

**SIM EXPRESS**

**Información dirigida a los profesionales de la salud  
Venlafaxina**

Agente antidepresivo dual. Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSNA). Código ATC: N06AX16

**Mecanismo de acción**

La *venlafaxina* y su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina (ODV), son inhibidores potentes de la recaptación neuronal de la serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT), ligeramente menos potentes de la recaptación neuronal de noradrenalina y débil de la recaptación neuronal de dopamina. La *venlafaxina* inhibe la recaptación de serotonina con menor potencia que los inhibidores de la recaptación de serotonina (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina).

No inhibe la monoaminooxidasa y no muestra el grado de efectos anticolinérgicos, sedativo o cardiovascular como los otros antidepresivos comúnmente usados, aunque sigue mostrando algunos efectos secundarios de tipo anticolinérgico.

La *venlafaxina* y su metabolito activo no presentan afinidad por los receptores colinérgicos-muscarínicos centrales, dopaminérgico, histamínicos, opiodes ( $\mu$ ), benzodiazepínicos o alfa-1 adrenérgicos.

**Dosificación**

**Adultos**

*Trastorno depresión mayor*

- Forma Farmacéutica de liberación inmediata

Dosis inicial y titulación: 75 mg/día, vía oral (VO), en 2 a 3 tomas. Si fuese necesario, se puede incrementar a razón de 75 mg/día, cada 4 días. Dosis máxima (paciente ambulatorio): 225 mg/día. Dosis máxima (paciente internado): 375 mg/día en 3 tomas.

- Forma Farmacéutica de liberación extendida

Dosis inicial y titulación: 37,5 a 75 mg/día, VO, 1 vez al día. Si fuese necesario, se puede incrementar a razón de 75 mg/día, cada 4 días. Dosis máxima: 225 mg/día

*Trastorno de ansiedad generalizada*

- Forma Farmacéutica de liberación extendida

Dosis inicial y titulación: 37,5 a 75 mg/día, VO, 1 vez al día. Si fuese necesario, se puede incrementar a razón de 75 mg/día, cada 4 días. Dosis máxima: 225 mg/día

*Trastorno de ansiedad social (fobia social)*

- Forma Farmacéutica de liberación extendida

Dosis usual: 75 mg/día, VO, 1 vez al día.

### *Trastorno de pánico con o sin agorafobia*

- Forma Farmacéutica de liberación extendida

Dosis inicial: 37,5 mg/día, VO, 1 vez al día, por 7 días. Luego incrementar a 75 mg/día.

Titulación de dosis: se puede incrementar la dosis a razón de 75 mg/día y en intervalos no menores de 7 días. Dosis máxima: 225 mg/día.

Se puede **cambiar de venlafaxina de liberación inmediata a la de liberación extendida**. Para ello, se debe administrar en una sola toma diaria, la misma cantidad que recibía anteriormente en dosis divididas.

### **Niños**

La seguridad y eficacia no ha sido determinada en pacientes pediátricos. No se recomienda para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Poblaciones especiales**

#### *Personas de edad avanzada*

No es necesario el ajuste de dosis en este grupo de pacientes. Sin embargo, debe tenerse precaución al tratar a personas ancianas (debido a la posibilidad de alteraciones renales, al potencial de cambios en la sensibilidad y la afinidad de los neurotransmisores que se producen con el envejecimiento). Siempre debe usarse la menor dosis efectiva y los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente cuando se requiere un aumento en la dosis.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Insuficiencia renal leve a moderada (CLCr: 30-70 mL/min): se recomienda reducir un 25-50% la dosis diaria total.

Insuficiencia renal severa (CLCr < 30 mL/min) o en hemodiálisis: reducir la dosis total diaria un 50%.

Debido a la gran variabilidad del aclaramiento entre los pacientes con deterioro renal, es recomendable que las dosis se ajusten individualmente, según cada caso.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Insuficiencia hepática leve a moderada: se recomienda una reducción de la dosis del 50%.

