

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EFEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

EFEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

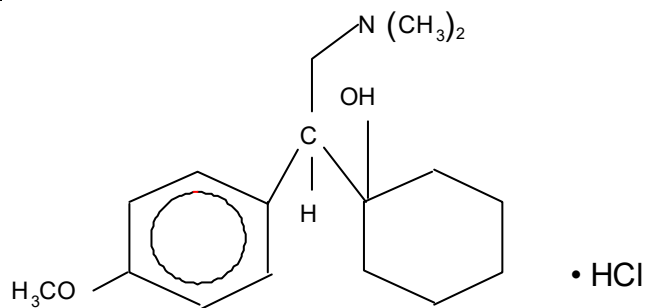
EFEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg

EFEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 225 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Venlafaxina

Nombre Químico Clorhidrato de (R/S)-1-[2-dimetilamino)-1-(4-metoxifenil) etil] ciclohexanol o clorhidrato de (+/-) - 1 - [α - [(dimetilamino)metil] - p -metoxibencil] ciclohexano

Estructura

Fórmula Molecular $C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl$

Peso Molecular 313,87

Características Físicas El clorhidrato de venlafaxina es un sólido cristalino blanco o blanquecino. Solubilidad en agua: 572 mg/ml, (corregida para una fuerza iónica de 0,2 M con cloruro de sodio), Solubilidad en octanol: agua: (cloruro de sodio 0.2 M) con un coeficiente de partición = 0,43.

Clase Farmacológica, Clase Terapéutica

Inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina

Antidepresivo^{1,2}

Ansiolítico

Código ATC: NO6A X16 **Otros antidepresivos**

Cápsulas que contienen Venlafaxina de liberación prolongada

Cápsulas contienen 37,5 mg, 75 mg, 150 mg o 225 mg Venlafaxina (como clorhidrato)

3. FORMA FARMACEUTICA

Efexor XR se presenta como una cápsula de liberación prolongada para su administración oral una vez al día. La liberación de la droga se controla mediante la difusión a través de la membrana de recubrimiento de los gránulos y no depende del pH.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
Efexor XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Efexor XR está indicado para:

- El tratamiento de los diversos tipos de depresión, incluyendo depresión con ansiedad asociada.
- El tratamiento del trastorno o desorden de ansiedad generalizada.
- Prevención de la recaída de un episodio de depresión o prevención de la recurrencia de nuevos episodios depresivos.
- Desorden de Ansiedad Social (Fobia Social).
- Tratamiento del trastorno de pánico con o sin agorafobia.

Efexor XR está indicado para el tratamiento de desorden de ansiedad social, también conocida como fobia, como se define en DSM-IV (300.23).

El desorden de ansiedad social (DSM-IV) se caracteriza por un marcado y persistente temor de una o más situaciones sociales o de desempeño, en la cual la persona se expone a personas extrañas o a posibles escrutinios de otros. La exposición a la temida situación casi invariablemente provoca ansiedad, la cual puede alcanzar la intensidad de un ataque de pánico. La situación temida se evita o tolera con intensa ansiedad o angustia. La anulación, la perturbación anticipada o angustia por la situación(es) temida(s) interfiere significativamente con la rutina normal de la persona, el funcionamiento académico u ocupacional, o actividades sociales o familiares, o hay una marcada angustia sobre la fobia. Grados inferiores de ansiedad o timidez generalmente no requieren tratamiento farmacológico.

La eficacia de **Efexor XR** en el tratamiento del desorden de ansiedad social fue establecida en dos estudios a 12 semanas placebo controlados en pacientes ambulatorios con desorden de ansiedad social (ver estudios clínicos).

La efectividad de **Efexor XR** en el tratamiento a largo plazo del desorden de ansiedad social, es decir para más de 12 semanas, no ha sido demostrada. El médico que elige el uso de **Efexor XR** para períodos extensos debe re-evaluar periódicamente el beneficio a largo plazo de la droga para el paciente individual.

Estudios clínicos

Desorden de ansiedad social (Fobia Social)

La eficacia de **Efexor XR** cápsulas como tratamiento para el desorden de ansiedad social (también conocido como fobia) se estableció en dos estudios a 12 semanas, multicéntrico, controlado con placebo, dosis-flexible en pacientes adultos ambulatorios que reunían criterios DSM-IV para desorden de ansiedad social.

Dos estudios a 12 semanas evaluando dosis de **Efexor XR** en un rango de 75-225 mg/día demostraron que **Efexor XR** fue significativamente más efectivo que el placebo para la escala total de Liebowitz Social Anxiety.

El examen de subgrupo de la población estudiada no reveló ninguna diferencia de sensibilidad sobre la base de edad o género.

4.2 Posología y método de administración

Efexor XR se debe administrar en una dosis única con alimentos ya sea en la mañana o en la tarde, aproximadamente a la misma hora cada día. Cada cápsula se debe tragar entera con líquido, no se debe dividir, moler, masticar o colocar en el agua, o bien puede abrirse la cápsula con cuidado, volcar el contenido de la cápsula en una cuchara e ingerirse de inmediato sin masticar, seguido de un vaso de agua para asegurar la completa deglución de los gránulos.

Cuando se está discontinuando la terapia con venlafaxina, se recomienda una reducción gradual de la dosis (ver sección 4.4 y 4.8). La disminución de la dosis sobre al menos un período de 2 semanas es

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

recomendada si **venlafaxina** ha sido usada por más de 6 semanas. El Período necesario para la disminución de la dosis puede depender de la dosis, duración de la terapia y el paciente en forma individual.

TRATAMIENTO INICIAL

Depresión

Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial de **Efexor XR** recomendada es de 75 mg/día, administrada en una dosis única. En los estudios clínicos en que se establece la eficacia de **Efexor XR** en pacientes ambulatorios moderadamente depresivos, la dosis inicial de venlafaxina fue 75 mg/día. Aunque la relación entre dosis y respuesta antidepresiva para **Efexor XR** no se ha explorado adecuadamente, los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg/día se pueden beneficiar si la dosis se aumenta a un máximo de aproximadamente 225 mg/día.⁴ Los incrementos de la dosis deben ser en aumentos de hasta 75 mg/día, de acuerdo a la necesidad, y se debe hacer a intervalos no menores de 4 días, ya que los niveles plasmáticos en estado estable de venlafaxina y de su mayor metabolito se alcanzan en la mayoría de los pacientes en el día 4. En los estudios clínicos en que se establece la eficacia, se permitió una titulación ascendente en intervalos de 2 semanas o más: las dosis promedio estuvieron alrededor de 140-180 mg/día (ver sección 5).

Se debe notar que, aunque la dosis máxima recomendada para los pacientes ambulatorios moderadamente depresivos es también de 225 mg/día para **Efexor** (la forma de liberación inmediata de venlafaxina), en un estudio del programa de desarrollo de ese producto, más pacientes hospitalizados severamente depresivos respondieron a una dosis promedio de 350 mg/día (rango de 150 a 375 mg/día)⁵. No se conoce si se necesitan o no dosis más altas de **Efexor XR** para los pacientes severamente depresivos; sin embargo, la experiencia con dosis más altas que 225 mg/día de **Efexor XR** es muy limitada.

