Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5461

BUENOS AIRES, 30 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008934-14-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto EFEXOR XR / VENLAFAXINA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, VENLAFAXINA 37,5 mg; VENLAFAXINA 75 mg; VENLAFAXINA 150 mg, autorizado por el Certificado N° 44.514.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 196 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5461

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 75 a 137, desglosando de fojas 75 a 95, para la Especialidad Medicinal denominada EFEXOR XR / VENLAFAXINA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, VENLAFAXINA 37,5 mg; VENLAFAXINA 75 mg; VENLAFAXINA 150 mg, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.514 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-008934-14-8

DISPOSICIÓN Nº 5461

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

A.N.M.A. FOLIO 75 MESA DE ENT

EFEXOR XR
VENLAFAXINA
CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Venta Bajo Receta Archivada Lista IV

Industria Irlandesa

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

FÓRMULA
Cada cápsula de 37,5 mg contiene:Venlafaxina (como clorhidrato) 37,5 mg. Celulosa microcristalina, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa 3 cps, hidroxipropilmetilcelulosa 6 cps.
Cada cápsula de 75 mg contiene:Venlafaxina (como clorhidrato) 75 mg. Celulosa microcristalina, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa 3 cps, hidroxipropilmetilcelulosa 6 cps.
Cada cápsula de 150 mg contiene:Venlafaxina (como clorhidrato) 150 mg. Celulosa microcristalina, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa 3 cps, hidroxipropilmetilcelulosa 6 cps.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antidepresivo. Código ATC: N06AX16

INDICACIONES
Efexor XR se encuentra indicado en el tratamiento deltrastorno depresivo mayor, incluyendo la depresión con ansiedadasociada (DSM IV).
Efexor XR está indicado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (DSM IV).
Efexor XR está indicado en la prevención de la recaída o la recurrencia de nuevos episodios de depresión (DSM IV).
Efexor XR está indicado en el tratamiento del trastorno de la ansiedad social (Fobia social) (DSM IV).
Efexor XR está indicado en el tratamiento del trastorno de angustia(trastorno de pánico) con o sin agorafobia (DSM IV).

FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA
Acción Farmacológica
La venlafaxina y su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina, son potentes inhibidores de la recaptación neuronal de serotonina y norepinefrina y débiles inhibidores de la recaptación de dopamina.Se cree que la actividad antidepresiva de la venlafaxina se encuentra asociada con la potenciación de la actividad neurotransmisora en el sistema nervioso central (SNC).La venlafaxina y el O-desmetilvenlafaxina no poseen una significativa afinidad *in vitro* por los receptores muscarínicos, histaminérgicos o α_1-adrenérgicos. La actividad en estos receptores se encuentra potencialmente asociada con distintos 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.

Trastorno Depresivo Mayor
Se estableció la eficacia de la venlafaxina en cápsulas de liberación prolongada para el tratamiento de la depresión e incluso depresión asociada con ansiedad en dos estudios a corto plazo, controlados con placebo.La población en ambos estudios consistió en pacientes ambulatorios con depresión mayor según criterios diagnósticos del DSM-III-R o DSM-IV.
El primer estudio comparó dosis de 75 a 150 mg/día de venlafaxina liberación prolongada y dosis de 75 a 150 mg/día de venlafaxina liberación inmediata contra placebo durante 12 semanas.La venlafaxina 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,en la semana 3 en el puntaje total de la Escala de Montgomery-Asberg para la Evaluación de la Depresión (MADRS)y en la semana 4 en la Escala de Impresiones Clínicas Globales (ICG) de la Severidad de la Enfermedad.Estas ventajas se mantuvieron hasta la finalización del estudio.La venlafaxina liberación prolongada también demostró ventajas significativas en comparación con la venlafaxina liberación inmediata en las semanas 8 y 12 en los

S.R.L.
M. CEORIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEG.

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.
El segundo estudio comparó el tratamiento con 75 a 225 mg/día de venlafaxina 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.

Trastorno de Ansiedad Generalizada
Se estableció la eficacia de las cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada en dos estudios a corto plazo (8 semanas) de dosis fijas y controlados con placebo, un estudio a largo plazo (6 meses) de dosis fijas, controlado con placebo y un estudio a largo plazo (6 meses) de dosis flexibles, controlado con placebo en pacientes ambulatorios con Trastorno de Ansiedad Generalizada según criterios del DSM-IV.
Uno de los estudios a corto plazo que evaluó dosis de 75, 150 y 225 mg/día de venlafaxina liberación prolongada contra placebo demostró que la dosis de 225 mg/día fue más efectiva que el placebo según el puntaje total de la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Ansiedad (HAM-A), los ítems de ansiedad y tensión de HAM-A y la escala de ICG.Si bien las dosis de 75 y 150 mg/día demostraron superioridad sobre el placebo, no fueron tan eficaces como la dosis más elevada.
El segundo estudio de 8 semanas que evaluó dosis de 75 y 150 mg/día de venlafaxina liberación prolongada contra placebo demostró que ambas dosis fueron más eficaces que el placebo en algunos de estos resultados; sin embargo, la dosis de 75 mg/día resultó más efectiva que la dosis de 150 mg diarios.
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.

Trastorno de Ansiedad Social (Fobia social)
Se estableció la eficacia de Efexor XRpara el tratamiento del trastorno de ansiedad social (también conocido como fobia social) en dos estudios multicéntricos, doble ciego, de grupos paralelos, con dosis flexibles, controlados con placebo de 12 semanas de duración en pacientes ambulatorios adultos que respondían a los criterios del DSM-IV para trastorno de ansiedad social.Los pacientes recibieron dosis en un rango de 75-225 mg/día.La eficacia se evaluó con la Escala de Leibowitz para Ansiedad Social (*Liebowitz Social AnxietyScale*, LSAS).En estos dos estudios, Efexor XR fue significativamente más efectivo que el placebo según el cambio observado desde la visita basal hasta la visita final en el puntaje total de la LSAS. El análisis de los subgrupos de la población estudiada no reveló ningún grado de respuesta diferencial en función del sexo.No se obtuvo suficiente información para determinar el efecto de la edad o la raza sobre el resultado de estos estudios.

Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico)
Se estableció la eficacia de Efexor XR Cápsulas para el tratamiento del trastorno de angustia (trastorno de pánico) en dos estudios multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo de 12 semanas de duración enpacientes ambulatorios adultos que reunían los criterios del DSM-IV de trastorno de angustia (trastorno de pánico), con o sin agorafobia.Los pacientes recibieron dosis fijas de 75 ó 150 mg/día en un estudio y de 75 ó 225 mg/día en el otro estudio.
La eficacia se evaluó de acuerdo con los resultados de tres variables: (1) porcentaje de pacientes con ausencia de sintomatología de ataques de pánico según la Escala de Pánico y Ansiedad Anticipatoria (PAAS - Panic and AnticipatoryAnxietyScale); (2) variación media desde la visita basal hasta la visita final en el puntaje total de la Escala de Severidad del Trastorno de Pánico (PDSS - PanicDisorderSeverityScale) y (3) porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento (bastante mejorados o muy mejorados) según la escala de Impresiones Clínicas Globales (ICG) de Mejoría.En estos dos estudios, Efexor XR fue significativamente más efectivo que el placebo en las tres variables.
En los dos estudios de 12 semanas arriba mencionados, uno que evaluó dosis de 75 y 150 mg/día de Efexor XR y el otro que evaluó dosis de 75 y 225 mg/día de Efexor XR, se estableció la eficacia para cada dosis.

M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A. FOLIO MESA DE ENT

se pudo establecer con claridad una relación dosis/respuesta de la eficacia en pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico) en estudios de dosis fijas.
El análisis de los subgrupos de la población estudiada no reveló ningún grado de respuesta diferencial en función del sexo.No se obtuvo suficiente información para determinar el efecto de la edad o la raza sobre el resultado de estos estudios.
En un estudio de mayor duración, los pacientes adultos ambulatorios con trastorno de angustia (trastorno de pánico) según los criterios del DSM-IV que habían respondido en la fase abierta de 12 semanas con Efexor XR (75 a 225 mg/día) fueron asignados al azar para continuar con la misma dosis de Efexor XR (75, 150 ó 225 mg) o para recibir placebo durante un período de observación de recaídas bajo condiciones doble ciegas.La respuesta durante la fase abierta se definió como ≤1 ataque de pánico con mayoría de síntomas por semana durante las últimas dos semanas dela fase abierta y un puntaje de 1 (muy mejorado) o de 2 (bastante mejorado) en la escala de ICG de Mejoría.La recaída durante la fase doble ciega se definió como haber presentado 2 ó más ataques de pánico con mayoría de síntomas por semana durante dos semanas consecutivas o haber suspendido la medicación debido a pérdida de la eficacia según lo determinado por los investigadores durante el estudio.Los pacientes randomizados estuvieron en estado de respuesta durante un tiempo medio de 34 días antes de ser distribuidos al azar.En la fase randomizada después del período abierto de 12 semanas, los pacientes que recibieron tratamiento continuo con Efexor XR presentaron un lapso significativamente más prolongado hasta una recaída.