Insuficiencia hepática grave: se recomienda una reducción de la dosis en más del 50%. Considerar riesgo/beneficio.

Debido a la gran variabilidad del aclaramiento entre los pacientes con deterioro hepático, es recomendable que las dosis se ajusten individualmente, según cada caso.

### **Farmacocinética**

#### *Absorción*

- Forma Farmacéutica de liberación inmediata: 92%. Dado el extenso metabolismo de primer paso, solo el 12,6% está disponible en circulación.

- Forma Farmacéutica de liberación extendida: 92%. La biodisponibilidad absoluta es de 45%.

Los alimentos NO afectan la biodisponibilidad de *venlafaxina* ni la de su metabolito activo.

*Distribución:* la unión a proteínas de *venlafaxina* y de su metabolito activo es de 27 y 30%, respectivamente. El volumen de distribución es de: 7,5 L/Kg.

*Metabolismo:* es extensamente metabolizada en hígado, a través de la isoenzima del citocromo P 450, CYP2D6, principalmente a su metabolito activo O-desmetilvenlafaxina (ODV).

*Excreción:* renal, 87%, dentro de las 48 h como *venlafaxina* inalterada (5%), ODV no

conjugada (29%), ODV conjugada (26%) u otros metabolitos inactivos secundarios (27%). Por heces, 2%, dentro de los 35 días de su administración.

*Tiempo de vida media:* *venlafaxina*, 5 h; O-desmetilvenlafaxina (metabolito activo), 11 h.

### **Efectos adversos**

*Efectos cardiovasculares:* hipertensión arterial (3-13%), vasodilatación (2-5,6%), palpitaciones (3%), hipotensión ortostática, taquicardia (<1%). Se reportó falla cardíaca, prolongación del intervalo QT, miocardiopatía de takotsubo.

*Efectos dermatológicos:* sudoración (6,7-25%), angioedema, reacción de fotosensibilidad, erupción cutánea, alopecia (<1%). Se ha reportado queratodermia palmar y plantar adquirida, hiperqueratosis subungueal.

*Efectos endócrino-metabólicos:* pérdida de peso (3-47%), aumento de colesterol sérico (5,3%). Se ha reportado menor crecimiento (en altura) en adolescente, sudoración, hiponatremia, aumento de los triglicéridos séricos, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética.

*Efectos hematológicos:* equimosis ( $\geq 1$ ). Se ha reportado sangrado anormal y agranulocitosis.

*Efectos gastrointestinales:* náuseas (21-58%), vómitos (3-7,9%), constipación (8-15%), diarrea (8%), dolor abdominal (1-10%); hemorragia gastrointestinal (<1%). Pérdida del apetito (8-22%). Xerostomía (12-22%). Se ha reportado flatulencia, eructos.

*Efectos hepáticos:* se ha reportado hepatitis.

*Efectos musculo-esqueléticos:* se ha reportado rabdomiolisis.

*Efectos neurológicos:* dolor de cabeza (23-38%), astenia (8-19%), mareos (11-23,9%), vértigo (>10%), trastorno del sueño (3-7%), insomnio (12-24%), somnolencia (14-26%), temblores (1,1-10,2%), hipertonía (1-10%), convulsiones (<1%). Se ha reportado acatisia, agitación psicomotora, síncope, mioclonías, estado confusional, coordinación anómala, trastornos del equilibrio, tic nervioso espasmódico, parestesias, disgeusia, bruxismo.

*Efectos oftalmológicos:* visión borrosa (4-6%), trastorno de la acomodación (5,6-9,1%). Se ha reportado midriasis, glaucoma del ángulo estrecho.

*Efectos psiquiátricos:* nerviosismo (4-21,3%), ansiedad (5-11,2%). Se ha reportado comportamiento agresivo, desrealización, agitación, apatía, exacerbación de la depresión, alucinaciones, hipomanía, manía, delirio paranoico, pensamientos suicidas y suicidios.