TRATAMIENTO DE MANTENCIÓN/CONTINUACIÓN PARA LA DEPRESIÓN

Usualmente, la dosis para la prevención de la recaída o para la prevención de la recurrencia de un nuevo episodio es similar a la usada durante el tratamiento inicial. Los pacientes deberían ser reevaluados regularmente con el fin de evaluar el beneficio de la terapia a largo plazo.

Desorden de Ansiedad Generalizada

Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial de **Efexor XR** recomendada es de 75 mg/día, administrada en una dosis única. En los estudios clínicos en que se establece la eficacia de **Efexor XR** en pacientes ambulatorios con Desorden de Ansiedad Generalizada (GAD), la dosis inicial de venlafaxina fue 75 mg/día. Aunque la relación entre dosis y respuesta de efectividad en GAD no se ha establecido claramente en estudios de dosis fija, ciertos pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg/día se pueden beneficiar si la dosis se aumenta a un máximo de aproximadamente 225 mg/día. Los incrementos de la dosis deben ser en aumentos de hasta 75 mg/día, de acuerdo a la necesidad, a intervalos de aproximadamente 2 semanas o más, pero nunca inferiores a 4 días.

Trastorno de pánico

Se recomienda administrar dosis únicas iniciales de 37,5 mg/día de **Efexor XR** durante 7 días. En los estudios clínicos que establecieron la eficacia de **Efexor XR** en pacientes ambulatorios con trastorno de pánico, se administraron dosis iniciales de 37,5 mg/día durante 7 días, seguidas de dosis de 75 mg/día y posteriores aumentos semanales de 75 mg/día hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Si bien en los estudios clínicos llevados a cabo con dosis fijas no se pudo establecer en forma clara una relación dosis-respuesta de la eficacia en pacientes con trastorno de pánico, es posible que en algunos pacientes que no respondan a la dosis de 75 mg diarios sea conveniente aumentarla hasta un máximo de aproximadamente 225 mg diarios. La dosis deberá aumentarse en incrementos de hasta 75 mg/día, según sea necesario, y a intervalos no inferiores a 7 días.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEFOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

Cambio de pacientes desde Efefor tabletas

Los pacientes depresivos que se están tratando actualmente con una dosis terapéutica de **Efefor** pueden cambiarse a **Efefor XR** a la dosis equivalente más cercana (mg/día); por ejemplo, de 37,5 mg de venlafaxina dos veces/día a 75 mg de **Efefor XR** una vez al día. Sin embargo, se pueden necesitar ajustes individuales de dosis.

Se recomienda una reducción gradual de la dosis cuando se suspende el tratamiento con venlafaxina (ver sección 4.4 y 4.8). En caso de haberse administrado venlafaxina durante más de 6 semanas, la disminución de la dosis deberá llevarse a cabo durante por lo menos un período de 2 semanas. En estudios clínicos con venlafaxina cápsulas de liberación prolongada, se redujo la dosis diaria con disminuciones de 75 mg a intervalos de 1 semana. El período requerido de reducción dependerá de la dosis empleada, la duración del tratamiento y la respuesta del paciente.

Pacientes con disfunción hepática

Dada la disminución en el clearance y en el aumento de la vida media de eliminación tanto de venlafaxina como de ODV que se observa en pacientes con cirrosis hepática comparado con sujetos normales (ver sección 5.2), se recomienda que la dosis total diaria se reduzca en un 50% en pacientes con daño hepático leve a moderado^{7,8}. Debido a que existió mucha variabilidad individual en el clearance entre los pacientes con cirrosis, puede ser deseable una individualización de la dosis en algunos pacientes. Algunos pacientes podrán requerir reducciones mayores del 50%.

Pacientes con disfunción renal

Dada la disminución en el clearance y en el aumento de la vida media de eliminación tanto de venlafaxina como de ODV que se observa en pacientes con daño renal (VFG= 10-70 ml/min)⁶, se recomienda que la dosis diaria total se reduzca en un 25-50%. En los pacientes que están en hemodiálisis, se recomienda que la dosis diaria total se reduzca en 50% y que la dosis se mantenga hasta que el tratamiento de diálisis se complete (4 horas). Debido a que existió mucha variabilidad individual en el clearance entre los pacientes con daño renal, puede ser deseable una individualización de la dosis en algunos pacientes.

Pacientes mayores

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes mayores solamente sobre la base de la edad.^{9,10} Sin embargo, al igual que con cualquier otra droga para el tratamiento de la depresión o desorden de ansiedad generalizada, del trastorno de ansiedad social o trastorno de pánico, el tratamiento de pacientes mayores se debe hacer con cautela. Al individualizar la dosis se debe tener cuidado al realizar un incremento de ésta.

Empleo en niños

No se dispone de suficiente experiencia clínica con la administración de venlafaxina en pacientes menores de 18 años (ver sección 4.4. y 4.8).

MANTENIMIENTO/TRATAMIENTO EXTENDIDO

No se cuenta con suficiente información disponible de los estudios controlados que indique por cuánto tiempo se deben tratar los pacientes con depresión o desorden de ansiedad generalizada, trastornos de ansiedad social o trastornos de pánico con **Efefor XR**.

Sin embargo, por lo general se acepta que el tratamiento farmacológico para los episodios agudos de depresión debe continuar por hasta seis meses o más. No se conoce si la dosis de antidepresivo necesaria para inducir la remisión es idéntica a la dosis necesaria para mantener la eutimia.

En los pacientes con desorden de ansiedad generalizado, no existen datos de eficacia más allá de 8 semanas de tratamiento con **Efefor XR**. La necesidad de continuar la medicación en pacientes con GAD que mejoran con el tratamiento de **Efefor XR** se debe reevaluar periódicamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

En un estudio en trastorno de pánico en el que los pacientes que habían respondido durante 12 semanas de tratamiento agudo con Efexor XR fueron asignados en forma aleatoria para recibir placebo o la misma dosis de Efexor XR (75, 150 ó 225 mg/día), los pacientes que continuaron con Efexor XR presentaron un lapso significativamente más prolongado hasta una recaída que los pacientes randomizados al placebo. Deberá reevaluarse periódicamente la necesidad de continuar con la medicación en pacientes con trastornos de pánico que mejoren con el tratamiento con Efexor XR.

DISCONTINUACIÓN DE EFEXOR XR

Cuando se discontinúa **Efexor XR** después de más de una semana de terapia, generalmente se recomienda que la dosis se disminuya gradualmente para minimizar los riesgos de síntomas de discontinuación. En caso de haberse administrado venlafaxina durante más de 6 semanas, la disminución de la dosis deberá llevarse a cabo durante por lo menos un periodo de 2 semanas (ver sección 4.8). En los estudios clínicos con **Efexor XR**, la disminución gradual se alcanzó reduciendo la dosis diaria en 75 mg a intervalos de 1 semana. Se puede necesitar una individualización de la disminución gradual. El periodo requerido de reducción dependerá de la dosis empleada, la duración del tratamiento y la respuesta del paciente. Aunque los efectos de discontinuación de **Efexor XR** no se han evaluado sistemáticamente en estudios clínicos controlados, inspecciones retrospectivas de eventos nuevos que ocurrieron durante la disminución o después de la discontinuación revelaron los siguientes 6 eventos que ocurrieron en una incidencia de a lo menos 3% y para los cuales la incidencia para **Efexor XR** fue a lo menos dos veces la incidencia de placebo en estudios de depresión: vértigo, sequedad bucal, insomnio, náuseas, nerviosismo y sudoración. Los siguientes 9 eventos ocurrieron en una incidencia de a lo menos 3% y para los cuales la incidencia para **Efexor XR** fue a lo menos dos veces la incidencia de placebo en estudios de GAD: anorexia, diarrea, vértigo, sequedad bucal, insomnio, náuseas, nerviosismo, somnolencia y sudoración.