FARMACOCINÉTICA
Las concentraciones plasmáticas de venlafaxina y de O-desmetilvenlafaxina (ODV) en estado estable se alcanzan dentro de los tres días de administración de dosis múltiples por vía oral.Con niveles de dosificación entre los 75 mg y los 450 mg diarios, tanto la venlafaxina, como la ODV presentaron una cinética lineal.La depuración plasmática media ± DE de la venlafaxina y de la ODV en estado estable es de 1,3 ± 0,6 y 0,4 ± 0,2 litros/h./kg, respectivamente.La vida media de eliminación es de 5 ± 2 y 11 ± 2 horas, respectivamente, y el volumen de distribución manifiesto en estado estable es de 7,5 ± 3,7 y 5,7 ± 1,8 litros/kg, respectivamente.
Absorción
La venlafaxina es bien absorbida.La O-desmetilvenlafaxina es el principal metabolito activo.De los estudios en relación con la masa corporal se desprende que, como mínimo, se absorbe el 92% de una dosis única de venlafaxina administrada por vía oral.La biodisponibilidad absoluta de la venlafaxinaes del 40 % al 45% debido al metabolismo presistémico.

La administración de Efexor XR (150 mg cada 24 horas) determinó una C_{max} más baja (150 ng/ml para la venlafaxina y 260 ng/ml para la ODV) y requiere un mayor T_{max}(5,5 horas para la venlafaxina y 9 horas para la ODV) que los observados con los comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata (las C_{max} para los comprimidos de 75 mg de liberación inmediata administrados cada 12 horas fueron de 225 ng/ml para la venlafaxina y 290 ng/ml para la ODV; los T_{max} fueron de dos horas para la venlafaxina y de tres horas para la ODV).
Cuando se administraron idénticas dosis diarias de venlafaxina, ya sea como comprimidos de liberación inmediata o como cápsulas de liberación prolongada, el área debajo de la curva (AUC) de concentraciónde la venlafaxina y de la ODV, fue similar para ambos tratamientos y la fluctuación de las concentraciones plasmáticas fue ligeramente menor después del tratamiento con cápsulas de liberación prolongada de Efexor XR.En consecuencia, las cápsulas de liberación prolongada Efexor XR se asocian con una menor velocidad de absorción, pero con igual área bajo la curva que los comprimidos de liberación inmediata Efexor.

Distribución
La concentración en estado estable de la venlafaxina y del metabolito O-desmetilvenlafaxina en plasma se alcanza dentro de los 3 días de tratamiento con dosis múltiples de venlafaxina liberación inmediata y ambos presentan una cinética lineal sobre un rango posológico de 75 a 450 mg/día administrados cada 8 horas. La venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina se une en alrededor del 27 y 30%, respectivamente, a las proteínas plasmáticas. Debido a que esta unión es independiente de las respectivas concentraciones de hasta 2215 y 500ng/ml, tanto para venlafaxina como O-desmetilvenlafaxina exhiben bajo potencial de generar interacciones farmacológicas significativas comprometiendo el desplazamiento de las drogas de

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 98 MESA DE ENT

los sitios de unión a las proteínas séricas. El volumen de distribución de la venlafaxina en estado estable es de 4,4 ± 1,9 litros/kg después de la administración intravenosa.

Metabolismo y Excreción
Después de su absorción, la venlafaxina sufre un importante metabolismo presistémico en el hígado, transformándose principalmente en O-desmetilvenlafaxina, pero también en demetilvenlafaxina, en N,O-didemetilvenlafaxina y en otros metabolitos menores.Los estudios *in vitro* demostraron que la formación de ODV es catalizada por la CYP2D6;estos resultados han sido confirmados en un estudio clínico que mostró que los pacientes con bajos niveles de CYP2D6 (*metabolizadoreslentos)* registraban mayores niveles de venlafaxina y menores niveles de ODV que la gente con niveles normales de CYP2D6 (*metabolizadores rápidos*).Sin embargo, no es de esperar que las diferencias entre los metabolizadores lentos y los metabolizadores rápidos, según los niveles de CYP2D6, sean clínicamente importantes, porque la suma dela venlafaxina y de la ODV resulta similar en ambos grupos y, tanto una, como otra, son farmacológicamente similares en cuanto a su actividad y a su potencia.Aproximadamente el 87% de las dosis de venlafaxina es recuperada en la orina dentro de las 48 hs como venlafaxina (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) u otros metabolitos inactivos menores (27%).La eliminación renal de venlafaxina y sus metabolitos es la ruta principal de excreción.

Interacciones con alimentos
La administración de Efexor XR conjuntamente con los alimentos no ejerce efectos sobre la absorción de venlafaxina ni sobre la ulterior formación de la ODV.El horario de administración (mañana vs. noche) no alteró la farmacocinética de la venlafaxina ni de ODV luego de la administración de las cápsulas de 75 mg de Efexor XR.

Poblaciones especiales
Edad y sexo:Un análisis farmacocinético demográfico de dos estudios en 404 pacientes tratados con venlafaxina administrada en regímenes posológicos de dos y tres veces por día demostró que los niveles plasmáticos mínimos dosis-normalizados de la venlafaxina o de ODV no se vieron alterados por diferencias en la edad o sexo. En general no se requieren correcciones de las dosis para la edad o el sexo de un paciente.

Metabolizadores lentos y rápidos
Las concentraciones plasmáticas de venlafaxina fueron superiores en los pacientes con bajos niveles de CYP2D6 (metabolizadores lentos) que en los pacientes con niveles normales de CYP2D6 (metabolizadores rápidos).Dado que la exposición total (AUC) de la venlafaxina y de la O-desmetilvenlafaxina fue similar, tanto en los grupos de metabolizadores lentos, como en los de metabolizadores rápidos, no fue necesario administrar regímenes de dosificación diferenciados en uno u otro grupo.

Enfermedad hepática
En 9 pacientes con cirrosis hepática se observaron alteraciones significativas después de la administración oral de venlafaxina en los parámetros farmacocinéticos de la venlafaxina y deODV.La vida media de eliminación de la venlafaxina se prolongó en alrededor del 30% y el clearance se redujo en alrededor del 50% en los pacientes cirróticos en comparación con los sujetos normales.La vida media de eliminación de ODV se prolongó en alrededor del 60% y el clearance se redujo en alrededor del 30% en los pacientes cirróticos en comparación con los sujetos normales.Se observó una gran variabilidad entre los pacientes.Tres pacientes concirrosis más severa presentaron una disminución más sustancial en el clearance de la venlafaxina(alrededor del 90%) que los sujetos normales.En estos pacientes es necesario ajustar la dosis.
En un segundo estudio, se administró venlafaxina por vía oral y endovenosa en sujetos normales (n=21) y en sujetos con insuficiencia hepática Chile-Pugh A (n=8) y Chile Pugh B (n=11) (leve y moderada, respectivamente). La biodisponibilidad oral se duplicó aproximadamente en pacientes hepáticos en comparación con los sujetos normales. En los pacientes con disfunción hepática, la vida media de eliminación de la venlafaxina administrada por vía oral fue de aproximadamente el doble más prolongada y su clearance se redujo en más de la mitad en comparación con los sujetos normales. En los pacientes hepáticos, la vida media de eliminación del metabolito ODV, con la administración oral

S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A. FOLIO 79 MESA DE ENT

se prolongo alrededor del 40% mientras que su clearance fue similar al de los sujetos normales. Se observó un alto grado de variabilidad intersujetos.

Enfermedad renal
En los pacientes con insuficiencia renal (índice de filtración glomerular = 10-70 ml/min.), la vida media de eliminación de la venlafaxina, después de la administración oral, se prolongó en alrededor del 50% y la depuración se redujo en alrededor del 24%, en comparación con los pacientes normales.En los pacientes dializados, la vida media de eliminación de la venlafaxina se prolongó en alrededor del 180%, y la depuración se redujo en alrededor del 57%, en comparación con los pacientes normales.De manera similar, en pacientes con insuficiencia renal, la vida media de eliminación de la O-desmetilvenlafaxina se prolongó en alrededor del 40%, pero la depuración se mantuvo sin alteraciones (índice de filtración glomerular = 10-70 ml/min.), en comparación con los pacientes normales.En los pacientes dializados, la vida media de eliminación de la O-desmetilvenlafaxina se prolongó en alrededor del 142% y la depuraciónse redujo en alrededor del 56%, en comparación con los pacientes normales.Se observó una amplia variabilidad entre los distintos pacientes.En este tipo de pacientes, es necesario efectuar un ajuste de la dosis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Efexor XR se administrará en una dosis única con los alimentos, ya sea por la mañana o por la noche, aproximadamente a la misma hora.Las cápsulas deberán ingerirse enteras con un sorbo de agua y no deberán dividirse, triturarse, masticarse o disolverse en agua,o bien puede abrirse la cápsula con cuidado, volcar el contenido de la cápsula en una cuchara de puré de manzana. Esta mezcla fármaco/comida debe ingerirse de inmediato sin masticar, seguido de un vaso de agua para asegurar la completa deglución de los gránulos.