*Efectos respiratorios:* bostezos (3-8%), sinusitis (1-10%), disnea (<1%). Se ha reportado faringitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía intersticial, eosinofilia pulmonar simple.

*Efectos urogenitales:* dificultad para orinar (2%), aumento de la frecuencia de micción (3%), eyaculación anormal (2,2-19%), disfunción eréctil (2,1-6%), desorden orgásmico (2-5%), disminución de la libido (1,1-8%). Se ha reportado priapismo, menorragia, metrorragia, disuria

*Efectos otológicos:* acufenos (1-10%).

*Otros:* estado gripal (1-10%), fatiga, escalofríos, síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico, signos y síntomas de retirada.

### **Embarazo**

Se desconoce si *venlafaxina* atraviesa la placenta.

*Venlafaxina* ha sido clasificada, **según la FDA**, como **Categoría C en el embarazo en todos los trimestres** (estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no existen estudios adecuados en la mujer embarazada). Este fármaco deberá utilizarse durante el embarazo si los beneficios para la madre superan el riesgo para el feto.

Los recién nacidos expuestos a la *venlafaxina* o a otros inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS/ISRSNA) al final del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que

requirieron hospitalizaciones prolongadas, apoyo respiratorio y alimentación por sonda. Estas complicaciones pueden ocurrir inmediatamente después del parto. Se ha reportado dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad térmica, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad y llanto constante. Estos hallazgos clínicos podrían ser el resultado de un efecto tóxico de la droga o un síndrome de la interrupción del tratamiento. En algunos casos, los hallazgos clínicos han sido consistentes con el síndrome serotoninérgico. Con frecuencia estas complicaciones se observan inmediatamente o en el plazo de 24 horas tras el parto.

Los datos epidemiológicos han sugerido que el uso de ISRS en el embarazo, particularmente a finales del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN). Aunque ningún estudio ha investigado la asociación entre HPPRN y el tratamiento con ISRN, no puede descartarse este posible riesgo con *venlafaxina* teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (inhibición de la recaptación de serotonina).

### **Lactancia**

La evidencia disponible y/o el consenso de expertos no son concluyentes para determinar el riesgo para el niño cuando se utiliza *venlafaxina* durante la lactancia.

La *venlafaxina* y su metabolito activo se excreta en la leche materna humana. Debido a la posibilidad de efectos adversos graves en los lactantes, debe considerarse si se interrumpe el medicamento o la lactancia, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. Si la *venlafaxina* se administra a una mujer que está amamantando, el lactante debe controlarse cuidadosamente por los efectos adversos como llanto, irritabilidad y patrones anormales del sueño.

### **Precauciones**

- Discontinuar los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) destinados a tratar trastornos psiquiátricos, al menos 14 días antes de la administración de *venlafaxina*. Dejar transcurrir por lo menos 7 días entre la interrupción de *venlafaxina* y la iniciación de los IMAOs.

- No iniciar el tratamiento con *venlafaxina* en un paciente que está recibiendo linezolid o azul de metileno IV. Si un paciente ya está recibiendo *venlafaxina* y el tratamiento con linezolid o azul de metileno IV es inevitable, y el beneficio potencial del tratamiento es mayor que el riesgo de síndrome serotoninérgico, discontinuar la *venlafaxina*. Monitorear los síntomas del síndrome serotoninérgico durante 7 días o durante 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno IV, lo que ocurra primero. Reanudar el tratamiento con *venlafaxina* 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno IV.

- La **suspensión brusca** de la *venlafaxina* puede ocasionar graves síntomas de retirada; se recomienda la reducción gradual y seguimiento del paciente.

Se ha notificado más comúnmente mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y cefalea. Generalmente, estos síntomas son de leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad grave. Normalmente se producen en los primeros días de interrupción del tratamiento, pero ha habido casos muy poco frecuentes de tales síntomas en pacientes a los que se les ha olvidado inadvertidamente una dosis. Estos síntomas suelen ser autolimitados y resolverse en el plazo de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2 – 3 meses o más). Si se presentan síntomas intolerables podrá reconsiderarse de retomar la anterior dosis prescrita y luego reducir de nuevo más lentamente

Los efectos de abstinencia pueden ser más frecuentes o más graves con *venlafaxina* que con otros antidepresivos.

- Dado que se han reportado casos de **suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento de la depresión**, especialmente en niños, jóvenes y adultos jóvenes durante los primeros

meses de terapia o como consecuencia de cambios en la dosis, se debe supervisar estrechamente a los pacientes; en particular a los de alto riesgo, especialmente en el inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Los pacientes y los cuidadores de los pacientes deben ser alertados sobre la necesidad de monitorizar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas (incluido en el Recuadro de Advertencias).

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio. Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que dicha mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados durante ese periodo hasta que se produzca tal mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidalidad puede aumentar cuando comienza a mejorar el cuadro clínico.

Otros estados psiquiátricos para los que se prescribe *venlafaxina* también pueden asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos estados pueden ser comórbidos con el trastorno depresivo mayor. Por tanto, deben observarse las mismas precauciones adoptadas cuando se tratan pacientes con trastorno depresivo mayor o con otros trastornos psiquiátricos.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previa al inicio del tratamiento, tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intento de suicidio, por lo que deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento.

- 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, debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar.

- Puede producirse **agresividad** en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo *venlafaxina*. Esto se ha notificado al inicio, con el cambio de dosis o con la interrupción del tratamiento. Al igual que con otros antidepresivos, debe usarse *venlafaxina* con precaución en pacientes con antecedentes de agresividad.

- Se ha notificado **hipertensión arterial** sostenida tanto en pediatría (uso "off label") como en pacientes adultos; puede requerirse reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Se recomienda el monitoreo. Debe examinarse cuidadosamente a todos los pacientes para detectar presión arterial elevada e hipertensión preexistente antes del inicio del tratamiento y tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo, aquéllos con función cardíaca afectada.

- Dado que la *venlafaxina* puede provocar **aumento de la frecuencia cardíaca**, se recomienda utilizar con precaución en pacientes con enfermedades concomitantes (hipertiroidismo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente) que pueden afectarse por aumento del ritmo cardíaco.

- Antecedente reciente de **infarto de miocardio o cardiopatía inestable**, deberá evitarse su uso en estos pacientes.

En la etapa de comercialización, 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 en casos de sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc/TdP. Debe considerarse el balance riesgo-beneficio antes de prescribir *venlafaxina* a los pacientes con riesgo elevado de arritmia cardíaca grave o prolongación del intervalo QTc.

- **Síndrome serotoninérgico**, una condición potencialmente mortal, especialmente con el uso concomitante de otros agentes serotoninérgicos (por ej.: triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, triptofano, hipérico), IMAOs (por ej.: azul de metileno, linezolid) y otros fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental (agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), alteraciones neuromusculares (hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome serotoninérgico en su forma más grave, puede parecerse al **Síndrome Neuroléptico Maligno (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 de *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 con los aumentos de dosis.

No se recomienda el uso concomitante de *venlafaxina* con precursores serotoninérgicos (tales como suplementos de triptofano).

- Riesgo de **glaucoma de ángulo cerrado**. 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).

- Antecedentes de **convulsiones**, al igual que con todos los agentes antidepresivos, la *venlafaxina* deberá administrarse con precaución a estos pacientes y vigilarlos estrechamente. Debe interrumpirse el tratamiento ante el desarrollo de una crisis.

- Se han reportado casos de **hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)** durante el tratamiento con *venlafaxina*, con más frecuencia en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Pacientes ancianos y/o tratados con diuréticos y/o que tienen depleción de volumen por otra causa pueden tener un mayor riesgo de experimentar este acontecimiento.

- Se ha notificado desarrollo de **acatisia**, caracterizada por 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 las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

- Riesgo de **hemorragia**, incluyendo hemorragia gastrointestinal, puede aumentar en pacientes que toman *venlafaxina*. Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, debe usarse *venlafaxina* con precaución en pacientes con predisposición a hemorragias, incluyendo aquéllos que están tomando anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.

Los acontecimientos de sangrados relacionados con el uso de inhibidores de la recaptación de serotonina varían desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias potencialmente mortales.

- En pacientes con **diabetes** puede alterarse la glucemia, se requiere monitoreo estrecho. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina y/o del hipoglucemiante oral.

- Se registraron **aumentos** clínicamente relevantes de **colesterol sérico**. Se debe monitorear los niveles de colesterol sérico durante el tratamiento a largo plazo.

- Se ha notificado **sequedad bucal** lo que puede incrementar el riesgo de caries; se debe aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la higiene bucal.

- No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con *venlafaxina* en combinación

con agentes para perder peso. No se recomienda su administración conjunta. *Venlafaxina* NO está indicada para la pérdida de peso, sola o en combinación con otros productos destinados para este fin.

- No se aconseja la conducción de vehículos ni el manejo de maquinaria peligrosa o de precisión, durante el tratamiento con *venlafaxina*.

### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a *venlafaxina*, desvenlafaxina o a alguno de los componentes del producto.  
- Tratamiento concomitante con inhibidores de monoamino oxidasa (IMAO) debido al riesgo de síndrome serotoninérgico.

### **Indicaciones Terapéuticas**

#### *Usos aprobados por la ANMAT*

- Forma Farmacéutica de liberación inmediata  
Trastorno depresivo mayor
- Forma Farmacéutica de liberación extendida  
Trastorno depresivo mayor  
Trastorno de ansiedad generalizada  
Trastorno de ansiedad social (fobia social)  
Trastorno de pánico con o sin agorafobia

#### *Usos aprobados por la FDA*

- Forma Farmacéutica de liberación inmediata  
Trastorno depresivo mayor
- Forma Farmacéutica de liberación extendida  
Trastorno depresivo mayor  
Trastorno de ansiedad generalizada  
Trastorno de ansiedad social (fobia social)  
Trastorno de pánico con o sin agorafobia

### **Bibliografía**

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Venlafaxina. Ficha Técnica. [Fecha última consulta: 03/10/16]
- ANMAT. Vademécum Nacional de Medicamentos. Venlafaxina. [Fecha última consulta: 03/10/16]
- Micromedex 2016

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### VENLAFAXINA

#### RECOMENDACIONES DE USO

- No usar ni más ni menos que la dosis indicada. Tampoco más seguido que lo prescripto por el médico.
- No suspender el medicamento sin antes consultarlo con el médico.
- Se recomienda tomarlo a la misma hora todos los días a fin de evitar el incumplimiento del tratamiento.
- Si se olvida una dosis, tomarla tan pronto como se recuerde, pero si es hora para la siguiente dosis, seguir con la dosificación regular. No tomar una dosis doble para compensar la que se olvidó.
- Este medicamento se puede tomar con o sin alimentos.
- Asegurarse de comprender bien las instrucciones para la correcta administración del medicamento.
- No se aconseja la conducción de vehículos ni el manejo de maquinaria peligrosa o de precisión, durante el tratamiento con *venlafaxina*.

**NO OLVIDAR:** decirle al médico y/o al farmacéutico qué otros medicamentos con o sin receta está tomando, principalmente si han sido indicados por diferentes prescriptores. También debe informarles si toma vitaminas, hierbas medicinales y/o suplementos nutricionales.

- Ante cualquier síntoma inusual comunicarse con el farmacéutico o llamar al médico de inmediato.

#### ¿Cómo conservar este medicamento?

- Mantenerlo en su envase original, protegido de la luz y la humedad, a temperatura ambiente y fuera del alcance de los niños. No guardarlo en el botiquín del baño ni en la heladera.
- No utilizar el medicamento si está vencido. La fecha de vencimiento indica la caducidad de las garantías de calidad y efectividad impuestas por el laboratorio productor.

**Estos consejos no suplantán las recomendaciones de su médico ni de su farmacéutico.**