recaptación de serotonina).

Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/IRSN en el mes previo al parto.

Lactancia

Venlafaxina y su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina, se excretan en la leche materna. Ha habido notificaciones post-comercialización de lactantes que experimentaron llanto, irritabilidad y patrones anormales del sueño. Se han notificado síntomas en consonancia con los de la retirada de venlafaxina tras la interrupción de la lactancia. No puede excluirse un riesgo para el lactante. Por tanto, se debe tomar una decisión sobre si continuar o interrumpir la lactancia o continuar o interrumpir el tratamiento con venlafaxina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con venlafaxina para la mujer.

Fertilidad

En el marco de un estudio en el que se expuso a ratas macho y hembra a O-desmetilvenlafaxina, se observó una reducción en la fertilidad. No obstante, se desconoce la relevancia de este hallazgo para el ser humano.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas

Resumen de perfil de seguridad

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