Tratamiento inicial
Trastorno Depresivo Mayor
Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial recomendada de Efexor XR es de 75 mg diarios, administrados en una única dosis. En algunos casos, puede ser conveniente comenzar con una dosis de 37,5 mg diarios durante cuatro a siete días, para permitir la adecuación a la medicación antes de incrementar la dosis a 75 mg diarios.
Si bien la relación entre la dosis de Efexor XR y larespuesta antidepresiva no ha sido explorada adecuadamente,los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg diarios pueden verse beneficiados con el incremento de la dosis hasta un máximo de 225 mg diarios.El incremento de la dosis deberá efectuarse adicionando dosis que no superen los 75 mg diarios,en intervalos de dos semanas o más, perono menores a los cuatro días, dado que los niveles plasmáticos de la droga en estado estable y de su principal metabolito sealcanzan a los cuatro días en la mayoría de los pacientes.
Debe observarse que, si bien la dosis máxima de Efexor(liberación inmediata) recomendada en pacientes ambulatorios con depresión moderada es también de 225 mg diarios, en un estudio los pacientes hospitalizados con los mayores niveles de depresión respondieron a una dosis media de 350 mg diarios (en dosis que oscilaron entre los 150 y los 375 mg diarios).Se desconoce, si con Efexor XR se pueden requerir dosis mayores para los pacientes con depresión más grave;no obstante, la experiencia con dosis de Efexor XR superiores a los 225 mg diarios es muy limitada.
En los pacientes de edad avanzada y en pacientes con enfermedad cardiovascular ohipertensión, la dosis se incrementará con precaución.

Trastorno de ansiedad generalizada
Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial recomendada de Efexor XR es de 75 mg diarios, administrados en una sola toma. En algunos casos, puede ser conveniente comenzar con una dosis de 37,5 mg diarios durante cuatro a siete días, para dar lugar a los pacientes a que se ajusten a la medicación antes de proceder a incrementar la dosis a 75 mg diarios.
Si bien en los estudios clínicos llevados a cabo en trastorno de ansiedad generalizada con dosis fijas no ha podido determinarse en forma clarala relación dosis-respuesta, es posible que algunos pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg diarios puedanbeneficiarse con incrementos de la dosis hasta alcanzar un máximo de 225 mg diarios. El incremento de la dosis deberá efectuarse adicionando dosisque no superen los 75 mg diarios, según sea necesario, y se efectuarán con intervalos no inferiores

WYETH S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

M.N.M.A. FOLIO 80 MESA DE ENT.

a los cuatro días. En los pacientes de edad avanzada y en pacientes con enfermedad cardiovascular o hipertensión, la dosis se incrementará con precaución.

Trastorno de Ansiedad Social
Efexor XR está indicado para el tratamiento del trastorno de ansiedad social, también conocido como Fobia Social, según se define en el DSM-IV.
La eficacia de Efexor XR en el tratamiento del trastorno de ansiedad social se estableció en cuatro estudios controlados con placebo de 12 semanas de duración y uno de 6 meses de duración en pacientes ambulatorios adultos con trastorno de ansiedad social (DSM-IV).Efexor XR no ha sido estudiado en niños o adolescentes con trastorno de ansiedad social
Aunque la eficacia deEfexor XR ha sido demostrada en estudios clínicos de 6 meses de duración en pacientes con Trastorno de Ansiedad Social, el médico que decide prescribir Efexor XR por períodos prolongados deberá reevaluar periódicamente la conveniencia de la medicación a largo plazo para cada paciente.
La dosis recomendada es de 75 mg/día, administrada en una dosis única. No hubo evidencias de que dosis superiores otorguen algún beneficio adicional.

Trastorno de angustia (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 angustia (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 angustia (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.

Cambio de Efexor a Efexor XR
Los pacientes que reciben dosis terapéuticas de Efexor pueden pasar a un tratamiento con Efexor XR con la dosis equivalente más cercana (mg/día); por ejemplo, de un tratamiento con 37,5 mg de venlafaxina dos veces/día puede pasarse al tratamiento con 75 mg de Efexor XR una vez por día. Sin embargo, es posible que sean necesarias correcciones individuales de la dosis.

Pacientes con enfermedad hepática
La dosis total diaria de venlafaxina deberá reducirse en un 50% en pacientes con disfunción hepática moderada.Algunos pacientes podrán requerir reducciones mayores del 50%.Debido a la variabilidad individual en el clearance de estos pacientes, es conveniente la individualización de la posologia.

Pacientes con enfermedad renal
Dada la disminución en los niveles de la depuración y el incremento en la vida media de eliminación tanto de la venlafaxina como de la O-desmetilvenlafaxina observada en pacientes con insuficiencia renal (índice de filtración glomerular = 10-70 ml/min.),en comparación con los pacientes normales, se recomienda reducir la dosis total diaria en alrededor del 25%-50%.En pacientes sometidos a hemodiálisis, se recomienda reducir la dosis total diaria en un 50% y mantener la dosis hasta tanto se complete el tratamiento de diálisis (cuatro horas). Debido a la variabilidad individual en el clearance de estos pacientes, es conveniente la individualización de la posologia.

Pacientes de edad avanzada
En pacientes de edad avanzada, por lo general, no se recomienda efectuar un ajuste de la dosis sólo en función de la edad.No obstante, al igual que con otros agentes para el tratamiento de la depresión, del trastorno de ansiedad generalizada, del trastorno de ansiedad social o trastorno de angustia (trastorno de pánico), deberán tomarse las precauciones del caso al tratar a los pacientes de edad avanzada.En el momento de individualizar la posología, será necesario tomar recaudos especiales cuando deba procederse al incremento de la dosis.

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A. FOLIO 81 MESA DE ENT

Mantenimiento/tratamiento prolongado
No se dispone de evidencias obtenidas en estudios controlados que indiquen durante cuánto tiempo es necesario tratar con Efexor XR a los pacientes con depresión con trastornos de ansiedad generalizada, trastornos de ansiedad social o trastornos de pánico.

No obstante, se considera que, por lo general, el tratamiento farmacológico para los episodios agudos de la depresión deberá continuarse durante por lo menos seis meses o más.Se desconoce si la dosis necesaria para inducir la remisión de la enfermedad es la misma que se requiere para el mantenimiento de la eutimia. Deberá reevaluarse periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento y la dosis apropiada para tal tratamiento.
En estudios clínicos de seis meses de duración Efexor XR demostró ser efectivo para el tratamiento de pacientes con trastornos de ansiedad generalizada.
Deberá reevaluarse periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento en pacientes con trastornos de la ansiedad generalizada que mejoran con la administración de Efexor XR.
En un estudio en trastorno de angustia (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 revaluarse periódicamente la necesidad de continuar con la medicación en pacientes con trastornos de pánico que mejoren con el tratamiento con Efexor XR.

Recurrencia o recaída en episodios depresivos
En el tratamiento de prevención de la recaída o la recurrencia de nuevos episodios de depresión, la dosis de mantenimiento es igual a la dosis inicial. En los tratamientos a largo plazo, deberá evaluarse regularmente el beneficio que la administración de la droga representa para cada paciente.En los pacientes de edad avanzada y en pacientes con enfermedad cardiovascular o hipertensión, la dosis se incrementará con precaución.

Discontinuación de Efexor XR
Cuando se discontinúa Efexor XR después de más de una semana de tratamiento, generalmente se recomienda disminuir la dosis gradualmente, con el objeto de minimizar el riesgo de que se produzcan síntomas por la supresión de la droga. Deberá ir reduciéndose la dosis gradualmente durante un período de 2 semanas en pacientes que hayan recibido Efexor XR durante 6 semanas o más.En los estudios clínicos llevados a cabo con Efexor XR, la discontinuación gradual se logró disminuyendo la dosis de 75 mg con intervalos de una semana.En algunos casos, puede ser necesario definir un esquema individualizado de discontinuación gradual.