PACIENTES QUE CAMBIAN DE O A UN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA

Deben transcurrir mínimo 14 días entre la discontinuación de un IMAO y el inicio de la terapia con **Efexor XR**. Este intervalo podrá ser menor en el caso de un IMAO reversible.¹⁷ Además, se deben dejar transcurrir mínimo unos 7 días después de terminar **Efexor XR** antes de iniciar un IMAO (ver sección 4.3 y 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a venlafaxina o cualquiera de los componentes de la fórmula en las cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina.

Uso concomitante de venlafaxina y cualquier inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO).^{11,12,13,14,15,16}

El tratamiento con venlafaxina no deberá iniciarse hasta por lo menos 14 días después de suspendido el tratamiento con un agente IMAO. Este intervalo podrá ser menor en el caso de un IMAO reversible.¹⁷ La administración de venlafaxina deberá suspenderse por lo menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un agente IMAO (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Suicidio/ Pensamientos suicidas o Empeoramiento Clínico

Los pacientes tratados con venlafaxina deberían ser observados de cerca por si presentan un empeoramiento clínico y tendencias suicidas.

Los Pacientes, sus familiares y las personas responsables de su cuidado deberían estar alertas ante la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (movimientos involuntarios psicomotores), hipomanía, manía u otros cambios inusuales en su comportamiento, empeoramiento de la depresión e ideas suicidas, especialmente cuando se está iniciando la terapia o durante algún cambio en la dosis o régimen de dosificación.^{18,19,20,21} El

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

riesgo de intento de suicidio debe ser considerado especialmente en pacientes con depresión y se debería proveer la menor cantidad posible de droga, consistente con un buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis (ver también sección 4.8).

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos desórdenes psiquiátricos y estos desórdenes son un mecanismo de predicción de suicidio. En un análisis grupal de estudios de corto plazo placebo controlado de medicamentos antidepresivos (inhibidores de la recaptación de serotonina [SSRIs] y otros) mostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18-24 años) con depresión mayor y otros desórdenes psiquiátricos. Estudios de corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparado con placebos en adultos mayores de 24 años de edad; hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparado con placebo en adultos de 65 años y más.²²

Fracturas óseas

Estudios epidemiológicos mostraron un riesgo aumentado de fracturas óseas en pacientes que recibieron inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRIs) incluyendo venlafaxina. El mecanismo por el cual aumenta este riesgo no es bien conocido.²³

Uso en Niños y Adolescentes

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

Se recomiendan controles periódicos del peso y la presión arterial cuando se administre venlafaxina en niños y adolescentes. Deberá considerarse la suspensión del tratamiento con venlafaxina en niños y adolescentes que presenten una elevación sostenida de la presión arterial. Deberán realizarse determinaciones de los niveles del colesterol sérico durante el tratamiento prolongado en niños y adolescentes (ver sección 4.2 y 4.8). No se ha establecido la seguridad en niños menores de 6 años.

Reacciones tipo síndrome Neuroléptico Maligno

Como con otros agentes serotoninérgicos, con el tratamiento con venlafaxina puede ocurrir el desarrollo del síndrome de serotonina, potencialmente de riesgo vital o reacciones tipo Síndrome Neuroléptico Maligno (NMS), particularmente con el uso concomitante de otras drogas serotoninérgicas incluyendo SSRIs, SNRIs, anfetaminas,²¹⁶ triptanos, fentanilo, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina²¹¹, con drogas que alteran el metabolismo de la serotonina incluyendo IMAOs, por ejemplo azul de metileno, antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.^{24,25,26} Los síntomas del síndrome Serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil e hipertermia), trastornos neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia y falta de coordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo náuseas, vómitos y diarrea).²⁵ El síndrome serotoninérgico, en su forma más severa, puede asemejarse a NMS (Síndrome Neuroléptico Maligno), el cual incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de signos vitales y cambios del estado mental (ver sección 4.5).

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico está clínicamente justificado, se debe observar cuidadosamente a los pacientes, particularmente durante la iniciación del tratamiento y el aumento de la dosis.

El uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (tal como suplementos de triptófano) no se recomienda.

Glaucoma del ángulo cerrado

Puede ocurrir Midriasis en asociación con venlafaxina. Se recomienda que los pacientes con presión intraocular aumentada o pacientes en riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma del ángulo cerrado) sean monitoreados de cerca.^{27,28}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

Sistema Cardiovascular

No se ha evaluado la venlafaxina en pacientes con historia reciente de infarto al miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Por lo tanto, debería usarse con precaución en estos pacientes.²⁹

Se han reportado incrementos en la presión sanguínea relacionadas con la dosis en algunos pacientes tratados con venlafaxina.³⁰ En la experiencia post-comercialización, se han reportado casos de aumento de la presión sanguínea requiriendo tratamiento inmediato.³¹ En pacientes que reciben venlafaxina se recomienda la medición de la presión sanguínea. Antes de iniciar un tratamiento con venlafaxina, se debería controlar una hipertensión pre-existente.³¹ Se debería tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes pueden ser comprometidas por aumento en la presión sanguínea.

Pueden presentarse incrementos en la frecuencia cardíaca, particularmente con dosis mayores.³² Se debería tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes pueden ser comprometidas por aumento en la frecuencia cardíaca.

Casos de prolongación del intervalo QTc, Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular y muerte súbita se han reportado durante la post-comercialización de venlafaxina. La mayoría de los reportes ocurrieron en asociación con sobredosis o en pacientes con factores de riesgo para prolongación del intervalo QTc/TdP. Por lo tanto, venlafaxina debería ser usado con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación del intervalo QTc.²¹²

Convulsiones

Pueden ocurrir convulsiones con la terapia con venlafaxina. Como con todos los antidepresivos, la venlafaxina se debería introducir con precaución en pacientes con una historia de convulsiones.^{29,33}

Manía/Hipomanía

Pueden presentarse casos de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con desórdenes de humor que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Como con otros antidepresivos, venlafaxina debería ser usado con cautela en pacientes con una historia o historia familiar de desorden bipolar.^{34,35,36}

Agresión

Pueden presentarse casos de agresión en una pequeña proporción de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo tratamiento, reducción de dosis o discontinuación con venlafaxina.³⁷

Como con otros antidepresivos, venlafaxina debería ser usado con cautela en pacientes con una historia de agresión.