Pacientes que cambian de o a un tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa
Deberán dejarse transcurrir por lo menos 14 días entre la discontinuación de un IMAO y la iniciación del tratamiento con Efexor XR.Además, deberán dejarse transcurrir por lo menos siete días después de suspender Efexor XR y antes de iniciar un tratamiento con IMAO. Este intervalo podría ser menor en el caso de un IMAO reversible.

CONTRAINDICACIONES
La venlafaxina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a sus componentes inactivos. Infarto agudo de miocardio. Enfermedad cerebrovascular. Hipertensión no controlada.
También está contraindicada en pacientes que reciben inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).

ADVERTENCIAS
El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas, deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular.Esto incluye:
a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;

M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A. FOLIO 82 MESA DE ENT

b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos y menores de 18 años tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas:, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.

Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

Exacerbación Clínica y Riesgo de Suicidio

Suicidabilidad y Antidepresivos
En comparación con el placebo, los antidepresivos aumentaron el riesgo de ideas y conductas suicidas (suicidabilidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes en estudios de corto plazo con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos.Quienes consideren el empleo de Efexor XR u otro antidepresivo en un niño, adolescente o adulto joven deberán evaluar este riesgo frente a la necesidad clínica.Los estudios de corto plazo no demostraron un aumento del riesgo de suicidabilidad con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años; se observó una reducción del riesgo con antidepresivos versus placebo en adultos de 65 años y mayores.La depresión y otros determinados trastornos psiquiátricos están por sí mismos asociados con un mayor riesgo de suicidio.Todos los pacientes que comiencen el tratamiento con antidepresivos deberán ser controlados debidamente y mantenidos bajo estrecha observación para detectar empeoramiento clínico, suicidabilidad, o cambios inusuales de conducta.Los familiares y las personas a cargo del cuidado de los pacientes deberán ser advertidos de la necesidad de una estrecha observación y comunicación con el médico.Efexor XR no está aprobado para su empleo en pacientes pediátricos. (Ver ADVERTENCIAS: Exacerbación Clínica y Riesgo de Suicidio, PRECAUCIONES: Información para el Paciente y Empleo Pediátrico).

Los pacientes adultos y pediátricos con trastorno depresivo mayor (TDM) pueden presentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideación y conducta suicida (suicidabilidad) o cambios inusuales de conducta, independientemente de que estén tomando medicaciones antidepresivas, y este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa.El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos en sí mismos son los factores más predisponentes del suicidio.Sin embargo, existe desde hace mucho tiempo la preocupación de que los antidepresivos podrían estar involucrados en la inducción de la agravación de la depresión y la aparición de suicidabilidad en determinados pacientes durante las primeras fases del tratamiento.Los análisis combinados de los estudios controlados con placebo de corta duración con antidepresivos (ISRS y otros) revelaron que estos medicamentos aumentan el riesgo de ideas y

M. CECILIA FEZZI
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

546 1
A.N.M.A.T. FOLIO 83 MESA DE ENT

conductas suicidas (suicidabilidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18-24 años) con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos.Los estudios de corto plazo no demostraron un aumento del riesgo de suicidabilidad con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años; se observó una reducción del riesgo con antidepresivos versus placebo en adultos de 65 años y mayores.
Los análisis combinados de los estudios controlados con placebo en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor(TDM), trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 estudios de corta duración con 9 antidepresivos en más de 4400 pacientes.Los análisis combinados de los estudios controlados con placebo en adultos con TDM u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 estudios de corto plazo (duración media de 2 meses) con 11 antidepresivos en más de 77.000 pacientes.Se observó una considerable variación en el riesgo de suicidabilidad entre los fármacos, pero una tendencia hacia un mayor grado en los pacientes más jóvenes con casi todos los agentes estudiados.Se registraron diferencias en el riesgo absoluto de suicidabilidad en todas las distintas indicaciones, con mayor incidencia en TDM.Sin embargo, las diferencias en el riesgo (medicamento vs. placebo) fueron relativamente estables entre los estratos de edad y con todas las indicaciones.La Tabla 1 presenta estas diferencias en el riesgo (diferencia medicamento vs. placebo en la cantidad de casos de suicidabilidad por 1000 pacientes tratados).

Tabla 1

Rango de edad	Diferencia medicamento vs. placebo en la cantidad de casos de suicidabilidad por 1000 pacientes tratados
	Aumenta en comparación con el placebo
<18	14 casos adicionales
18-24	5 casos adicionales
	Disminuye en comparación con el placebo
25-64	1 caso menos
≥65	6 casos menos

No se registraron casos de suicidios en ninguno de los estudios pediátricos.En los estudios en adultos se registraron casos de suicidio, pero la cantidad no fue suficiente como para llegar a una conclusión en relación al efecto del medicamento sobre el suicidio.
Se desconoce si el riesgo de suicidabilidad se extendería al uso más prolongado, es decir, durante varios meses.Sin embargo, existe una considerable evidencia de los estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con depresión de que el empleo de antidepresivos puede retardar la recurrencia de la depresión.
Todos los pacientes tratados con antidepresivos por cualquier indicación deberán ser controlados debidamente y mantenidos bajo estrecha observación por signos de exacerbación clínica, suicidabilidad y cambios inusuales de conducta, especialmente en los primeros meses de iniciado el tratamiento o al aumentarse o disminuirse la dosis.
Se han informado los siguientes síntomas en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos por trastorno depresivo mayor u otras indicaciones psiquiátricas y no psiquiátricas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía.Si bien no se ha establecido una relación causal entre la aparición de dichos síntomas y el agravamiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la inquietud de que estos síntomas pueden ser precursores de suicidabilidad emergente.
Deberá considerarse el cambio del régimen terapéutico, e incluso la posible suspensión de la medicación, en pacientes cuya depresión empeore persistentemente o que presenten suicidabilidad emergente o síntomas que pudieran ser precursores de una agravación de la depresión o de la suicidabilidad, especialmente si estos síntomas son graves, de comienzo abrupto o no fueron parte de los síntomas iniciales del paciente.
Si se decidiera suspender el tratamiento, se deberá reducir la dosis gradualmente, en el menor tiempo posible, pero teniendo en cuenta que una interrupción abrupta puede estar asociada con ciertos síntomas (ver *PRECAUCIONES* y *POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN, Suspensión del tratamiento con Efexor XR*, para una descripción de los riesgos de la suspensión de Efexor XR).

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

N.M.A. FOLIO 84 MESA DE ENT

Los familiares y cuidadores de pacientes con trastorno depresivo mayor u otras indicaciones psiquiátricas y no psiquiátricas tratados con antidepresivos deberán ser advertidos de la necesidad de controlar al paciente por la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento, y demás síntomas descritos más arriba, así como la aparición de suicidabilidad, e informar dichos síntomas de inmediato al médico.Este control deberá incluir la observación diaria por parte de los familiares y prestadores de cuidados.Efexor XR deberá ser recetado por la menor cantidad posible de cápsulas acorde con el buen manejo del paciente, a los efectos de reducir el riesgo de sobredosis.

Examen de pacientes para detectar trastorno bipolar
Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar.En términos generales, aunque no se ha establecido en estudios controlados, se considera queel tratamiento de tal episodio con sólo un antidepresivo puede aumentar laposibilidad de precipitar un episodio maníaco/mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar.Se desconoce si alguno de los síntomas descriptos anteriormente representa tal conversión.Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, debe examinarse adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos para determinar si están en situación de riesgo de trastorno bipolar; tal examen debe incluir una historia psiquiátrica detallada con antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.Se debe tener en cuenta que Efexor XR no está aprobado para el tratamiento de la depresión bipolar.

Interacción potencial con inhibidores de la monoaminooxidasa
Se documentaron reacciones adversas, algunas de ellas graves, en pacientes que recientemente habían interrumpido el tratamiento con un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO) y comenzaron un tratamiento con venlafaxina o que recientemente habían interrumpido un tratamiento con venlafaxina y comenzaron el tratamiento con un IMAO. Estas reacciones consistieron en temblores, mioclonismo, diaforesis, náuseas, vómitos, rubores, mareos, hipertermia con características similares al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte. En pacientes tratados con agentes antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a las de la venlafaxina combinados con un IMAO también se comunicaron reacciones adversas graves, a veces fatales. En el caso de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, estas reacciones incluyeron hipertermia, rigidez, mioclonismo, inestabilidad del sistema autónomo con fluctuaciones rápidas de los signos vitales y alteraciones del estado psíquico que incluyeron un estado de agitación extrema que progresó hacia el delirio y el coma. Algunos pacientes se presentaron con características semejantes a los del síndrome neuroléptico maligno. El uso concurrente de antidepresivos tricíclicos e IMAO se asoció con un cuadro de hipertermia severa y convulsiones, a veces con un desenlace fatal. Estas reacciones adversas también se documentaron en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con estos agentes y comenzaron el tratamiento con un IMAO.Dado que la venlafaxina es un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina y la serotonina, se recomienda no utilizar venlafaxina concurrentemente con un IMAOdentro de un lapso de al menos 14 días después de la interrupciónde l tratamiento con un IMAO. De acuerdo con la vida media de la venlafaxina deben transcurrir como mínimo 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO después de interrumpir la administración de venlafaxina.

Reacciones similares al Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)
Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, es posible la aparición del síndrome serotonínico, o reacciones con rasgos semejantes al síndrome neuroléptico maligno (SNM) potencialmente mortales, con el tratamiento con venlafaxina, en particular con la administración concomitante de otros agentes Serotoninérgicos (tales como ISRS, IRSN y triptanos, fentanilo, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina), con medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (tales como los IMAO, por ejemplo, azul de metileno), o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome serotonínico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo: agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo: taquicardia, presión arterial lábil e hipertermia), anormalidades neuromusculares (por ejemplo: hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo: naúceas, vómitos y diarrea). El síndrome serotonínico, en su forma más severa, puede parecerse al síndrome neuroléptico maligno, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma con posible fluctuación rápida de los signos vitales, y cambios en el estado mental.

PFIZER S.R.L
M. CECILIA UEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

5461
A.N.M.A. FOLIO 85 MESA DE ENT

Si el tratamiento concomitante de venlafaxina con otros agentes que pueden alterar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico estuviera clínicamente justificado, se recomiendauna estrecha observación del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y aumentos de la dosis.
No se recomienda el empleo concomitante de venlafaxina con precursores de la serotonina (tales como suplementos detriptofano).

PRECAUCIONES
Generales
Insomnio y nerviosismo
En un análisis conjunto de diversos estudios a corto plazo en depresión y en pacientes con trastornos de la ansiedad generalizada, ansiedad social y trastornos de pánico; el insomnio y el nerviosismo producto del tratamiento se registraron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Efexor XR, que en los tratados con placebo.

Reactivación de los estados de manía/hipomanía
Pueden producirse casos de manía/hipomanía en una minoría de pacientes con trastornos del estado de ánimo tratados con antidepresivos incluida la venlafaxina.
Al igual que todos los agentes antidepresivos, Efexor XR debe administrarse con cautela en pacientes con antecedentes de manía.

Cambios en el apetito y en el peso corporal
En estudios clínicos a corto plazo en pacientes depresivos fue más frecuente la anorexia resultante del tratamiento con Efexor XR (8%) que en los pacientes tratados con placebo (4%).Una pérdida de peso significativa, especialmente en pacientes deprimidos de bajo peso puede ser una consecuencia poco deseable del tratamiento con Efexor XR.En los estudios clínicos controlados contra placebo en depresión se observó una pérdida de peso del 5% o más en el 7% de los pacientes tratados con Efexor XR y en el 2% de los tratados con placebo. En los estudios sobre depresión de fase III, los porcentajes de discontinuación por anorexia y pérdida de peso asociados al tratamiento con Efexor XR fueron bajos (1,0%).En el análisis de los estudios de ocho semanas en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (GAD), se registró anorexia secundaria al tratamiento en el 8% de los pacientes que recibieron Efexor XR y en el 2% de los pacientes tratados con placebo.En estos estudios, se registró una pérdida de peso del 7% o más en el 3% de los pacientes bajo tratamiento con Efexor XR y en el 1% de los pacientes tratados con placebo.Los índices de discontinuación por anorexia y pérdida de peso fueron bajos en los pacientes tratados con Efexor XR para la indicación GAD durante períodos de hasta ocho semanas.
En el análisis combinado de los estudios de corto plazo, doble ciego, controlados con placebo en trastorno de angustia (trastorno de pánico), la anorexia emergente del tratamiento fue más frecuente en los pacientes tratados con Efexor XR (8%) que en los pacientes tratados con placebo (3%).El porcentaje de interrupción por anorexia fue del 0,4% en los pacientes que recibieron Efexor XR en estudios en trastorno de angustia (trastorno de pánico) durante 12 semanas.

Convulsiones
Es probable que se produzcan convulsiones con el tratamiento con venlafaxina.
Al igual que otros agentes antidepresivos, Efexor XR debe utilizarse con cautela en pacientes con antecedentes de convulsiones y el tratamiento debe interrumpirse en cualquier paciente que desarrolle un estado convulsivo.

Midriasis
Se han registrado casos de midriasis en asociación con la venlafaxina.
Deberá controlarse a los pacientes que observen un aumento de la presión intraocular o con riesgo de presentar glaucomaagudo de ángulo cerrado.
Suicidio
Con el objetivo de reducir el riesgo de sobredosis, se recomienda prescribir la menor cantidad de cápsulas de Efexor XR compatibles con el adecuado control del paciente.Cuando se trate a pacientes

S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

con trastornos de la ansiedad generalizada, deberán observarse las mismas precauciones que se tienen en el tratamiento de pacientes con depresión.

Información para el Paciente
El médico que receta el medicamento u otros profesionales de la salud deben informar a los pacientes, sus familiares y las personas a cargo del cuidado del paciente sobre los riesgos y beneficios asociados con el tratamiento con Efexor XR y asesorarlos sobre el empleo correcto del medicamento.
Se deberá advertir a los pacientes de los siguientes problemas informándoles que notifiquen a su médico en caso de producirse durante el tratamiento con Efexor XR.

Exacerbación clínica y riesgo de suicidio: Se recomendará a los pacientes, sus familiares y prestadores de cuidados que estén atentos ante la presencia de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (intranquilidad psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales de comportamiento, agravación de la depresión e ideación suicida, especialmente al inicio del tratamiento antidepresivo y cuando se aumenta o reduce la dosis.Se recomendará a los familiares y cuidadores del paciente que vigilen a diario la aparición de tales síntomas, dado que los cambios pueden ser abruptos.Dichos síntomas deberán ser notificados al médico o profesional de la salud del paciente, especialmente si son graves, de comienzo abrupto o no formaban parte de los síntomas que presentaba el paciente.Síntomascomo los mencionados pueden estar asociados con un mayor riesgo de ideas y conductas suicidas e indican la necesidad de un monitoreo muy estricto y posibles cambios en la medicación.

Presión arterial
El tratamiento con venlafaxina se ha visto asociado, en algunos pacientes,con aumentos sostenidos de la presión arterial.Entre los pacientes tratados con 75-375 mg diarios de Efexor XR en los estudios previos al lanzamiento del producto, el 3% (19/705) experimentaron hipertensión persistente [definida como la presión arterial diastólica en posición supina (TADS) secundaria al tratamiento ≥90 mm Hg y ≥10 mm Hg por encima de los valores registrados en el pretratamiento durante tres consultas consecutivas en el curso del tratamiento].Entre los pacientes tratados con 37,5-225 mg diarios de Efexor XR en los pacientes con GAD el 0,5% (5/1011) experimentó hipertensión persistente.Los datos recabados con la administración de venlafaxina de liberación inmediata señalaron que la hipertensión persistente se encontraba en relación directa con la dosis,aumentando del 3 al 7%, con la administración de 100-300 mg diarios, y al 13%, con dosis superiores a los 300 mg por día.El número de pacientes que recibió dosis medias de Efexor XR superiores a los 300 mg diarios resulta insuficiente como para evaluar la incidencia de incrementos persistentes en la presión arterial con estas dosis.En estudios clínicos controlados contra placebo, llevados a cabo con Efexor XR (75-225 mg diarios) en pacientes depresivos, se observó, en el curso del tratamiento, un incrementomedio de la presión arterial diastólica en posición supina de 1,2 mm Hg en los pacientes bajo tratamiento con Efexor XR,en comparación con una disminución media de 0,2 mm Hg para los pacientes tratados con placebo.En los estudios clínicos controlados contra placebo de hasta ocho semanas y hasta seis meses de duración, llevados a cabo con Efexor XR (37,5-225 mg diarios) en pacientes con GAD, se observó en el curso del tratamiento un incremento final en la TADS de 0,3 mm Hg, en comparación con una disminución media de 0,9 y0,8 mm Hg,en el grupo tratado con placebo. En los estudios prelanzamiento controlados con placebo de hasta 12 semanas de duración, llevados a cabo con 75 a 225 mg diarios de Efexor XR en pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico), se observó una elevación media final de la TADS relacionada con la medicación de 0,3 mm Hg en los pacientes tratados con Efexor XR, en comparación con una disminución media de 1,1 mm Hg en el grupo tratado con placebo.
En los estudios sobre depresión, el 0,7% (5/705) de los pacientes tratados con Efexor XR discontinuaron el tratamiento como consecuencia del aumento en los niveles de la presión arterial.Entre estos pacientes, los incrementos registrados en la presión arterial fueron leves (12-16 mm Hg, TADS).En los estudios en pacientes con GAD de hasta ocho semanas y de hasta seis meses de duración el 0,7% (10/1381) y el 1,3% (7/535) de los pacientes tratados con Efexor XR, respectivamente, discontinuaron el tratamiento por aumento de la presión arterial.Entre estos pacientes el incremento registrado en la mayoría de los casos fue leve (12-25 mm Hg, TADS hasta ocho semanas;8-28 mm Hg hasta seis meses).Los incrementos sostenidos en la TADS traen aparejados reacciones adversas,por lo tanto, se recomienda controlar regularmente la presión arterial de los pacientes que reciben Efexor XR. Deberá

M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

considerarse la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento en pacientes que experimenten un incremento sostenido de la presión arterial mientras se encuentran recibiendo venlafaxina.
Se recomienda precaución en pacientes cuyas enfermedades subyacentes puedan verse comprometidas por elevación de la presión arterial.