Hiponatremia

Pueden presentarse casos de hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética con el tratamiento con venlafaxina, generalmente en pacientes deshidratados o con depleción de volumen. Pacientes de edad avanzada, pacientes que toman diuréticos y pacientes que están con depleción de volumen pueden tener un mayor riesgo por este evento.^{38,39,40}

Sangramiento

Las drogas que inhiben la captación de serotonina pueden generar anomalías de agregación plaquetaria^{41,42,43,44}. Se han reportado anomalías hemorrágicas con venlafaxina que van desde sangrado de piel y mucosas, y hemorragia gastrointestinal⁴⁵, a una hemorragia potencialmente fatal.^{46,47,48,49,211} Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, la venlafaxina deberá administrarse con cautela en pacientes con predisposición al sangrado incluyendo pacientes en tratamiento con anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.⁵⁰

Pérdida de peso

La seguridad y eficacia de la terapia de venlafaxina en combinación con agentes de pérdida de peso, incluyendo fentermina, no han sido establecidas. No es recomendada la co-administración de clorhidrato

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

de venlafaxina y agentes de pérdida de peso. El clorhidrato de venlafaxina no está indicado para pérdida de peso, sólo ni en combinación con otros productos.⁵¹

Colesterol sérico

Se registraron aumentos clínicamente significativos del colesterol sérico en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y en el 0,0% de los pacientes que recibieron placebo durante un mínimo de 3 meses en estudios controlados con placebo. Durante el tratamiento prolongado deberán realizarse determinaciones de los niveles séricos del colesterol.⁵²

Discontinuación

Debido a que pueden producirse efectos por supresión de la droga con los antidepresivos, se recomienda una reducción gradual de la dosis de venlafaxina en ambas formulaciones y monitoreo del paciente^{49,142} (ver sección 4.2 y 4.8).

Abuso y dependencia

Los estudios clínicos no mostraron evidencia de comportamiento fármaco-dependiente, desarrollo de tolerancia, o escalamiento de dosis en el tiempo.^{29,53,54}

Los estudios in vitro revelaron que la venlafaxina virtualmente no tiene afinidad por los receptores opiáceos, de benzodiazepinas, fenciclidina (PCP) o ácido N-metil-D-aspartico (NMDA).^{1,55} No se encontró que venlafaxina tenía una actividad estimulante del sistema nervioso central (SNC) en roedores. Estudios de discriminación de drogas en primates, venlafaxina no mostró ningún estímulo significativo o depresor del riesgo de abuso.⁵⁶ En un estudio de autoadministración, monos Rhesus demostraron que ellos se autoadministraron venlafaxina intravenosa.⁵⁷

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la Monoamino Oxidasa

Se documentaron reacciones adversas, algunas de ellas graves, en pacientes que recientemente habían interrumpido el tratamiento con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) y comenzaron el tratamiento con venlafaxina o que recientemente habían interrumpido un tratamiento con venlafaxina y comenzaron el tratamiento con un IMAO^{11,12,13,14,15,16} (ver sección 4.3). Estas reacciones consistieron en temblores, mioclonías, diaforesis, náuseas, vómitos, rubor, mareos, hipertermia con rasgos similares al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

Drogas activas en SNC

El riesgo del uso de venlafaxina en combinación con otras drogas activas en el SNC no ha sido sistemáticamente evaluado, en consecuencia, se recomienda precaución cuando se tome venlafaxina en combinación con otras drogas activas en el SNC.

Síndrome Serotoninérgico

Como con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome serotoninérgico, una condición de amenaza potencial a la vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico incluyendo triptanos, SSRIs, otros SNRIs, anfetaminas,²¹⁶ litio, sibutramina, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona,²¹¹ o la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)⁵⁸, con drogas que deterioran el metabolismo de la serotonina tales como IMAOs, incluyendo linezolid (un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo, o con precursores de serotonina (tal como los suplementos del triptófano) (ver sección 4.3 y 4.4).²⁶

Si un tratamiento concomitante de venlafaxina con un SSRI, un SNRI o un agonista del receptor 5-hidroxitriptamina (triptano) está clínicamente garantizado, se debe observar cuidadosamente al paciente, particularmente durante la iniciación del tratamiento y aumentos de dosis.²⁵

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

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

Drogas que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación del intervalo QT y/o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) es aumentado con el uso concomitante de otras drogas que prolonguen el intervalo QTc (por ejemplo algunos antipsicóticos y antibióticos) (ver sección 4.4).²¹²

Indinavir

Un estudio farmacocinético con indinavir demostró un 28% de disminución en el área bajo la curva (AUC) y un 36% en la C_{max} de indinavir. El indinavir no alteró la farmacocinética de la venlafaxina ni del O-desmetilvenlafaxina (ODV). Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

Etanol

La venlafaxina ha demostrado no intensificar el deterioro de la capacidad psicomotora inducida por el etanol.⁵⁹ Sin embargo, al igual que con todas las drogas que actúan sobre el SNC, se deberá advertir a los pacientes que eviten el consumo de alcohol durante el tratamiento con venlafaxina.

Haloperidol

Un estudio farmacocinético demostró una disminución del clearance total oral en 42%, lo que resultó en un 70% de incremento de la AUC de haloperidol. Además, la C_{max} de haloperidol aumentó 88% cuando fue co-administrada con venlafaxina, pero la vida media de eliminación de haloperidol ($t_{1/2}$) no cambió.⁶⁰ Es necesario tener en cuenta estos datos en pacientes tratados con haloperidol y venlafaxina en forma concomitante.

Cimetidina

La administración concomitante de cimetidina y venlafaxina en un estudio de estado estacionario para ambas drogas resultó en inhibición del metabolismo de primer paso de venlafaxina. Sin embargo, la co-administración de cimetidina no tuvo efecto aparente sobre la farmacocinética de ODV. La actividad farmacológica total de venlafaxina más ODV se espera que aumente sólo levemente, y no es necesario ajustar dosis para la mayoría de los pacientes.⁶¹ Sin embargo para los pacientes mayores o pacientes con disfunción hepática, la interacción asociada con el uso concomitante de venlafaxina y cimetidina potencialmente podría ser más pronunciada.

Imipramina

La venlafaxina no afecta la farmacocinética de imipramina y 2-OH-imipramina. Sin embargo, el AUC, C_{max} y C_{min} de desipramina aumentaron en alrededor de 35% en presencia de venlafaxina. El AUC de la 2-OH-desipramina aumentó 2,5 a 4,5 veces. La imipramina no afectó la farmacocinética de venlafaxina y ODV.⁶² El significado clínico de la elevación de los niveles de 2-OH-desipramina no se conoce. Se recomienda considerar estos datos cuando se administre concomitantemente imipramina y venlafaxina.

Ketoconazol

En un estudio farmacocinético con ketoconazol en metabolizadores rápidos (MR) y metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6, las concentraciones plasmáticas de venlafaxina y su metabolito ODV aumentaron en la mayoría de los pacientes después de la administración de ketoconazol. La C_{max} de Venlafaxina incrementó en 26% en MR y 48 % en ML. La C_{max} del ODV aumentó un 14% en los MR y un 29% en los ML. El AUC de venlafaxina aumentó un 21% en los MR y un 70% en los ML. El AUC del ODV aumentó un 23% en los MR y un 33 % en los ML^{63,64} (ver sección 4.5 Potencial de otras drogas para afectar Venlafaxina).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

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 de ambos principios, resultó en el aumento de la concentración plasmática del metoprolol en aproximadamente un 30%-40% sin alterar la concentración plasmática de su metabolito activo, α -hidroximetoprolol. En este estudio de voluntarios sanos, Venlafaxina pareció reducir el efecto reductor de la presión sanguínea del metoprolol. No se conoce la importancia clínica de este hallazgo en pacientes hipertensos. El metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de la venlafaxina o de su metabolito activo, ODV.⁶⁵ Se debe tener precaución con el uso concomitante de venlafaxina y metoprolol.

Risperidona

La venlafaxina produjo un incremento en el AUC de la risperidona de aproximadamente 32%. Sin embargo, la co-administración de venlafaxina no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la porción activa total (risperidona más 9-hidroxisperidona).⁶⁶ Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

Diazepam

Diazepam no parece afectar la farmacocinética de venlafaxina ni de ODV. La venlafaxina tampoco tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de diazepam o su metabolito activo, desmetildiazepam.⁶⁷

Litio

La farmacocinética en estado estacionario de venlafaxina y ODV no sufrió cambios cuando se co-administró con Litio. La venlafaxina tampoco tiene efecto sobre la farmacocinética del litio⁶⁸ (ver también drogas activas del SNC).

Drogas con alta afinidad a las proteínas plasmáticas

La venlafaxina no se une altamente a las proteínas plasmáticas; (27% de unión); por lo tanto, la administración de venlafaxina a un paciente que está tomando otra droga que se une altamente a las proteínas no debe causar un aumento de las concentraciones libres de la otra droga.^{69,70}

Drogas metabolizadas por las isoenzimas del Citocromo P450

Estudios indican que la venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6^{71,72} La venlafaxina no inhibió la CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C9 in vitro⁷² Este hallazgo fue confirmado por estudios in vivo con las siguientes drogas: alprazolam⁷³ (CYP3A4), cafeína⁷⁴ (CYP1A2), carbamazepina⁷⁵ (CYP3A4), diazepam⁶⁷ (CYP3A4 y CYP2C19) y tolbutamida (CYP2C9)^{72,76}

Potencial de otras drogas para afectar Venlafaxina

Las rutas metabólicas para venlafaxina incluyen CYP2D6 y CYP3A4. Venlafaxina es metabolizada primariamente a su metabolito activo, ODV, por el citocromo P450 enzima CYP2D6. El CYP3A4 es una ruta menor relativa al CYP2D6 en el metabolismo de venlafaxina.⁷⁷

Inhibidores CYP2D6

El uso concomitante de inhibidores CYP2D6 y venlafaxina puede reducir el metabolismo de venlafaxina a ODV, resultando en un aumento de las concentraciones plasmáticas de venlafaxina y disminución de las concentraciones de ODV. Como venlafaxina y ODV son ambas farmacológicamente activas, no se requiere de ajuste de dosis cuando la venlafaxina es coadministrada con un inhibidor CYP2D6.^{2,78}

Inhibidores CYP3A4

El uso concomitante de inhibidores CYP3A4 y venlafaxina puede aumentar los niveles de venlafaxina y ODV (ver sección 4.5).^{64,79} Por lo tanto, hay que tener precaución cuando se combina venlafaxina con un inhibidor CYP3A4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

Inhibidores CYP2D6 y CYP3A4

El uso concomitante de venlafaxina con tratamientos con drogas que potencialmente inhiban tanto CYP2D6 como CYP3A4, las principales enzimas metabolizadoras de venlafaxina, no ha sido estudiado. Sin embargo, con el uso concomitante se esperaría un aumento en la concentración plasmática de venlafaxina. Por lo tanto, se aconseja precaución cuando se combine venlafaxina con algún agente que pueda producir inhibición simultánea de estos dos sistemas enzimáticos.^{2,64,78,80}

Terapia electroconvulsiva

No existen datos clínicos que establezcan el beneficio de la terapia electroconvulsiva combinada con el tratamiento con venlafaxina.

Interacciones con pruebas del laboratorio para drogas

Se han informado resultados falso positivos para prueba de inmunoensayo de detección en orina para fenciclidina (PCP) y anfetamina en pacientes que se encuentran tomando venlafaxina. Esto se debe a una falta de especificidad en las pruebas de detección. Los resultados falsos positivos para esta prueba se pueden esperar por varios días luego de la discontinuación de la terapia con venlafaxina. Una prueba confirmatoria tal como cromatografía gaseosa/espectrometría de masa, podrá distinguir venlafaxina de PCP y anfetamina.⁸¹

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Los pacientes deben comunicar al médico si están recién embarazadas o intentan embarazarse durante el tratamiento.

No se ha establecido la seguridad de la venlafaxina en mujeres embarazadas. La venlafaxina debe administrarse durante el embarazo sólo si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos. Si se emplea venlafaxina hasta o poco antes del parto, deberán considerarse los efectos de la suspensión del medicamento en el recién nacido.⁸² Los recién nacidos expuestos a la venlafaxina en el último trimestre del embarazo desarrollaron complicaciones que requirieron alimentación nasogástrica, apoyo respiratorio y hospitalización prolongada. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto.^{83,84}

Cuando se administró venlafaxina oralmente a ratas preñadas durante toda la gestación y lactancia, hubo una disminución en el peso de las crías, un aumento en el nacimiento de crías muertas, y un aumento en muerte de crías durante los primeros 5 días de lactancia, cuando las dosis comenzaron durante la preñez y continuaron hasta el destete.⁸⁵ La causa de estas muertes es desconocida. Estos efectos ocurrieron a 10 veces (sobre una base de mg/kg) ó 2,5 veces (sobre una base de mg/m²) la dosis humana diaria de 375 mg de venlafaxina. La dosis sin efecto para la mortalidad en crías de ratas fue 1,4 veces la dosis humana sobre una base de mg/kg o 0,25 veces la dosis humana sobre la base de mg/m².

La exposición a los IRSNs a mediados del embarazo tardío puede aumentar el riesgo de preeclampsia, y la exposición a los IRSNs cerca del parto puede aumentar el riesgo de hemorragia post-parto.²¹⁷

La venlafaxina y ODV se excretan en la leche materna; por lo tanto, se deberá decidir entre suspender la lactancia o la administración de venlafaxina.⁸⁶

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

La venlafaxina no alteró la función psicomotora, cognitiva ni la conducta compleja en voluntarios sanos. No obstante, debido a que las drogas psicoactivas pueden afectar el juicio, el pensamiento y la capacidad motora, deberá advertirse a los pacientes acerca del riesgo para manejar automóviles u operar maquinarias peligrosas.^{87,88,89}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFE XOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

4.8 Reacciones adversas

TABLA DE REACCIONES ADVERSAS: La tabla siguiente enumera las reacciones adversas al medicamento (RAM) y las frecuencias numéricas por orden decreciente de frecuencia dentro de cada clase de órgano o sistema.²¹⁴

Clase de órgano y sistema	Termino de RAM	Frecuencia (%)
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Agranulocitosis *§	0,027
	Anemia aplásica *§	0,027
	Pancitopenia *§	0,027
	Neutropenia *§	0,027
	Trombocitopenia *	0,009
Trastornos del sistema inmune	Anafilaxia *§	0,027
Trastornos endocrinos	Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética *§	0,027
	Aumento de la prolactina en la sangre *	0,009
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	9,565
	Hiponatremia *	0,018
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	20,425
	Sueños anormales	4,893
	Nerviosismo	4,847
	Disminución de la libido	3,956
	Agitación *	2,469
	Anorgasmia	2,175
	Orgasmo anormal	0,890
	Estado de confusión *	0,761
	Bruxismo *	0,688
	Despersonalización *	0,495
	Alucinaciones	0,358
	Apatía	0,275
	Hipomanía	0,229
	Manía	0,192
	Delirio *§	0,027
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza *	32,938
	Mareos	22,528
	Sedación	16,056
	Temblores	6,618
	Parestesia	3,185
	Acatisia *	1,624
	Disgeusia	1,478
	Síncope	0,486
	Mioclonía	0,459
	Deterioro del equilibrio *	0,459
	Coordinación anormal *	0,275
	Discinesia *	0,137
	Convulsión	0,082
	Distonía *	0,036
	Síndrome neuroléptico maligno *§	0,027
	Síndrome serotoninérgico *§	0,027
	Discinesia tardía *	0,009

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFE XOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

Clase de órgano y sistema	Termino de RAM	Frecuencia (%)
Trastornos oculares	Trastornos de la acomodación	5,195
	Midriasis	1,331
	Trastornos visuales	1,101
	Glaucoma de ángulo cerrado *§	0,027
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus *	2,396
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	3,084
	Taquicardia	2,386
	Torsade de Pointes *§	0,027
	Taquicardia ventricular *§	0,027
	Fibrilación ventricular *§	0,027
	Prolongación del intervalo QT *	0,027
	Miocardiopatía por estrés (miocardiopatía takotsubo)* §	0,027
Trastornos vasculares	Rubor	4,626
	Hipertensión	4,112
	Hipotensión ortostática	0,660
	Hipotensión *	0,403
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bostezos	2,726
	Disnea *	1,138
	Enfermedad pulmonar intersticial *§	0,027
	Eosinofilia pulmonar *§	0,027
Desordenes gastrointestinales	Náuseas	34,223
	Boca seca	19,122
	Constipación	12,934
	Diarrea *	9,428
	Vómitos	6,499
	Hemorragia gastrointestinal *	0,413
	Pancreatitis *	0,018
Trastornos hepatobiliares	Anormalidades en las pruebas de la función hepática *	0,771
	Hepatitis *§	0,027
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hiperhidrosis *	12,696
	Erupción cutánea	2,928
	Prurito *	1,634
	Sudor nocturno *	1,450
	Urticaria *	0,477
	Alopecia *	0,302
	Equimosis	0,293
	Reacción fotosensitiva	0,229
	Síndrome de Stevens-Johnson *§	0,027
	Necrólisis epidérmica Tóxica *§	0,027
	Angioedema *§	0,027
	Eritema multiforme *§	0,027
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Hipertonía	1,762
	Rabdomiólisis *§	0,027
Trastornos renales y urinarios	Polaquiuria *	2,368
	Vacilación urinaria	1,450
	Retención urinaria	1,184
	Incontinencia urinaria *	0,165

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFE XOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

Clase de órgano y sistema	Termino de RAM	Frecuencia (%)
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas	Trastornos de eyaculación	7,387 ^a
	Disfunción eréctil	6,101 ^a
	Metrorragia *	0,627 ^b
	Menorragia *	0,462 ^b
Desórdenes generales y del sitio de administración	Fatiga	8,923
	Astenia	4,718
	Calosfríos *	1,505
	Sangrado de mucosas *	0,009
Investigaciones	Pérdida de peso	1,964
	Aumento de peso	1,955
	Elevación del colesterol sérico	0,201
	Prolongación de tiempo de sangrado *	0,009
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Fracturas óseas	0,541

* RAM identificada post-comercialización

§ Frecuencia de RAM estimada con la “regla de 3”

RAM = Reacción Adversa al Medicamento

a. El cálculo de frecuencia de RAM se basa en la población de pacientes masculinos (N = 4196).

b. El cálculo de frecuencia de RAM se basa en la población de pacientes femeninas (N = 6697).

Los siguientes síntomas han sido informados en asociación con la discontinuación abrupta, reducción de dosis o disminución gradual de dosis en el tratamiento^{49,142}: hipomanía, ansiedad, agitación, nerviosismo, confusión, insomnio u otros disturbios del sueño, fatiga, somnolencia, parestesia, mareos, convulsión¹⁴³ vértigo, dolor de cabeza, síntomas tipo gripe¹⁴⁴, tinitus,¹⁴⁵ deterioro de coordinación y equilibrio¹²⁰, temblor¹⁴⁶, sudoración, boca seca, anorexia, diarrea, náuseas y vómitos.¹⁴⁷ En estudios de pre-comercialización, la mayoría de las reacciones por discontinuación fueron leves y se resolvieron sin tratamiento.^{148,149}

Pacientes Pediátricos

En general, el perfil de reacciones adversas con venlafaxina (en estudios clínicos controlados con placebo) en niños y adolescentes (de 6 a 17 años) fue similar que la observada en adultos. Como con adultos se observó disminución del apetito, pérdida de peso, aumento de la presión sanguínea y aumento del colesterol sérico (ver sección 4.4 y 4.8).

En estudios clínicos pediátricos se observó la reacción adversa de ideación suicida. También se encontró un aumento en los informes de hostilidad y especialmente en Depresión Mayor, daño auto-infringido.¹⁵⁰ Además, se observaron las siguientes reacciones adversas en pacientes pediátricos: dolor abdominal, agitación, dispepsia, equimosis, epistaxis y mialgia.¹⁵¹

4.9 Sobredosis

En experiencias de post-comercialización, la sobredosis con venlafaxina fue informada predominantemente en combinación con alcohol y/o otras drogas.^{49,152,153,154,155} Los eventos informados más comunes de sobredosis incluyen taquicardia, cambios en los niveles de conciencia (fluctuando de somnolencia a coma), midriasis, convulsiones y vómitos.¹⁵⁶ Se han reportado cambios electrocardiográficos (ejemplo, prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo y muerte.

Estudios retrospectivos publicados informan que la sobredosis de venlafaxina puede ser asociada con un aumento del riesgo de resultados fatales comparado con lo observado en los productos antidepresivos SSRI, pero más bajo que para los antidepresivos tricíclicos.^{157,158,159,160} Estudios epidemiológicos han

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

mostrado que los pacientes tratados con venlafaxina tienen una mayor carga de factores de riesgo de suicidio que los pacientes con SSRI.^{161,162,163} La extensión en la cual el hallazgo de un mayor riesgo de resultados fatales pueda ser atribuido a la toxicidad de venlafaxina en sobredosis en oposición a algunas características de pacientes tratados con venlafaxina no son claros. Las prescripciones de venlafaxina deberían incluir la menor cantidad posible de droga, consistente con el buen manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Tratamiento Recomendado

Se recomienda tomar medidas generales de soporte y sintomáticas; monitoreo del ritmo cardíaco y signos vitales.

Cuando existe riesgo de aspiración, no se recomienda la inducción de vómitos.

Se puede indicar lavado gástrico si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos.

La administración de carbón activado también puede limitar la absorción de la droga.

Debido al gran volumen de distribución de esta droga, es improbable que la diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y exsanguineotransfusión sean beneficiosas.

No se conocen antídotos específicos para venlafaxina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Venlafaxina y su principal metabolito activo, la ODV, son potentes inhibidores de la recaptación neuronal de serotonina y norepinefrina e inhibidores débiles de la recaptación de dopamina.^{1,2}

La actividad antidepresiva de la venlafaxina se relaciona con la potenciación de la actividad neurotransmisora a nivel del sistema nervioso central.¹⁶⁴ La venlafaxina y la ODV no muestran una afinidad significativa por los receptores muscarínicos, H1-histaminérgicos o α_1 -adrenérgicos *in vitro*.¹

Se presume que la actividad farmacológica a nivel de estos receptores estaría asociada con los diversos efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares observados con otros agentes psicotrópicos. En estudios preclínicos en modelos roedores, la venlafaxina demostró actividad predictiva de acciones antidepresivas y ansiolíticas y propiedades cognoscitivas intensificadoras.^{2, 165,166}

Depresión

La eficacia de las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada para el tratamiento de la depresión e incluso depresión asociada con ansiedad¹⁷¹ se estableció en dos estudios a corto plazo controlados con placebo.^{172,173} Los estudios se realizaron en pacientes que cumplieran los criterios DSM III-R o DSM-IV para el diagnóstico de depresión mayor.

El primer estudio comparó dosis de 75 a 150 mg/día de venlafaxina de liberación prolongada y dosis de 75 a 150 mg/día de venlafaxina de liberación inmediata contra placebo durante 12 semanas. La venlafaxina de liberación prolongada demostró ventajas significativas sobre el placebo a partir de la segunda semana de tratamiento en el puntaje total de la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión (HAM-D) y en el ítem de estado depresivo de HAM-D,¹⁷⁴ en la Semana 3 en el puntaje total de la Escala de Montgomery-Asberg para la Evaluación de la Depresión (MADRS)¹⁷⁵ y en la Semana 4 en la Escala de Impresiones Clínicas Globales (ICG) de la Severidad de la Enfermedad.¹⁷⁶ Estas ventajas se mantuvieron hasta la finalización del estudio. La venlafaxina de liberación prolongada también demostró ventajas significativas en comparación con la venlafaxina de liberación inmediata en las Semanas 8 y 12 en los resultados totales de HAM-D y en la Escala de ICG de Severidad de la Enfermedad y en la Semana 12 en todas las variables de eficacia.¹⁷²

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

El segundo estudio comparó el tratamiento con 75 a 225 mg/día de venlafaxina de liberación prolongada contra placebo durante 8 semanas. Se observó una mejoría estadísticamente sostenida versus placebo a partir de la Semana 2 en la Escala de ICG de Severidad de la Enfermedad, en la Semana 4 en el puntaje total de MADRS y HAM-D y a partir de la Semana 3 en el ítem de estado depresivo de HAM-D.¹⁷³

Desorden de Ansiedad Generalizada

La eficacia de cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada como tratamiento para el Desorden de Ansiedad Generalizada (GAD) se estableció en dos estudios a corto plazo (8 semanas), controlados con placebo, a dosis fija en pacientes ambulatorios que cumplieran los criterios DSM-IV para GAD.

Un estudio a corto plazo que evaluó las dosis de venlafaxina de 75, 150 y 225 mg/día y placebo, mostró que la dosis de 225 mg /día fue más efectiva que placebo en el puntaje total de la Escala de Evaluación de Hamilton para ansiedad (HAM-A), tanto en los ítems de ansiedad como de tensión del HAM-A, y en la escala de Impresión Global del Clínico (CGI). Aunque también hubo evidencia de superioridad sobre placebo para la dosis de 75 y 150 mg/día, estas dosis no fueron tan consistentemente efectivas como la dosis más alta.¹⁷⁷

Un segundo estudio a corto plazo que evaluó las dosis de venlafaxina de 75 y 150 mg/día y placebo, mostró que ambas dosis fueron más efectivas que placebo en algunos de estos mismos resultados, sin embargo, la dosis de 75 mg/día fue más consistentemente efectiva que la de 150 mg/día.¹⁷⁸

Los dos estudios a largo plazo (6 meses de duración), uno con dosis de 37,5; 75 y 150 mg/día de venlafaxina liberación prolongada y el otro con dosis de 75 a 225 mg/día, demostraron que las dosis de 75 mg o superiores fueron más eficaces que el placebo según el puntaje total de HAM-A, los ítems de ansiedad y tensión de HAM-A y la escala de ICG después de un breve (Semana 8) y prolongado (Mes 6) período de tratamiento.^{179,180,181,182}

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La venlafaxina se absorbe como mínimo un 92% de una dosis oral única de venlafaxina de liberación inmediata¹⁸³. La biodisponibilidad absoluta de venlafaxina es de 40% a 45% debido a metabolismo presistémico.¹⁸⁴ En estudios de dosis única de 25 mg a 150 mg de venlafaxina de liberación inmediata, las concentraciones plasmáticas máximas promedias ($C_{máx.}$) se extendieron desde 37 a 163 ng/ml respectivamente y fueron alcanzadas dentro de 2,1 a 2,4 horas (t_{max}).¹⁸⁵ Luego de la administración de cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada, las concentraciones plasmáticas máximas de venlafaxina y de ODV fueron alcanzadas dentro de las 5,5 horas y 9 horas respectivamente.¹⁸⁶ Después de la administración de la venlafaxina de liberación inmediata, las concentraciones plasmáticas máximas de venlafaxina y ODV fueron alcanzadas en 2 y 3 horas, respectivamente. Las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada y de liberación inmediata están asociadas con un grado similar de absorción.¹⁸⁶

Distribución

Concentraciones en estado estacionario de venlafaxina y ODV en plasma son alcanzadas luego de 3 días de terapia de dosis múltiple de venlafaxina de liberación inmediata. Ambas muestran cinéticas lineales sobre rangos de dosis de 75 a 450 mg/día administradas cada 8 horas.¹⁸⁵ Venlafaxina y ODV se unen un 27 y 30% a proteínas plasmáticas respectivamente.^{69,70} Dado que esta unión es independiente de las concentraciones de droga hasta 2.215 y 500 ng/mL, tanto venlafaxina como ODV tienen bajo potencial para involucrarse en interacciones droga-droga involucrando desplazamiento de droga desde proteínas séricas. El volumen de distribución de venlafaxina en estado estacionario es $4,4 \pm 1,9$ L/Kg después de una administración intravenosa.¹⁸⁴

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

Metabolismo

La venlafaxina experimenta un extensivo metabolismo hepático.¹⁸⁷ Estudios in vitro e in vivo indican que la venlafaxina es biotransformada a su metabolito activo principal ODV, por la isoenzima CYP2D6 del citocromo P-450.¹⁸⁸ Estudios in vitro¹⁸⁹ e in vivo⁷⁷ indican que la venlafaxina es metabolizada por la isoenzima CYP3A4 a su metabolito menos activo y menor, N-desmetilvenlafaxina.² Aunque la actividad relativa de la isoenzima CYP2D6 puede diferir en ciertos pacientes, no se requiere una modificación en el esquema de dosificación.¹⁹⁰ La exposición a la droga (AUC) y la fluctuación en los niveles plasmáticos de venlafaxina y ODV fueron comparables siguiendo una administración de dosis diarias iguales de venlafaxina en régimen de 2 veces o 3 veces por día de venlafaxina de liberación inmediata.¹⁹¹

Eliminación

La venlafaxina y sus metabolitos son excretados principalmente por la vía renal.¹⁸³ Aproximadamente un 87% de una dosis de venlafaxina se recupera en la orina dentro de 48 horas como venlafaxina inalterada (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) u otros metabolitos inactivos de menor importancia (27%).¹⁸³

Efectos de las comidas

La presencia de alimentos no ejerce efectos significativos sobre la absorción de la venlafaxina o la formación del metabolito ODV.^{192,193}

Pacientes con deterioro hepático

En algunos pacientes con cirrosis hepática (deterioro hepático moderado), la disposición farmacocinética tanto de venlafaxina como de ODV se alteró significativamente después de la administración oral de venlafaxina.

En pacientes con deterioro hepático, la depuración plasmática media de la venlafaxina y del ODV se reduce en aproximadamente un 30 a 33% y la vida media promedio de eliminación se prolonga al doble o más de la de los pacientes con función hepática normal.⁷

En un segundo estudio, se administró venlafaxina por vía oral y endovenosa en sujetos normales (n=21) y en sujetos 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 los pacientes con deterioro hepático en comparación con los sujetos normales. En los pacientes con deterioro hepático, la vida media de eliminación oral de la venlafaxina fue de aproximadamente el doble más prolongada y el clearance oral se redujo en más de la mitad en comparación con los sujetos normales. En los pacientes con deterioro hepático, la vida media de eliminación oral del metabolito ODV se prolongó en alrededor del 40% mientras que el clearance oral del ODV fue similar al de los sujetos normales. Se observó un alto grado de variabilidad intersujeto.^{8,194}

Pacientes con deterioro renal

La vida media de eliminación de la venlafaxina y del ODV aumenta en función del grado de deterioro renal. En pacientes con insuficiencia renal moderada el aumento es de aproximadamente 1,5 veces y en pacientes con enfermedad renal terminal, entre 2,5 y 3 veces.⁶

Estudios de Edad y sexo

Un análisis farmacocinético poblacional de 404 pacientes tratados con venlafaxina de liberación inmediata de dos estudios que involucraron tanto regímenes dos veces por día y tres veces por día mostraron que la dosis normalizada a través de los niveles plasmáticos ya sea de venlafaxina o de ODV no se alteraron por las diferencias de edad o de sexo.^{195,196}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

5.3 Información preclínica de seguridad

Carcinogénesis

La venlafaxina se administró por vía oral a ratones durante 18 meses, en dosis de hasta 120 mg/kg/día, la cual fue 1,7 veces la dosis humana máxima recomendada sobre una base de mg/m².¹⁹⁷ La venlafaxina también se administró por vía oral a ratas durante 24 meses, en dosis de hasta 120 mg/kg/día.¹⁹⁸ En las ratas que recibieron la dosis de 120 mg/kg, las concentraciones plasmáticas de venlafaxina en la autopsia eran 6 veces (ratas hembras) y 1 vez (ratas machos) más elevada que las concentraciones plasmáticas de pacientes que recibieron la dosis humana máxima recomendada. Los niveles plasmáticos de la ODV eran menores en las ratas que en los pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada. No se incrementaron los tumores por el tratamiento con venlafaxina en ratones o ratas.^{197,198}

Mutagénesis

La venlafaxina y ODV no fueron mutagénicos en un ensayo Ames de mutación invertida en bacterias Salmonella o en el ensayo de mutación genética en células ováricas de hámster chino / hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HGPRT).^{199,200,201} La venlafaxina tampoco fue mutagénico o clastogénico en el ensayo in vitro de transformación de células de ratón BALB/c-3T3, en el ensayo de intercambio de cromátidas hermanas, en cultivos de células ováricas de hámster chino, o en el ensayo de aberración cromosómica in vivo en médula ósea de ratas.^{201,202,203,204} La ODV no fue clastogénica en el ensayo in vitro de aberración cromosómica en células ováricas de hámster chino, o en el ensayo in vivo de aberración cromosómica en médula ósea de ratas.²⁰¹

Daño de la fertilidad

Los estudios de reproducción y fertilidad en ratas no mostraron efectos sobre la fertilidad masculina o femenina en dosis orales de hasta 2 veces la dosis máxima recomendada en humanos ajustada por mg/m².²⁰⁵

En un estudio en el que se sometió a ratas hembras y machos a una exposición al metabolito principal de la venlafaxina (ODV). Esta exposición de ODV fue de aproximadamente 2 a 3 veces la de la dosis humana de 225 mg/día, se observó fertilidad reducida.²⁰⁶ Se desconoce la importancia de este hallazgo en los seres humanos.²⁰⁷

Teratogenicidad

La venlafaxina no causó malformaciones en la descendencia de ratas o conejas que recibieron dosis de hasta 11 veces (rata) o 12 veces (coneja) la dosis humana de 375 mg/día de venlafaxina en base a mg/kg, o 2,5 veces (rata)²⁰⁸ y 4 veces (coneja)²⁰⁹ la dosis humana de 375 mg/día de venlafaxina en base a mg/m².

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Efexor XR 37,5mg: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario

Efexor XR 75 mg: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario

Efexor XR 150 mg: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario

Efexor XR 225 mg De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario

6.2 Incompatibilidades

No aplica

6.3 Período de Eficacia

36 meses

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg**

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar a no más de 25°C ~~entre 15°C y 30°C~~

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impresa con blíster de PVC transparente incoloro/ALU impresa, más folleto de información al paciente, todo debidamente rotulado y sellado.

6.6 Precauciones especiales para eliminación y otro manejo del producto

La formulación de liberación prolongada de venlafaxina cápsulas contiene gránulos que liberan la droga en el aparato digestivo en forma lenta. La porción insoluble de estos gránulos se elimina en las heces.

Para mayor información, se puede contactar con:

Laboratorios Wyeth LLC.

Teléfono 2-22412035

Documento Referencia utilizado para la actualización CDS Versión 33.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

REFERENCIAS

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. Klammer 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. 1st 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, Krenzlok 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 behavior. *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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

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 6th 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;30:7868.
42. Cooper TA, Valcour VG, Gibbons RB, et al. Spontaneous ecchymoses due to paroxetine administration. *Am J Med*. 1998;104:197-198.
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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

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, Peirgias 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 14C-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 149th 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; 8th 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 14C-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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

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.
103. Offutt, L: Justification document - Neutropenia.
104. Offutt, L: Justification document - Aplastic Anemia and Pancytopenia.
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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

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. Contenido R: Justification document – Night Sweats.
131. Contenido 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFEEXOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFE XOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

183. Howell SR, Husbands GEM, Scatina JA, Sisenwine SF. Metabolic disposition of ¹⁴C-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 catalyzed 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 microsomes-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, Entsuh 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, Entsuh 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EFE XOR XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 225 mg

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 fetal 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.