Exantema cutáneo
En el curso de los estudios clínicos se ha desarrollado exantema cutáneo en el 4% de los pacientes que recibían venlafaxina y urticaria en el 0,7%.No obstante, menos del 1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento por la presencia de estas reacciones.El exantema generalmente era de tipo maculopapular.En uno de los casos el exantema se asoció a una significativa elevación de los niveles de transaminasas, o bien a hallazgos sistémicos indicadores de una vasculitis.El exantema y la urticaria se consideraron graves en el 0,6% de los pacientes tratados con venlafaxina.Deberá advertirse a los pacientes que deberán mantener informado a su médico ante la aparición de exantema, urticaria u otro fenómeno de tipo alérgico.

Hiponatremia
Puede ocurrir hiponatremia como resultado del tratamiento conISRSseIRSNs,incluyendo Efexor XR. En muchos casos, la hiponatremia parece ser el resultado del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). Se han reportado casos con niveles de sodio en suero menores a 110 mmol/l. Pacientes que estén tomando diuréticos , ancianos o pacientes con depleción de volumen o deshidratados pueden presentar mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRSs e IRSNs (ver PRECAUCIONES, *Uso en geriatría*). Se debe considerar la discontinuación de Efexor XR en pacientes con hiponatremia sintomática y se debe instituir la intervención médica apropiada.
Los signos y síntomas de la hiponatremia incluyendo cefaleas, falta de concentración, deterioro de la memoria, confusión, debilidad einestabilidad que puede terminar en caídas. Los signos y síntomas asociados con casos más severos y/o agudos han incluido alucinaciones, síncopes, ataques, coma, paro respiratorio y muerte.

Sangrado de piel y membranas mucosas
Los inhibidores de la recaptación de serotonina pueden provocar anormalidades de agregación plaquetaria. Se han reportado anormalidades en el sangrado con venlafaxina que van desde sangrado de la piel y membranas mucosas y hemorragia gastrointestinal, hasta hemorragias potencialmente mortales. Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, la venlafaxina deberá emplearse con precaución en pacientes con predisposición a las hemorragias y en pacientes tratados con anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.

Uso en pacientes con enfermedades concurrentes
Se recomienda cautela al administrar Efexor XR a pacientes con enfermedades o trastornos que puedan afectar las respuestas hemodinámicas o el metabolismo.

Riesgo de abuso y dependencia
Los estudios clínicos no mostraron indicios de conducta dependiente, desarrollo de tolerancia o aumento de las dosis en el curso del tiempo en pacientes que reciben venlafaxina.Sin embargo, el médico debe evaluar posibles antecedentes de abuso de drogas y vigilar de cerca a estos pacientes a fin de detectar signos de uso indebido o abusivo de Efexor XR, por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumento de las dosis o búsqueda compulsiva de medicación.

Interferencia con las habilidades cognitivas
Se llevaron a cabo estudios clínicos para evaluar los efectos de la venlafaxina sobre la conducta de sujetos sanos. Los resultados no revelaron alteraciones clínicamente significativas de las capacidades psicomotoras, intelectuales o de las conductas complejas. Sin embargo, dado que cualquier fármaco psicoactivo puede alterar la capacidad de juicio, la ideación o la capacidad motora, estos pacientes deben ser advertidos acerca del riesgo de operar máquinas complejas, incluyendo automotores, hasta

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A. FOLIO 88 MESA DE ENT

que se aseguren razonablemente de que el tratamiento con venlafaxina no haya afectado negativamente la capacidad de realizar estas actividades.

Medicaciones concomitantes
Los pacientes deben ser informados acerca de la importancia de comunicar al médico si toman o piensan tomar una medicación de venta libre, dado que existe el riesgo de interacciones medicamentosas. No se ha establecido la seguridad y eficacia deltratamiento con venlafaxina en combinación con agentes reductores de peso, incluida la fentermina.No se recomienda la coadministración del clorhidrato de venlafaxinaconestos agentes.El clorhidrato de venlafaxina no esta indicado como monoterapia para adelgazar ni en combinación con otros productos.

Sistema cardiovascular
No se ha evaluado el tratamiento con venlafaxina en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable.Por lo tanto la venlafaxina deberá administrarse con precaución en estos pacientes.
La frecuencia cardíaca puede aumentar especialmente con dosis altas de venlafaxina.Se recomienda precaución en la utilización de venlafaxina en pacientes con enfermedades concomitantes que pudieran verse comprometidas debido al aumento de la frecuencia cardíaca.

Durante el uso post-comercialización de venlafaxina, se han reportado casos de prolongación de QTc, Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular y muerte súbita. La mayoría de los reportes ocurrieron en asociación con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación de QTc/TdP. Por lo tanto, venlafaxina deberá administrarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para la prolongación de QTc.

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.

Agresión
En una reducida proporción de pacientes tratados con antidepresivos, incluido el tratamiento con venlafaxina, puede presentarse agresión con la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Al igual que con otros antidepresivos, la venlafaxina deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de agresión.

Carcinogénesis
Se administró venlafaxina por gavaje oral a ratones durante 18 meses en dosis de hasta 120 mg/kg por día (1.7 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos en mg/m^2).También se administró venlafaxina por gavaje oral a ratas durante 24 meses en dosis de hasta 120 mg/kg/día.En las ratas expuestas a la dosis de 120 mg/kg, la concentración plasmática de la venlafaxina al efectuar la necropsia fue 1 vez (ratas macho) y 6 veces (ratas hembra) más elevada que la concentración plasmática en pacientes tratados con la dosis máxima recomendada.Los niveles plasmáticos de O-desmetilvenlafaxina fueron inferiores en ratas que en los pacientes tratados con la dosis máxima recomendada.El tratamiento con venlafaxina no produjo aumento de tumores en ratones o ratas.

Mutagénesis
La venlafaxina y el O-desmetilvenlafaxina no fueron mutagénicos en la prueba de Ames de mutación inversa en bacterias *Salmonella* o en el ensayo de mutación de punto en célulasováricas de hámster chino/HGPRT.La venlafaxina tampoco resultó mutagénica o clastogénicaen el ensayo *in vitro* de transformación de células de ratones en BALB/c-3T3, ensayo de intercambio de cromátides hermanas en cultivo de células ováricas de hámster chino o en el ensayo *in vivo* de aberraciones cromosómicas en médula ósea de ratas. El metabolito O-desmetilvenlafaxina no demostró ser clastogénico en el ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino, pero produjo una respuesta clastogénica en el ensayo *in vivo* de aberraciones cromosómicas en médula ósea de ratas.

S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A. FOLIO 89 MESA DE ENT

Deterioro de la fertilidad
Los estudios de reproducción y fertilidad en ratas no demostraron efectos sobre la fertilidad en machos o hembras con dosis orales de hasta 2 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos ajustada por mg/m^{2}o hasta 8 veces ajustada por mg/kg.
En un estudio en el que se sometió a ratas hembras y machos a una exposición al metabolito principal de la venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina (ODV) de aproximadamente 2 a 3 veces la de la dosis humana de 225 mg/día, se observó fertilidad reducida. Se desconoce la importancia de este hallazgo en los seres humanos.

Embarazo
No se ha establecido la seguridad de venlafaxina en mujeres embarazadas.La venlafaxinase administrarádurante elembarazosolosilosbeneficios esperados justifican losposibles riesgos.Si seempleavenlafaxinahastapoco antes del parto,deberán considerarselos efectosde lasuspensióndelmedicamentoen el neonato.
Algunos neonatos expuestos a la venlafaxinaa fines del tercer trimestre del embarazo desarrollaron complicaciones que requirieron alimentación por sonda, apoyo respiratorio u hospitalización prolongada. Dichas complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto.
Cuando se administró venlafaxina por vía oral a ratas preñadas durante la gestación y lactancia, se observó una reducción en el peso de las crías, aumento del número de crías nacidas muertas y de muerte de crías durante los primeros 5 días de la lactancia, cuando la administración de las dosis comenzó durante la gestación y continuó hasta el destete.Se desconoce la causa de estas muertes.Estos efectos se produjeron con dosis10 veces (en base a mg/kg) ó 2,5 veces mayores (en base a mg/m^2) que la dosis diaria de 375 mg de venlafaxina en seres humanos.La dosis sin efecto en lo que respecta a la mortalidad de las crías de ratas fue de 1,4 veces la dosis humana corregida por mg/kg o de 0,25 veces la dosis humana corregida por mg/m^2.

Teratogenicidad
La venlafaxina no causó malformaciones en las crías de ratas o conejos a los que se les administraron dosis de hasta 11 veces (ratas) o 12 veces (conejos) la dosis humana de 375 mg/día de venlafaxina (ajustada por mg/kg) o 2,5 veces (ratas) y 4 veces (conejos)la dosis humana de 375 mg/día de venlafaxina (ajustada por mg/m2).

Lactancia
La venlafaxina y la O-desmetilvenlafaxina se excretan en la leche materna; por lo tanto se deberá decidir entre suspender la lactancia o la administración de venlafaxina.

Uso en pediatría
No se establecieron la inocuidad y la eficacia en personas menores de 18 años de edad.

Uso en geriatría
No se observaron diferencias globales en cuanto a la eficacia o la inocuidad entre los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes. Sin embargo, no es posible descartar totalmente una mayor sensibilidad al fármaco en pacientes de edad avanzada.ISRSs e IRSNs, incluyendo Efexor XR, han sido asociados con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes geriátricos, los cuales pueden tener un mayor riesgo de padecer dicho evento adverso (ver PRECAUCIONES, *Hiponatremia*).

Utilización de la venlafaxina en pacientes con enfermedad hepática
(Ver las secciones FARMACOCINÉTICA y*POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*).

Utilización de la venlafaxina en pacientes con enfermedad renal
(Ver las secciones *FARMACOCINÉTICA* y *POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN .)*

Inhibidores de la monoaminooxidasa

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A. FOLIO 90 MESA DE ENT

Ver ADVERTENCIAS.

INTERACCIONES
Con drogas
Inhibidores de la monoaminooxidasa
Ver ADVERTENCIAS.

Alcohol (Etanol)
La venlafaxina ha demostrado no intensificar el deterioro de la capacidad psicomotora inducida por el etanol.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.

Diazepán
La venlafaxina no ejerce efecto alguno sobre la farmacocinética del diazepán o de su metabolito activo, el demetildiazepán.La administración de venlafaxina no afecta los efectos psicométricos o psicomotores inducidos por el diazepán.

Haloperidol
Un estudio farmacocinético con haloperidol demostró una disminución del 42% en el clearance oral total, un aumento del 70% en el AUC y del 88% en la C_{max} del haloperidol pero ninguna variación en su vida media de eliminación.Es necesario tener en cuenta estos datos en pacientes tratados con haloperidol y venlafaxina en forma concomitante.

Litio
No se registran interacciones farmacocinéticas significativas entre lavenlafaxina y el litio. No se observa efecto alguno de la venlafaxina sobre el perfil farmacocinético del litio.

Imipramina
La venlafaxina no alteró la farmacocinética de la imipramina y su metabolito 2-hidroxi-imipramina.Sin embargo, el AUC, la C_{max} y C_{min} de la desipramina aumentaron en alrededor de un 35% en presencia de la venlafaxina.También se observó un aumento de 2,5 a 4,5 veces en el AUC del 2-hidroxi-desipramina.La imipramina no alteró la farmacocinética de la venlafaxina ni del O-desmetilvenlafaxina. 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 los pacientes después de la administración de ketoconazol.La C_{max} de venlafaxina aumentó un 26%en los sujetos MR y un 48% en los 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 un33%en los ML. (ver Potencial de alteración de la venlafaxina por otros fármacos).
Risperidona
La administración de venlafaxina incrementa aproximadamente en un 32% el área bajo la curva de la risperidona, pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la totalidad del componente activo(risperidona más 9-hidroxirisperidona).El significado clínico de esta interacción es desconocido.

Agentes activos sobre el sistema nervioso central
No se ha evaluado en forma sistemática el riesgo de emplear venlafaxina en combinación con otras drogas que actúan sobre el SNC.En consecuencia, se recomienda precaución cuando se administre venlafaxina en combinación con otros agentes activos sobre el SNC.
Síndrome Serotonínico
Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, es posible la aparición del síndrome serotonínico, cuadro potencialmente fatal, con el tratamiento con venlafaxina, en particular con la administración concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico (tales

M. CECILIA LAZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A. FOLIO 91 MESA DE ENT

como triptanos, ISRS, otros IRSN, litio, sibutramina, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina, o hierba de San Juan [*Hypericumperforatum*]), con otros medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluidos los IMAO; linezolid [antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la MAO]y azul de metileno), o con precursores dela serotonina (tales como suplementos de triptofano).
Si el tratamiento concomitante con venlafaxinay un ISRS, un IRSN o un agonista del receptor 5-hidroxitriptamina (triptano) estuviera clínicamente justificado, se recomienda una estrecha observación del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y aumentos de la dosis.No se recomienda el empleo concomitante de venlafaxina con precursores de la serotonina (tales como suplementos detriptofano) (ver*ADVERTENCIAS*).

Drogas que prolongan el Intervalo QT
El riesgo de prolongación del intervalo QT y/o arritmias ventriculares (por ej. TdP) se incrementa con el uso concomitante de otras drogas que aumenten el intervalo QT (por ej. algunos antipsicóticos y antibióticos) (ver ADVERTENCIAS)

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, aumentó la concentración plasmática del metoprolol en aproximadamente un 30-40% sin alterar la concentración plasmática de su metabolito activo, α-hidroximetoprolol.La venlafaxina redujo el efecto hipotensor del metoprolol en este estudio en voluntarios sanos.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, O-desmetilvenlafaxina.Se recomienda precaución cuando se coadministrenvenlafaxina y metroprolol.

Cimetidina
En estado de equilibrio, la cimetidina ha demostrado inhibir el metabolismo de primer paso dela venlafaxina; sinembargo,noprodujoefectossobrelafarmacocinéticadel MetabolitoO-desmetilvenlafaxina.Cabeesperar solo unleve aumento de la actividad farmacológica total de la venlafaxina más O-desmetilvenlafaxina en la mayoría de los pacientes.En los ancianos y en los pacientes con disfunción hepática esta interacción puede ser más pronunciada.

Indinavir
En un estudio en nueve voluntarios sanos,se administraron 150 mg diarios de venlafaxina y 800 mg de indinavir en dosis única, como resultado se observó una disminución del 28% en el AUC por vía oral y una disminución del 36% en la C_{max} del indinavir.A su vez, el indinavirnoafectola farmacocinéticade la venlafaxina, ni de laO-desmetilvenlafaxina(ODV).Sedesconoce la importancia clínica que puede tener este hallazgo.

Drogas con alta ligadura a proteínas plasmáticas
La venlafaxina no tiene alta ligadura con proteínas plasmáticas (27%),por lo tantonoes esperable un incremento de droga libre con la administración de venlafaxina a pacientes que estuvieran tomando otras drogas con alta ligadura plasmática.

Drogas metabolizadas por isoenzimas del citocromo P450
Diferentes estudios indicaron que la venlafaxina es un relativamente débil inhibidor de la CYP2D6.La venlafaxina no inhibe in vitro a CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C9.Esto fue confirmado con estudios in vivo de las siguientes drogas: alprazolam (CYP3A4), cafeína (CYP1A2), carbamazepina (CYP3A4),diazepán (CYP3A4 y CYP2C19) y tolbutamida(CYP2C9).

Cambios en los resultados de laboratorio
El tratamiento con Efexor XR administrado a pacientes deprimidos durante períodos de hasta 12 semanas, en estudios controlados contra placebo llevados a cabo en la etapa previa al lanzamiento, se asoció con un incremento promedio enla concentración del colesterol plasmático de aproximadamente 1,5 mg/dl.El tratamiento con Efexor XR administrado a pacientes con trastorno de ansiedad.

M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A. FOLIO 92 MESA DE ENT

generalizada (GAD) por períodos de hasta ocho semanas y de hasta seis meses,8 en estudios controlados contra placebo llevados a cabo en la etapa prelanzamiento, se asoció con un incremento promedio en la concentración del colesterol plasmático de aproximadamente 1,0 mg/dl y 2,3 mg/dl, respectivamente.Se desconoce la importancia clínica de estos cambios.

Potencial de alteración de la venlafaxina por otros fármacos
Las vías metabólicas de la venlafaxina incluyen a CYP2D6 y CYP3A4.La venlafaxina es metabolizada a su metabolito activo, ODV, principalmente por la enzima CYP2D6 del citocromo P450.La CYP3A4 es una vía menor, en relación a la CYP2D6, en el metabolismo de la venlafaxina.

Inhibidores de CYP2D6:
La administración concomitante de inhibidores de CYP2D6 y venlafaxina puede reducir el metabolismo de la venlafaxina a ODV, aumentando las concentraciones plasmáticas de la venlafaxina y disminuyendo las concentraciones de ODV.Debido a que tanto la venlafaxina como ODV son farmacológicamente activos, no es necesario ajustar la dosis cuando se coadministrevenlafaxina con un inhibidor de CYP2D6.

Inhibidores de CYP3A4:
La administración concomitante de inhibidores de CYP3A4 y venlafaxina puede aumentar las concentraciones de venlafaxina y ODV (ver *INTERACCIONES, Ketoconazol*). Por lo tanto, se recomienda precaución al combinar venlafaxina con un inhibidor de CYP3A4.

Inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4:
No se ha evaluado la administración concomitante de venlafaxina con tratamientos farmacológicos que inhiban eventualmente a CYP2D6 y CYP3A4, las principales enzimas metabolizadoras de la venlafaxina.Sin embargo, es probable que esta administración concomitante aumente las concentraciones plasmáticas de la venlafaxina.Por lo tanto, se recomienda precaución al combinar venlafaxina con agentes que producen inhibición simultánea de estos dos sistemas enzimáticos.

Tratamiento electroconvulsivo
No se dispone de información clínica que pueda determinar el beneficio de administrar un tratamiento electroconvulsivo en combinación con Efexor XR cápsulas de liberación prolongada.

Interacciones con Pruebas de Laboratorio
Han sido informados falsos positivos en pruebas de detección de inmunoensayo para la fenciclidina (PCP) yanfetaminas, en orina, en pacientes tratados con venlafaxina. Esto se debe a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Los resultados falsos positivos pueden aparecerdurante varios días posteriores a la interrupción del tratamiento con venlafaxina. Los ensayos de confirmación, tales como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, pueden distinguir venlafaxina del PCP y anfetaminas.

REACCIONESADVERSAS
Las reacciones adversas se clasifican según las siguientes categorías de frecuencia delConsejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas:

Comunes:	≥1%
Poco comunes:	≥0,1% y <1%
Raras:	≥0,01% y <0,1%
Muy raras:	<0,01%

Frecuencia desconocida: no puede ser estimada con los datos disponibles

Sistema orgánico	***Reacción adversa***
Todo el sistema orgánico	
Comunes:	astenia/fatiga, escalofríos*
Poco comunes	reacción de fotosensibilidad, angioedema*
Muy raras:	Anafilaxia
Cardiovascular	

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A. FOLIO 93 MESA DE ENT

Comunes:	hipertensión, vasodilatación (principalmente oleadas de calor/rubor), palpitaciones*
Poco comunes:	hipotensión*, hipotensión postural, síncope, taquicardia
Muy raras:	prolongación del intervalo QT*, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluso torsade de pointes)*

Digestivo

Comunes:	disminución del apetito, constipación, náuseas, vómitos
Poco comunes:	Bruxismo*,diarrea*
Muy raras:	pancreatitis*

Hemolinfático

Poco comunes:	equimosis, sangrado de mucosas*,hemorragia gastrointestinal*
Raras:	tiempo de sangría prolongado*, trombocitopenia*
Muy raras:	discrasias sanguínea*(agranulocitosis*, anemia aplástica, neutropenia* y pancitopenia*)

Metabólicas/Nutricionales

Comunes:	elevación del colesterol sérico (especialmente con la administración prolongada y posiblemente con dosis más altas), pérdida de peso
Poco comunes:	anormalidades en las pruebas de la función hepática*, hiponatremia*, aumento de peso
Raras:	hepatitis*,síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética*
Muy raras:	prolactina aumentada*

Musculoesquelético

Muy raras:	rabdomiólisis*

Nervioso

Muy comunes:	cefalea*
Comunes:	trastornos del sueño, disminución de la libido, mareos,xerostomía, aumento del tono muscular, insomnio, nerviosismo, parestesia, sedación, temblores, confusión*, despersonalización*
Poco comunes:	apatía, alucinaciones, mioclonía, agitación*, alteración del equilibrio y la coordinación*
Raras:	acatisia/inquietud psicomotora*, convulsiones, reacción maníaca, síndrome neuroléptico maligno*, síndrome serotonérgico*
Muy raras:	delirio*,reacciones extrapiramidales (incluyendo distonía y discinesia)*, discinesia tardía*

Respiratorio

Comunes:	bostezos
Poco comunes:	disnea*
Muy raras	eosinofilia pulmonar*

Dermatológicas

Comunes:	sudoración(incluyendo sudores nocturnos*)
Poco comunes:	exantema, alopecia*
Muy raras:	eritema multiforme*,síndrome de Stevens-Johnson*,prurito*, urticaria*
Frecuencia desconocida:	Necrólisis epidérmica tóxica*

Sentidos

Comunes:	trastornos de la acomodación visual, midriasis, trastornos visuales
Poco comunes:	alteración del gusto,tinnitus
Muy raras:	glaucoma de ángulo cerrado*

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 94 MESA DE ENT

Aparato urogenital

Comunes	eyaculación/orgasmo anormal (hombres), anorgasmia, disfunción eréctil, trastornos urinarios (principalmente dificultad en la micción),trastornos menstruales asociados conaumento de sangrado o aumento de sangrado irregular* (por ej. menorragia, metrorragia*), aumento de polaquiuria*
Poco comunes:	orgasmo anormal (mujeres), retención urinaria
Raros:	Incontinencia urinaria*

*Reacción adversa identificada durante el uso post-aprobación.
Se han informado los siguientes síntomas asociados con la suspensión abrupta del tratamiento o reducción abrupta de la dosis:hipomanía, ansiedad, agitación, nerviosismo, confusión, insomnio u otros trastornos del sueño, fatiga, somnolencia, parestesia, mareos, convulsiones,vértigo, cefalea, síntomas gripales, tinnitus, alteración del equilibrio y la coordinación, temblor, sudoración, xerostomía, anorexia, diarrea, náuseas y vómitos. En los estudios precomercialización, la mayoría deestas reacciones fueron leves y se resolvieron sin tratamiento.

SOBREDOSIS
Durante los estudios post-lanzamiento, se informaron casos de sobredosis con venlafaxina, principalmente en combinación con alcohol y/u otras drogas.Los eventos más comúnmente informados relacionados con sobredosis fueron taquicardia, cambios en el nivel de consciencia (que osciló desde somnolencia hasta coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Otros eventos registrados incluyeron variaciones electrocardiográficas (por ejemplo, prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación de QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo y muerte.
Los estudios retrospectivos publicados informan que la sobredosis de venlafaxina puede estar asociada con un mayor riesgo de consecuencias fatales en comparación con el observado con los antidepresivos ISRS, pero inferior al registrado con los antidepresivos tricíclicos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes tratados con venlafaxina presentan mayor cantidad de factores de riesgo de suicidio que los pacientes tratados con ISRS. No se ha dilucidado hasta que punto el hallazgo de un mayor riesgo de consecuencias fatales puede ser atribuido a la toxicidad de la venlafaxina en la sobredosis en comparación con algunas características de los pacientes tratados con venlafaxina. La venlafaxina debe recetarse en la dosis más baja posible de acuerdo con el buen manejo del paciente, a los efectos de reducir el riesgo de sobredosis.

Tratamiento recomendado
Se recomienda tratamiento sintomático, medidas generales de apoyo y monitoreo del ritmo cardíaco y signos vitales.
Si existe riesgo de aspiración, no se recomienda la inducción de emesis.
Podrá indicarse lavado gástrico si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos.
La administración de carbón activado también puede reducir la absorción de la droga. No es probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión resulten de utilidad.
No se conocen antídotos específicos para la sobredosis por venlafaxina.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO
Conservar a temperatura ambiente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. MESA DE ENT FOLIO 95

PRESENTACIONES

Efexor XR 37,5 mg: Envase con 7 cápsulas de liberación prolongada.
Efexor XR75mg: Envase con 14, 28 cápsulas de liberación prolongada.
Efexor XR 150 mg: Envase con 14, 28 cápsulas de liberación prolongada.

Especialidad MedicinalAutorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.514
Directora Técnica:Sandra B. Maza- Farmacéutica.

Elaboradopor: WyethMedica Ireland, Little Connell Newbridge, Co., Kildare, Irlanda.
Importado y acondicionado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión:.../.../...
LPD:24/mar/2014
Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000.

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL