



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-37626584-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2018-37626584-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO SAIC solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SUNVEX LP / VENLAFAXINA (como clorhidrato) Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON MICROGRANULOS DE ACCIÓN PROLONGADA / VENLAFAXINA (como clorhidrato) 37,5 mg; 75 mg y 150 mg; aprobada por Certificado N° 54387.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO SAIC propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SUNVEX LP / VENLAFAXINA (como clorhidrato) Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON MICROGRANULOS DE ACCIÓN PROLONGADA / VENLAFAXINA (como clorhidrato) 37,5 mg; 75 mg y 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-24393352-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-24393134-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54387, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-37626584-APN-DGA#ANMAT

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
CONSULTE A SU MÉDICO**

SUNVEX LP

VENLAFAXINA 37,5 mg, 75 mg y 150 mg

Cápsulas con microgránulos de acción prolongada

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

(Psicotrópico Lista IV)

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **SUNVEX LP** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Fórmulas

SUNVEX LP - VENLAFAXINA 37,5 mg

Cada cápsula con microgránulos de acción prolongada contiene: Venlafaxina (como clorhidrato) 37,5 mg. Excipientes: Metacrilato de amonio copolímero tipo B, Metacrilato de amonio copolímero tipo A, Ácido esteárico, Polietilenglicol, Dióxido de titanio, Talco, Sacarosa.

SUNVEX LP - VENLAFAXINA 75 mg

Cada cápsula con microgránulos de acción prolongada contiene: Venlafaxina (como clorhidrato) 75 mg. Excipientes: Metacrilato de amonio copolímero tipo B, Metacrilato de amonio copolímero tipo A, Ácido esteárico, Polietilenglicol, Dióxido de titanio, Talco, Sacarosa.

SUNVEX LP - VENLAFAXINA 150 mg

Cada cápsula con microgránulos de acción prolongada contiene: Venlafaxina (como clorhidrato) 150 mg. Excipientes: Metacrilato de amonio copolímero tipo B, Metacrilato de amonio copolímero tipo A, Ácido esteárico, Polietilenglicol, Dióxido de titanio, Talco, Sacarosa.

¿Qué es SUNVEX LP y para qué se usa?

SUNVEX LP es un antidepresivo que se utiliza para tratar la depresión y otros estados de ánimo tales como los trastornos de ansiedad y trastorno de pánico.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO MAT. PROE 12.437
APODERADO

SUNVEX LP está indicado en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (DSM IV). También está indicado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (DSM IV) y en el tratamiento del trastorno de ansiedad social (también conocido como fobia social) (DSM IV) y en el trastorno de pánico.

Antes de usar SUNVEX LP

No use SUNVEX LP si

Si es alérgico (hipersensible) a la venlafaxina o a cualquiera de los demás componentes de la fórmula de SUNVEX LP

Si está tomando o ha tomado en cualquier momento en los últimos 14 días, cualquier medicamento de los conocidos como "inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) irreversible" empleados para tratar la depresión o la enfermedad de Parkinson. Además, debe esperar al menos 7 días una vez que deje de tomar SUNVEX LP antes de tomar cualquier IMAO irreversible.

Tenga especial cuidado con SUNVEX LP

- Si utiliza otros medicamentos que tomados de manera concomitante con SUNVEX LP podrían aumentar el riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico.
- Si tiene problemas oculares, tales como ciertos tipos de glaucoma (aumento de la presión en el ojo).
- Si tiene antecedentes de tensión arterial alta, problemas cardíacos o antecedentes de convulsiones
- Si tiene tendencia a desarrollar hematomas o tendencia a sangrar fácilmente (antecedentes de trastornos hemorrágicos), o si está usando otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.
- Si alguien de su familia ha tenido manía o trastorno bipolar (sentirse sobreexcitado o eufórico).

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

El tratamiento con venlafaxina se puede asociar con un aumento sostenido de la presión arterial en algunos pacientes. Por lo tanto, se recomienda efectuar un control periódico de la presión arterial durante el tratamiento **SUNVEX LP**.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT
DR. GUSTAVO ROSENBLAT SANFARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

Toma simultánea de otros medicamentos

El efecto del tratamiento con SUNVEX LP puede verse alterado si se toma junto con ciertos medicamentos. Su médico decidirá si Ud. puede tomar SUNVEX LP junto con otros medicamentos.

No comience ni deje de tomar cualquier medicamento, incluyendo los que se venden sin receta, remedios naturales o a base de hierbas, antes de comprobarlo con su médico o farmacéutico.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO: ver sección "Antes de tomar SUNVEX LP").

Los siguientes medicamentos también pueden interactuar con venlafaxina y deben usarse con precaución. Es especialmente importante mencionar a su médico si está tomando medicamentos que contienen: • Ketoconazol (un medicamento antifúngico). • Haloperidol o risperidona (para tratar estados psiquiátricos). • Metoprolol (un betabloqueante para tratar la tensión arterial elevada y problemas cardíacos).

¿Cómo usar SUNVEX LP?

SUNVEX LP se debe tomar con agua; no mastique ni triture las cápsulas.

Posología recomendada: la dosis necesaria es variable para cada paciente, por lo que su médico le indicará la dosis a tomar. Tome SUNVEX LP aproximadamente a la misma hora cada día, ya sea por la mañana o por la tarde. Si tiene problemas hepáticos o renales, hable con su médico ya que puede ser necesario que su dosis de venlafaxina deba ser ajustada.

No deje de tomar SUNVEX LP sin consultar a su médico.

Uso en embarazo y lactancia

Si está embarazada o dando de mamar comunique a su médico antes de iniciar tratamiento.

Uso en niños y adolescentes

SUNVEX LP no debe usarse para niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en ancianos

No es necesario el ajuste de dosis.

LABORATORIOS CASABCO S.A.L.C.
IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos y uso de máquinas

Durante el tratamiento con venlafaxina puede que se sienta somnoliento o mareado. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que Ud. sepa cómo le afecta el tratamiento.

Toma conjunta de SUNVEX LP con alimentos y bebidas

Los alimentos no afectan la absorción de la venlafaxina. Como con muchos medicamentos, no se recomienda la combinación con alcohol.

Uso apropiado del medicamento SUNVEX LP

Si se olvidó de tomar SUNVEX LP

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. No obstante, si es casi la hora de la dosis siguiente, omita la dosis olvidada. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

A tener en cuenta mientras toma SUNVEX LP

Efectos indeseables (adversos)

Al igual que todos los medicamentos, SUNVEX LP puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Las reacciones adversas que ocasionaron la interrupción del tratamiento con venlafaxina en cápsulas de liberación prolongada con mayor frecuencia fueron: cefalea, astenia, vasodilatación, sudoración, náuseas, anorexia, sequedad bucal, somnolencia, vértigo, nerviosismo, insomnio, visión anormal, pensamiento anormal y temblor.

Los eventos adversos observados con mayor frecuencia en los pacientes con trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de ansiedad social (fobia social) tratados con venlafaxina en cápsulas de liberación prolongada fueron: astenia, cefalea, sudoración, náuseas, constipación, anorexia, vértigo, somnolencia, insomnio, sequedad bucal, nerviosismo, trastornos de la eyaculación e impotencia.

Comuníquese inmediatamente con su médico si tiene alguno de estos síntomas, o si los efectos adversos que sufre son graves, o si aprecia otro efecto adverso no mencionado.

¿Cómo conservar SUNVEX LP?

- Temperatura ambiente, desde 15 hasta 30 °C, proteger de la humedad.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

Presentación

Envases con 7,10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 90, 500 y 1000 cápsulas con microgránulos de acción prolongada, siendo los dos últimos para Uso hospitalario exclusivo.

Si Ud. toma dosis mayores de SUNVEX LP de las que debiera

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas”.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar

la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a

ANMAT responde 0800-333-1234”

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y
DESARROLLO SOCIAL DE LA NACION.

Certificado N° 54.387

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT 12.437
APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-37626584 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.06 22:03:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.06 22:02:28 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

SUNVEX LP

VENLAFAXINA 37,5 mg, 75 mg y 150 mg

Cápsulas con microgránulos de acción prolongada

**Venta Bajo Receta Archivada
(PSICOTRÓPICO Lista IV)**

Industria Argentina

Fórmulas

SUNVEX LP ,37,5 mg

Cada cápsula con microgránulos de acción prolongada contiene:

Venlafaxina (como clorhidrato) 37,5 mg. Excipientes: Talco 2,4 mg, Dióxido de titanio 2,4 mg, Polietilenglicol 3,0 mg, Acido esteárico 3,0 mg, Copolímero tipo B de metacrilato de amonio 18,2 mg, Copolímero tipo A de metacrilato de amonio 7,3 mg, Sacarosa c.s.p. 129 mg.

SUNVEX LP ,75 mg

Cada cápsula con microgránulos de acción prolongada contiene:

Venlafaxina (como clorhidrato) 75,0 mg. Excipientes: Talco 4,8 mg, Dióxido de titanio 4,8 mg, Polietilenglicol 6,0 mg, Acido esteárico 6,0 mg, Copolímero tipo B de metacrilato de amonio 36,4 mg, Copolímero tipo A de metacrilato de amonio 14,6 mg, Sacarosa c.s.p. 258 mg.

SUNVEX LP ,150 mg

Cada cápsula con microgránulos de acción prolongada contiene:

Venlafaxina (como clorhidrato) 150,0 mg. Excipientes: Talco 9,6 mg, Dióxido de titanio 9,6 mg, Polietilenglicol 12 mg, Acido esteárico 12 mg, Copolímero tipo B de metacrilato de amonio 72,8 mg, Copolímero tipo A de metacrilato de amonio 29,2 mg, Sacarosa c.s.p. 516 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo.

Código ATC: N06AX16

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT

INDICACIONES

- Trastorno depresivo mayor

Las cápsulas de liberación prolongada **SUNVEX LP** (clorhidrato de venlafaxina) están indicadas para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (MDD).

- Trastorno de ansiedad generalizada

SUNVEX LP está indicado para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (GAD).

- Trastorno de ansiedad social

SUNVEX LP está indicado para el tratamiento del trastorno de ansiedad social (SAD), también conocido como fobia social.

- Trastorno de pánico

SUNVEX LP está indicado para el tratamiento del trastorno de pánico (DP), con o sin agorafobia.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El mecanismo de la acción antidepresiva de venlafaxina en los seres humanos estaría vinculado con la potenciación de la actividad de los neurotransmisores en el sistema nervioso central. Venlafaxina y su metabolito activo, la O-desmetilvenlafaxina (ODV), son inhibidores potentes de la recaptación de serotonina y noradrenalina e inhibidores débiles de la recaptación de dopamina. No tienen una afinidad significativa "in Vitro" por los receptores muscarínicos, histaminérgicos, o 1-adrenérgicos. Los efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares observados con otras drogas psicotrópicas estarían relacionados con la actividad farmacológica de dichas drogas sobre estos receptores. Venlafaxina y la ODV no tienen actividad inhibitoria sobre la monoamino oxidasa.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Venlafaxina se absorbe rápidamente y es sometida a un importante metabolismo de primer paso hepático. Los alimentos no afectan su biodisponibilidad. El estado estable de venlafaxina y ODV se alcanza dentro de los 3 días del tratamiento con dosis orales múltiples.

Cuando se administra venlafaxina en cápsulas de liberación prolongada las concentraciones plasmáticas son ligeramente menores y presentan menor fluctuación que cuando se administra igual dosis diaria en comprimidos de liberación inmediata. Aunque las cápsulas de liberación prolongada proveen una absorción más lenta, la misma es de magnitud similar a la de los comprimidos de liberación inmediata, de lo que resulta una exposición similar a venlafaxina. La vida media de eliminación de

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

venlafaxina es de 5 ± 2 horas y la de ODV es de 11 ± 2 horas. Venlafaxina y la ODV se ligan a las proteínas plasmáticas en menos del 30%; en consecuencia, son poco probables las interacciones con otras drogas relacionadas con la unión proteica.

Tanto venlafaxina como su metabolito activo presentan una cinética lineal y no mostraron cambios en el clearance plasmático, en la vida media de eliminación, ni en el volumen de distribución después de la administración de dosis múltiples.

Venlafaxina se metaboliza fundamentalmente en el hígado. La ODV es el principal metabolito activo y su formación es catalizada por la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. Existen otros metabolitos con actividad insignificante.

Venlafaxina y sus metabolitos se excretan fundamentalmente a través de los riñones. Cerca del 90% de la dosis de venlafaxina se recupera en la orina dentro de las 48 horas, ya sea en forma inalterada (5%), como ODV no conjugada (25-30%), ODV conjugada (25-30%), o bien reducida a otros metabolitos menores (25-30%).

La edad y el sexo no afectan significativamente la farmacocinética de venlafaxina, por lo cual no es generalmente necesario efectuar ajustes posológicos relacionados con la edad y el sexo.

En los pacientes con insuficiencia hepática se ha observado una reducción del clearance plasmático de venlafaxina y de la ODV y una prolongación de la vida media de eliminación. En estos pacientes es necesario el ajuste posológico.

En pacientes con insuficiencia renal se ha observado una reducción del clearance de venlafaxina y un aumento de la vida media de la misma y del metabolito activo. Existe gran variabilidad interindividual. En estos pacientes es necesario el ajuste posológico.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

SUNVEX LP debe administrarse en una sola dosis con alimentos, ya sea por la mañana o por la noche aproximadamente a la misma hora cada día. Cada cápsula debe tragarse entera con líquido y no dividirse, triturarse, masticarse o colocarse en agua, o puede administrarse abriendo la cápsula con cuidado y rociando todo el contenido en una cucharada de compota de manzana. Esta mezcla de fármaco/alimento se debe tragar inmediatamente sin masticar y se debe acompañar con un vaso de agua para asegurar la completa ingestión de los pellets (esferoides).

Trastorno depresivo mayor

Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial recomendada para **SUNVEX LP** es de 75 mg por día, administrada en una sola dosis. Para algunos pacientes, puede ser conveniente comenzar con 37,5 mg por día durante 4 a 7 días para permitir que los nuevos pacientes se adapten a la medicación antes de aumentar a 75 mg por día. Los

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg por día pueden beneficiarse de los aumentos de dosis hasta un máximo de 225 mg por día. Los aumentos de dosis deben realizarse en incrementos de hasta 75 mg por día, según sea necesario, y a intervalos de no menos de 4 días, ya que los niveles plasmáticos de venlafaxina en estado estable y sus principales metabolitos se alcanzan en la mayoría de los pacientes en el día 4. En los estudios clínicos que establecieron la eficacia, se permitió una titulación al alza a intervalos de 2 semanas o más.

Cabe señalar que, si bien la dosis máxima recomendada para pacientes ambulatorios moderadamente deprimidos también es de 225 mg por día para **SUNVEX LP** (liberación inmediata), los pacientes hospitalizados con depresión más grave en un estudio del programa de desarrollo para ese producto respondieron a una dosis media de 350 mg por día (rango de 150 a 375 mg por día). Se desconoce si se necesitan o no dosis más altas de **SUNVEX LP** para pacientes con depresión más grave; sin embargo, la experiencia con dosis de **SUNVEX LP** superiores a 225 mg por día es muy limitada.

Trastorno de ansiedad generalizada

Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial recomendada para **SUNVEX LP** es de 75 mg por día, administrados en una sola dosis. Para algunos pacientes, puede ser conveniente comenzar con 37,5 mg por día durante 4 a 7 días para permitir que los nuevos pacientes se adapten a la medicación, antes de aumentar a 75 mg por día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg por día pueden beneficiarse de los aumentos de dosis hasta un máximo de 225 mg por día. Los aumentos de dosis deben ser en incrementos de hasta 75 mg por día, según sea necesario, y deben realizarse a intervalos de no menos de 4 días, ya que los niveles plasmáticos de venlafaxina en estado estable y sus principales metabolitos se alcanzan en la mayoría de los pacientes en el día 4.

Trastorno de ansiedad social (fobia social)

La dosis recomendada es de 75 mg por día, administrada en una sola dosis. No hubo evidencia de que dosis más altas hubieran conferido algún beneficio adicional.

Trastorno de pánico

La dosis inicial recomendada es de 37,5 mg por día de **SUNVEX LP** durante 7 días. Los pacientes que no responden a 75 mg por día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta un máximo de aproximadamente 225 mg por día. Los aumentos de dosis

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

deben realizarse en incrementos de hasta 75 mg por día, según sea necesario, y a intervalos de no menos de 7 días.

Cambio de pacientes que reciben comprimidos de SUNVEX LP

Los pacientes deprimidos que están siendo tratados actualmente con una dosis terapéutica de **SUNVEX LP** (liberación inmediata) pueden cambiarse a **SUNVEX LP** a la dosis equivalente más cercana (mg por día), por ejemplo, 37,5 mg de venlafaxina dos veces al día a 75 mg **SUNVEX LP** una vez al día. Sin embargo, pueden ser necesarios ajustes de dosis individuales.

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia hepática

La dosis diaria total debe reducirse en un 50% en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh = 5-6) a moderada (Child-Pugh = 7-9). En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh = 10-15) o cirrosis hepática, puede ser necesario reducir la dosis en un 50% o más.

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis diaria total debe reducirse en un 25% a 50% en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr = 60-89 mL/min) o moderada (CLcr = 30-59 mL/min). En pacientes sometidos a hemodiálisis o con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min), la dosis total diaria debe reducirse en un 50% o más. Debido a que hubo mucha variabilidad individual en el aclaramiento entre pacientes con insuficiencia renal, la individualización de la dosis podría ser la mejor opción en algunos pacientes [ver Uso en poblaciones específicas].

Tratamiento de mantenimiento

No hay evidencia disponible de estudios controlados que indiquen cuánto tiempo deben tratarse los pacientes con MDD, GAD, SAD o PD con **SUNVEX LP**.

En general, se acepta que los episodios agudos de MDD requieren varios meses o más de terapia farmacológica sostenida más allá de la respuesta al episodio agudo.

SUNVEX LP mantiene la respuesta en estudios clínicos hasta 52 semanas, a la misma dosis a la que respondieron los pacientes durante el tratamiento inicial. No se sabe si la dosis de **SUNVEX LP** necesaria para el tratamiento de mantenimiento es idéntica a la dosis necesaria para lograr una respuesta inicial. Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada para dicho tratamiento.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

En pacientes con GAD y SAD, la venlafaxina LP ha demostrado ser eficaz en estudios clínicos de 6 meses. La necesidad de continuar la medicación en pacientes con GAD y SAD que mejoran con el tratamiento con **SUNVEX LP** debe reevaluarse periódicamente.

En un estudio clínico para trastorno de pánico, los pacientes que continuaron con venlafaxina LP a la misma dosis a la que respondieron durante las 12 semanas iniciales del tratamiento experimentaron un tiempo estadística y significativamente más largo para la recaída que los pacientes aleatorizados con placebo. La necesidad de continuar con la medicación en pacientes con trastorno de pánico que mejoran con el tratamiento con **SUNVEX LP** debe reevaluarse periódicamente.

Discontinuación de SUNVEX LP

Siempre que sea posible, se recomienda una reducción gradual de la dosis, en lugar de un cese abrupto disminuyendo la dosis diaria en 75 mg a intervalos de una semana. Puede ser necesaria la individualización de la reducción.

Cambio de pacientes hacia o desde un inhibidor de la monoamina oxidasa (IMAO) destinado a tratar trastornos psiquiátricos

Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de un IMAO (destinado a tratar trastornos interpsiquiátricos) y el inicio del tratamiento con **SUNVEX LP**. Además, se deben permitir al menos 7 días después de suspender **SUNVEX LP** antes de comenzar un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos.

Uso de SUNVEX LP con otros IMAO como Linezolid o Azul de metileno intravenoso.

No se debe iniciar **SUNVEX LP** en un paciente que esté siendo tratado con linezolid o azul de metileno intravenoso, ya que existe un mayor riesgo de síndrome de serotonina. En un paciente que requiere tratamiento más urgente de una condición psiquiátrica, se deben considerar otras intervenciones, incluida la hospitalización.

En algunos casos, un paciente que ya está recibiendo tratamiento con **SUNVEX LP** puede requerir un tratamiento urgente con linezolid o azul de metileno intravenoso. Si no se dispone de alternativas aceptables al linezolid o al azul de metileno intravenoso y se juzga que los beneficios potenciales del linezolid o del azul de metileno intravenoso superan los riesgos del síndrome de serotonina en un paciente en particular, **SUNVEX LP** debe suspenderse de inmediato, y el linezolid o azul de metileno intravenoso puede ser administrado. Se deberá controlar al paciente respecto a los síntomas del síndrome de serotonina durante 7 días o hasta 24 horas después.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT PROF. 12.437

Página 7 de 168

de la última dosis de linezolid o azul de metileno intravenoso, lo que ocurra primero. La terapia con **SUNVEX LP** se puede reanudar 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno intravenoso.

El riesgo de administrar azul de metileno por vía no intravenosa (como comprimidos orales o por inyección local) o en dosis intravenosas muy inferiores a 1 mg/kg concomitantemente con **SUNVEX LP** no está claro.

No obstante, el médico debe ser consciente de la posibilidad de síntomas emergentes del síndrome de serotonina con dicho uso.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al fármaco o a alguno de los excipientes de la formulación. Administración concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) debido al aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico. También está contraindicado tomar venlafaxina dentro del período de 14 días desde la discontinuación de un IMAO o tomar un IMAO dentro de los 7 días de haber discontinuado venlafaxina. (Ver ADVERTENCIAS). Está contraindicado tomar venlafaxina en pacientes que están siendo tratados con IMAOs tales como linezolid o azul de metileno intravenoso.

ADVERTENCIAS

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) 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.
- 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 pediátricos tratados con antidepresivos ISRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el TDM 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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descritos 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 no han sido establecidas en pacientes menores de 18 años. Análisis combinados de fármacos antidepresivos (ISRSs y otros) a corto plazo, controlados con placebo, mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18-24 años) con TDM y otros trastornos psiquiátricos.

Los estudios a corto plazo no mostraron un incremento del riesgo de suicidalidad con antidepresivos, comparado con placebo en adultos mayores de 24 años; ha habido una reducción con antidepresivos comparado con placebo en adultos ≥ 65 años. No han ocurrido suicidios en ningún estudio clínico pediátrico. En estudios clínicos con adultos ha habido suicidios, pero el número no fue suficiente para alcanzar una conclusión sobre el efecto del fármaco en suicidio.

Se desconoce si el riesgo de suicidalidad se extiende al uso a largo plazo (varios meses). Sin embargo hay evidencia sustancial que en los estudios de mantenimiento con antidepresivos en TDM pueden demorar la recurrencia de la depresión. Todos los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos por alguna indicación deberían ser monitoreados estrechamente para observar empeoramiento clínico, suicidalidad y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante el inicio de la terapia o cambios de dosis (incremento o disminución).

Pacientes con trastorno bipolar

Un Trastorno Depresivo Mayor puede ser la manifestación inicial de un Trastorno Bipolar. Se cree generalmente (aunque no ha sido establecido en estudios controlados) que el tratamiento de este episodio con un antidepresivo sólo puede aumentar la probabilidad de aparición de episodio mixto/maníaco en pacientes en riesgo de trastorno bipolar.

Antes de comenzar el tratamiento con un antidepresivo, se deberá examinar atentamente a los pacientes con síntomas depresivos para determinar si están en riesgo de padecer Trastorno Bipolar; tal examinación debería incluir una historia

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAF PROF. 12.437
APODERADO

psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Síndrome serotoninérgico

El desarrollo de un potencial síndrome serotoninérgico con riesgo de vida puede ocurrir con ISRSs e IRNSs, incluyendo venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de drogas serotoninérgicas (incluyendo triptanes, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona y Hierba de San Juan) y con drogas que dañan el metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAOs, linezolid y azul de metileno intravenoso). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (agitación, alucinaciones, delirium, coma) inestabilidad autonómica (taquicardia, presión sanguínea lábil, mareos, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), anormalidades neuromusculares (temblor, rigidez, mioclonías, hiperreflexia, incoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea). Los pacientes deberían ser monitoreados por si ocurre un síndrome serotoninérgico.

Está contraindicado el uso concomitante de venlafaxina con IMAOs para el tratamiento de trastornos psiquiátricos. No se debe comenzar tratamiento con venlafaxina en los pacientes que están siendo tratados con IMAOs como linezolid o azul de metileno intravenoso. Todos los reportes con azul de metileno fueron referidos a la vía de administración intravenoso y en un rango de dosis de 1 a 8 mg/kg. No hubo reportes en la que la vía de administración era diferente o a dosis menores. Si fuera necesario comenzar un tratamiento con linezolid o azul de metileno intravenoso, venlafaxina debe ser discontinuada antes de iniciar el tratamiento (Ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS). Si el tratamiento concomitante de venlafaxina con otras drogas serotoninérgicas, incluyendo tripanes, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, triptófano o Hierba de San Juan está clínicamente justificado, se requiere una observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los incrementos de dosis, por potencial incremento de síndrome serotoninérgico (Ver PRECAUCIONES, Interacciones medicamentosas). El uso concomitante de venlafaxina con agentes serotoninérgicos debe ser discontinuado inmediatamente si ocurre alguno de los eventos descritos arriba, y debería iniciarse un tratamiento sintomático de soporte.

Hipertensión arterial

El tratamiento con venlafaxina puede asociarse con un aumento sostenido de la presión arterial. En un estudio comparativo de las tres dosis fijas de venlafaxina (75, 225 y 375 mg/día) y placebo, se observó un aumento promedio en la presión arterial diastólica supina de 7,2 mm Hg en el grupo que recibió 375 mg/día a la 6ª semana y

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

cambios no sustanciales con 75 y 225 mg/día y una disminución promedio de 2,2 mm Hg en el grupo placebo. Del análisis de los pacientes con hipertensión arterial (definida como una presión arterial diastólica supina ≥ 90 mm Hg y ≥ 10 mm Hg por encima de los valores basales en tres controles consecutivos durante el tratamiento) surgió un aumento dosis-dependiente en la incidencia de la hipertensión arterial con venlafaxina. La incidencia fue del 3, 5, 7 y 13% con dosis <100 mg/día, entre 101-200 mg/día, entre 201-300 mg/día y >300 mg/día, respectivamente. Al analizar los pacientes con hipertensión sostenida y los 19 pacientes con venlafaxina que interrumpieron el tratamiento por hipertensión (menos del 1% del grupo tratado con venlafaxina) se evidenció que la mayoría de los aumentos de la presión arterial fueron moderados (10-15 mm Hg en la presión sanguínea diastólica supina). Sin embargo, aumentos sostenidos de esta magnitud podrían tener consecuencias adversas. Por ende, se recomienda que los pacientes que reciben venlafaxina sean controlados regularmente. En los pacientes que presentan un aumento sostenido de la presión arterial mientras reciben venlafaxina, debe considerarse la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Los pacientes que tienen hipertensión arterial preexistente deben ser controlados antes de comenzar el tratamiento con venlafaxina.

Midriasis y glaucoma de ángulo agudo

Ha sido reportado midriasis en asociación con el uso de venlafaxina, por lo tanto, aquellos pacientes con presión ocular elevada o riesgo de glaucoma agudo de ángulo cerrado deberán ser monitoreados.

PRECAUCIONES

Generales

Discontinuación del tratamiento con venlafaxina: se ha reportado la aparición de algunos síntomas con la discontinuación abrupta o la reducción de la dosis de venlafaxina. Los síntomas reportados incluyen agitación, anorexia, ansiedad, confusión, fallas en la coordinación y el equilibrio, diarrea, mareos, sequedad de boca, humor disfórico, fasciculación, síntomas similar gripales, fatiga, cefalea, hipomanía, insomnio, náuseas, nerviosismo, pesadillas, disturbios sensoriales (incluyendo sensaciones tipo shock eléctrico), somnolencia, sudoración, temblor, vértigo y vómitos. Durante la comercialización de venlafaxina, otros IRNSs e ISRSs se han reportado eventos adversos debido a discontinuación brusca incluyendo: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, disturbios sensoriales (por ejemplo, parestesias tales como sensaciones de descarga eléctrica), ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. Aunque estos eventos son generalmente autolimitados, ha habido informes de

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

síntomas de discontinuación graves. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar estos síntomas al interrumpir el tratamiento con venlafaxina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de la interrupción brusca. Ante la aparición de síntomas intolerables tras una disminución de dosis o la discontinuación del tratamiento, deberá considerarse el restablecimiento de la dosis prescrita con anterioridad. Posteriormente, el médico podrá continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual.

Ansiedad e insomnio: la ansiedad, el nerviosismo y el insomnio fueron informados comúnmente en los pacientes tratados con venlafaxina. Estos efectos llevaron a la interrupción del tratamiento en el 2%, 2% y 3% respectivamente, de los pacientes tratados con venlafaxina.

Cambios en el apetito y el peso: en los estudios en depresión, a corto plazo, doble ciego, controlados con placebo, se informó anorexia con mayor frecuencia en los pacientes tratados con venlafaxina (11%) que en aquellos tratados con placebo (2%). Una pérdida de peso dependiente de la dosis fue observada en los pacientes tratados con venlafaxina durante varias semanas. Sin embargo, la interrupción del tratamiento por pérdida de peso asociada a venlafaxina fue infrecuente. Venlafaxina, sólo o combinado con otros productos, no está indicado para el tratamiento de pérdida de peso.

Activación de la manía/Hipomanía: hipomanía o manía se presentaron en el 0,5% de los pacientes tratados con venlafaxina.

También se informó activación de la manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos afectivos mayores tratados con otros antidepresivos. Como con todos los antidepresivos, venlafaxina debe ser utilizado cautelosamente en los pacientes con antecedentes de manía.

Hiponatremia: con el uso de venlafaxina puede ocurrir hiponatremia. En algunos casos dicha hiponatremia ocurre como resultado del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Ha habido casos con sodio sérico menor a 110 mmol/L. Pacientes ancianos pueden tener mayor riesgo de desarrollar hiponatremia cuando están medicados con ISRSs e IRNSs. También tienen mayor riesgo los pacientes que toman diuréticos o quienes padezcan de depleción de volumen. Deberá discontinuarse el tratamiento con venlafaxina en los pacientes que tengan hiponatremia sintomática e instituirse tratamiento médico adecuado. Los signos y síntomas de la hiponatremia incluyen cefalea, dificultad en la concentración, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad, que pueden conducir a caídas. Los signos y síntomas asociados con los casos más severos y/o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

Convulsiones: se informaron convulsiones en el 0,26% de los pacientes tratados con venlafaxina. La mayoría de las convulsiones se presentaron en pacientes que recibieron dosis de 150 mg/día o menores. Venlafaxina debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y debe ser discontinuado si algún paciente presenta convulsiones.

Sangrado anormal: con el uso de los ISRSs y los IRNSs, incluyendo venlafaxina, ha habido reportes de sangrado anormal (que van de un rango desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias que amenacen la vida). Si bien la relación con el uso de venlafaxina no está clara, el deterioro de la agregación plaquetaria, puede ser el resultado de la depleción de serotonina de las plaquetas. El uso concomitante de aspirina, antiinflamatorios no esteroides, warfarina y otros anticoagulantes, puede aumentar el riesgo. Por lo tanto, los pacientes deben tener precaución al asociar dichos medicamentos.

Elevación del colesterol sérico: en estudios clínicos controlados con placebo, de al menos 3 meses de duración, fueron reportados incrementos clínicamente relevantes en el colesterol sérico en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y 0% de los pacientes tratados con placebo. La medición de los niveles de colesterol sérico debería ser considerada en el tratamiento a largo plazo.

Enfermedad pulmonar intersticial y neumonía eosinofílica: han sido raramente reportadas enfermedad pulmonar intersticial y neumonía eosinofílica asociadas con el uso de venlafaxina. La posibilidad de estos eventos adversos debe ser considerada en aquellos pacientes tratados con venlafaxina que presenten disnea progresiva, tos o molestias en el tórax. Dichos pacientes deberán someterse a una rápida evaluación y deberá considerarse la discontinuación del tratamiento con venlafaxina.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: la experiencia clínica con venlafaxina en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se aconseja precaución al administrar venlafaxina en pacientes con enfermedades o trastornos hemodinámicos o metabólicos. Venlafaxina no ha sido evaluada ni utilizada suficientemente en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad coronaria inestable. En los pacientes tratados con venlafaxina, la frecuencia cardíaca aumentó en alrededor de 4 latidos por minuto en relación a la basal.

En pacientes con deterioro de la función renal (índice de depuración plasmática de creatinina de 10 a 70 mL/min) o cirrosis hepática, la depuración de venlafaxina y su metabolito activo disminuyeron, prolongándose las vidas medias de eliminación de ambas sustancias, pudiendo ser necesario administrar una dosis menor. Venlafaxina,

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

al igual que todos los antidepresivos, debe ser usado con precaución en estos pacientes.

Capacidad de conducir vehículos en movimiento

Como sucede con todos los medicamentos con acción sobre el Sistema Nervioso Central, se recomienda administrarlo con precaución a pacientes que desarrollan actividades que requieren alerta mental, que conducen vehículos u operan maquinarias peligrosas, hasta comprobar la respuesta al medicamento.

Interacciones medicamentosas

Drogas que se ligan fuertemente a las proteínas plasmáticas: venlafaxina no se liga fuertemente a las proteínas plasmáticas; en consecuencia, la administración de venlafaxina a un paciente que recibe otras drogas con fuerte ligadura a las proteínas no debería ocasionar un aumento en las concentraciones libres de éstas.

Litio: los parámetros farmacocinéticos de uno y otro fármaco no son afectados por la administración conjunta de ambos.

Haloperidol: la administración de venlafaxina concomitantemente con haloperidol disminuyó aproximadamente en un 42% la depuración de este último, conjuntamente con un aumento del 70% de su área bajo la curva y del 88% en la concentración máxima. La vida media de eliminación del haloperidol no cambió.

Diazepam: venlafaxina no afecta la farmacocinética de diazepam ni la de su metabolito activo, desmetildiazepam, ni los efectos psicomotores y psicométricos inducidos por diazepam.

Cimetidina: el clearance oral de venlafaxina se redujo un 43%, y el área bajo la curva y la concentración máxima de la droga, se incrementó en un 60%. Sin embargo, la coadministración de cimetidina aparentemente no produjo efecto sobre la farmacocinética del ODV, el cual está presente en mayor cantidad en la circulación que la venlafaxina. Se espera que la actividad farmacológica en conjunto de venlafaxina y ODV incremente ligeramente, y no sea necesario un ajuste de dosis para la mayoría de los pacientes adultos. Sin embargo, los pacientes con hipertensión arterial preexistente, pacientes ancianos o pacientes con disfunción hepática, la interacción asociada con el uso concomitante de venlafaxina y cimetidina no se conoce y potencialmente podría ser más pronunciada, por lo tanto, tener precaución en estos pacientes.

Alcohol: una dosis simple de etanol (0,5 g/kg) no afectó la farmacocinética de venlafaxina u ODV cuando la venlafaxina fue administrada en dosis de 150 mg/día en sujetos sanos. Adicionalmente la administración de venlafaxina en un régimen estable

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROE 12.437

Página 14 de 168 APODERADO

no aumentó los efectos psicomotores y psicométricos, inducidos por el etanol en los mismos sujetos cuando no estuvieron recibiendo venlafaxina.

Drogas que inhiben la isoenzima del citocromo P450: inhibidores de la CYP2D6: No es necesaria la modificación de la dosis de venlafaxina cuando se administran concurrentemente.

Ketoconazol: un estudio farmacocinético con ketoconazol en metabolizadores rápidos y metabolizadores lentos del CYP2D6, dio como resultado una elevación en las concentraciones plasmáticas de venlafaxina y ODV, en muchos pacientes a los que se les administró ketoconazol.

Inhibidores de la CYP3A4: la administración conjunta con venlafaxina no determina riesgo significativo. Sin embargo, debe evaluarse cuidadosamente el uso concomitante de venlafaxina y cualquier otro agente capaz de inhibir significativamente estos sistemas. No ha sido estudiado el uso concomitante de venlafaxina con inhibidores potentes de la CYP2D6 y CYP3A4 en conjunto por lo que debería tenerse precaución al administrarse simultáneamente.

Drogas metabolizadas por las isoenzimas del citocromo P450. CYP2D6: estudios in vitro y clínicos de interacción de drogas indican que venlafaxina es un inhibidor relativamente débil del CYP2D6.

Imipramina: venlafaxina no afectó la farmacocinética de imipramina y 2-OH-imipramina, sin embargo, el área bajo la curva, las concentraciones máximas y mínimas de desipramina aumentaron 35% en presencia de venlafaxina. El área bajo la curva de la 2-OH-desipramina aumentó 2,5 y 4,5 veces con venlafaxina 37,5 y 75 mg, respectivamente, la significancia clínica de esta elevación es desconocida. Imipramina no afectó la farmacocinética de venlafaxina y ODV.

Metoprolol: la administración concomitante de venlafaxina con metoprolol incrementó en un 30-40% las concentraciones plasmáticas de este último sin alterar las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hidroximetoprolol. Metoprolol no alteró la farmacocinética de venlafaxina y ODV. En un estudio venlafaxina redujo el efecto de metoprolol en la reducción de la presión arterial. La relevancia clínica de este hallazgo en pacientes hipertensos es desconocida, por lo cual se debería tener precaución al coadministrarse ambas drogas.

Risperidona: la administración de venlafaxina resulta en un incremento del área bajo la curva de risperidona de un 32%. A pesar de ello, la coadministración de estos fármacos no modifica significativamente el perfil total de la actividad de la risperidona y de su metabolito 9-hidroxi-risperidona.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

CYP3A4: venlafaxina no inhibe in vitro el CYP3A4. Esto fue confirmado en estudios clínicos de interacción de drogas, en los cuales venlafaxina no inhibe el metabolismo de varios sustratos de la CYP3A4, incluyendo alprazolam, diazepam y terfenadina.

Indinavir: en estudios en voluntarios sanos la administración de venlafaxina disminuyó un 28% el área bajo la curva y un 36% la concentración máxima de indinavir. La administración de indinavir no afecta la farmacocinética de venlafaxina y de ODV. La significancia clínica de este encuentro es desconocida. Venlafaxina no inhibe in vitro la actividad de los CYP1A2, CYP2C9, y CYP2C19, por lo cual, no deben esperarse interacciones con fármacos metabolizados por estas isoenzimas.

Inhibidores de la monoaminoxidasa: deben transcurrir al menos 14 días entre la discontinuación de un IMAO y el inicio del tratamiento con venlafaxina. También deberán transcurrir 7 días entre la discontinuación de venlafaxina y el comienzo de un IMAO, debido al aumento del riesgo potencial de síndrome serotoninérgico. (Ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS).

Drogas activas sobre el SNC: el riesgo de utilizar venlafaxina en combinación con otras drogas activas sobre el SNC no ha sido evaluado sistemáticamente, excepto en las drogas descritas anteriormente. Consecuentemente, se recomienda precaución en caso de ser necesaria la administración concomitante de venlafaxina y dichas drogas.

Clozapina: ver Informes posteriores a la comercialización.

Warfarina: ver Informes posteriores a la comercialización.

Drogas serotoninérgicas: basados en el mecanismo de acción de venlafaxina y el potencial para causar síndrome serotoninérgico, se debe tener precaución cuando sea coadministrada con otras drogas que puedan afectar el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos, tales como, triptanes, ISRSs, otros IRNSs, linezolid, litio, tramadol o Hierba de San Juan y azul de metileno. Si el tratamiento concomitante de venlafaxina con estas drogas está clínicamente justificado, se requiere un cuidadoso seguimiento del paciente, particularmente, durante el inicio del tratamiento y los incrementos de dosis. (Ver ADVERTENCIAS, Síndrome serotoninérgico). No está recomendado el uso concomitante de venlafaxina con triptofanos.

Triptanes: ha habido reportes post-comercialización aislados de síndrome serotoninérgico con el uso de un ISRS y un triptán. Si el tratamiento concomitante de venlafaxina con un triptán está clínicamente justificado, se requiere un cuidadoso seguimiento del paciente, particularmente, durante el inicio del tratamiento y los incrementos de dosis. (Ver ADVERTENCIAS, Síndrome serotoninérgico).

Tratamiento electroconvulsivo: no se han establecido los probables beneficios que se obtendrían con la combinación de una terapéutica electroconvulsiva y venlafaxina.

Análisis de laboratorio: se han reportado en pacientes que tomaron venlafaxina, falsos positivos en análisis de selección de drogas urinarias por inmunoensayo para feniclidina y anfetaminas. Esto es debido a la falta de especificidad del test de selección. Pueden esperarse los resultados falsos positivos varios días después de la discontinuación de venlafaxina. Análisis confirmatorios como cromatografía gaseosa/espectrometría de masas deberían realizarse para distinguir la venlafaxina de la feniclidina y anfetamina.

Carcinogénesis

Se administró venlafaxina por sonda oral a ratones durante 18 meses en dosis de hasta 120 mg/kg diarios, la cual era 16 veces sobre una base de mg/kg y 1,7 veces sobre una base de mg/m² de la dosis máxima recomendada para humanos.

Asimismo, se administró venlafaxina a ratas por sonda oral durante 24 meses en dosis de hasta 120 mg/kg diarios.

En las ratas que recibieron la dosis de 120 mg/kg, las concentraciones plasmáticas de venlafaxina fueron 1 vez (ratas machos) y 6 veces (ratas hembras) las concentraciones plasmáticas de pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada para humanos. Los niveles plasmáticos del metabolito O-demetilado fueron menores en las ratas que en los pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada para humanos. Los tumores no aumentaron por el tratamiento con venlafaxina en ratones o ratas.

Mutagénesis

Venlafaxina y su principal metabolito, no fueron mutagénicos en la prueba de mutación reversa de Ames en bacterias Salmonella o en la prueba de mutaciones genéticas avanzadas de células de mamíferos en ovarios de hámster

chinos/HGPRT. Asimismo, venlafaxina no fue mutagénica en el ensayo in vitro de transformación celular en ratones BALB/c-3T3, la prueba de intercambio de cromátidas hermanas en células de ovario cultivadas de hámsters chinos, o en la prueba in vivo de aberraciones cromosómicas en la médula ósea en ratas. La ODV no fue mutagénica en la prueba in vitro de aberraciones cromosómicas celulares de ovarios de hámsters chinos, pero produjo una respuesta clastogénica en la prueba in vivo de aberraciones cromosómicas en la médula ósea de ratas.

Deterioro de la fertilidad

Los estudios sobre reproducción y fertilidad con venlafaxina en ratas no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad de machos o hembras con dosis orales hasta 2 veces la dosis máxima recomendada para humanos de 225 mg/día sobre la base a mg/m². Sin embargo, se observó una reducción de la fertilidad en ratas machos y

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT PROE 12.437
Página 17 de 168

hembras cuando se las trató con ODV, previo a y durante el apareamiento y gestación. Esto ocurrió a una exposición de ODV aproximadamente de 2 a 3 veces que la asociada con la dosis humana de venlafaxina de 225 mg/día.

Embarazo

Efectos teratogénicos: venlafaxina no produjo malformaciones en la descendencia de ratas o conejos a los que se les administró hasta 11 veces (ratas) ó 12 veces (conejos) la dosis máxima diaria recomendada para humanos sobre una base de mg/kg. Sin embargo, en las ratas se registró una disminución en el peso corporal de las crías, un aumento de las crías nacidas muertas y de la muerte de las crías durante los 5 primeros días de la lactancia, cuando la dosificación comenzó durante el embarazo y continuó hasta el destete. Se desconoce la causa de estas muertes. Estos efectos ocurrieron con 10 veces (mg/kg) la dosis máxima recomendada para humanos. La dosis que no presentó efectos sobre la mortalidad de la cría de ratas fue de 1,4 veces la dosis máxima diaria recomendada para humanos, sobre una base de mg/kg. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Dado que los estudios sobre la reproducción de animales no siempre predicen la respuesta en humanos, no se recomienda la utilización de venlafaxina durante el embarazo, a menos que el médico lo considere claramente necesario.

Efectos no teratogénicos. Los neonatos expuestos a venlafaxina, otros IRNSs (inhibidores de la recaptación de norepinefrina y serotonina), o ISRSs (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) durante el tercer trimestre, han tenido complicaciones que requirieron hospitalizaciones prolongadas, apoyo respiratorio y alimentación por sonda. Estas complicaciones pueden presentarse inmediatamente después del parto. Los hallazgos clínicos informados han incluido problemas respiratorios, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura, dificultad en la alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonia, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad y llanto constante.

Estas características son compatibles con un efecto tóxico directo de los IRNSs o de los ISRSs o posiblemente, un síndrome por suspensión del fármaco. Cabe notar que, en algunos casos, el cuadro clínico es compatible con el síndrome serotoninérgico. Al tratar a una mujer embarazada con venlafaxina durante el tercer trimestre, el médico deberá considerar detenidamente los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento.

Trabajo de parto y alumbramiento

Se desconoce el efecto de venlafaxina en el trabajo de parto y el alumbramiento.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT
DR. ALEJANDRO DANIEL VENTURELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

Lactancia

Se ha reportado que venlafaxina y ODV se excretan en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas serias durante el amamantamiento de niños al recibir venlafaxina, se deberá decidir por la suspensión de la lactancia o del medicamento, teniendo en cuenta la importancia del mismo para la madre.

Uso en pediatría

No han sido establecidas la seguridad ni la eficacia en individuos menores de 18 años.

Uso en geriatría

En los estudios preclínicos con venlafaxina en depresión, el 12% de los pacientes tenía 65 o más años de edad. No se manifestaron diferencias especiales en las respuestas entre los pacientes con 65 o más años de edad y en los más jóvenes. Sin embargo, no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

REACCIONES ADVERSAS

Efectos adversos comúnmente observados en ensayos clínicos controlados

Los efectos adversos más comúnmente observados asociados con el uso de venlafaxina (incidencia del 5% o mayor) y no observados con una incidencia equivalente entre los pacientes tratados con placebo fueron: astenia, aumento de la sudoración, náuseas, constipación, anorexia, vómitos, somnolencia, sequedad bucal, vértigo, nerviosismo, ansiedad, temblor y visión borrosa, eyaculación u orgasmos anormales e impotencia en los hombres. Las reacciones adversas serán clasificadas acorde a la Disposición 5904/96 de la ANMAT como frecuentes (>10%), ocasionales (1-10%) y raras (<1%), teniendo en cuenta la frecuencia del evento en el grupo activo vs. placebo.

Entre los pacientes tratados con venlafaxina a dosis entre 75 y 375 mg/día que participaron en ensayos a corto plazo (4 a 8 semanas), las frecuencias de efectos adversos manifestados en algún momento durante el tratamiento fueron:

Generales. *Ocasionales*: cefaleas, astenia, infecciones, escalofríos, dolor torácico, traumatismos.

Cardiovasculares. *Ocasionales*: vasodilatación, hipertensión, taquicardia, hipotensión postural.

Dermatológicos. *Ocasionales*: sudoración, prurito, rash.

Gastrointestinales. *Frecuentes*: náuseas. *Ocasionales*: constipación, anorexia, diarrea, vómitos, dispepsia, flatulencia.

Metabólicos. *Ocasionales*: pérdida de peso.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

Sistema Nervioso. *Frecuentes:* somnolencia, sequedad bucal, vértigo. *Ocasionales:* insomnio, nerviosismo, ansiedad, temblor, sueños anormales, hipertonia muscular, parestesias, disminución en la libido, agitación, confusión, pensamiento anormal, despersonalización, depresión, retención urinaria, sacudidas espasmódicas.

Respiratorios. *Ocasionales:* bostezos.

Órganos de los sentidos. *Ocasionales:* visión borrosa, disgeusia, tinnitus, midriasis.

Sistema Urogenital. *Frecuentes:* eyaculación u orgasmo anormal. *Ocasionales:* impotencia, urgencia miccional, deterioro miccional, trastornos orgásmicos.

Dependencia de la dosis para los eventos adversos

Se observó en algunos estudios clínicos, la relación de la dosis de venlafaxina (75, 225 y 375 mg/día) asociada con los siguientes eventos adversos más comunes: escalofríos, hipertensión, anorexia, náuseas, agitación, vértigo, somnolencia, temblor, bostezo, sudoración y anomalías en la eyaculación.

Adaptación a ciertos eventos adversos

Hubo evidencia de adaptación a algunos eventos adversos por encima de un período de seis semanas de terapia continua, como el vértigo y las náuseas, siendo menor en otros como la eyaculación anormal y la sequedad bucal.

Reacciones adversas asociadas con la interrupción del tratamiento

Los efectos adversos más comunes (>1%) asociados con la interrupción del tratamiento en los estudios clínicos y considerados como relacionados con la administración de la droga (ej: aquellos asociados con un abandono, a una frecuencia aproximadamente el doble o mayor para venlafaxina en comparación con placebo) incluyeron: somnolencia, insomnio, vértigo, nerviosismo, sequedad bucal, ansiedad, náuseas, eyaculación anormal, cefaleas, astenia y sudoración.

Cambios en los signos vitales

El tratamiento con venlafaxina (promediando los grupos que recibieron diferentes dosis en los ensayos clínicos) fue asociado con un aumento promedio de la frecuencia del pulso de aproximadamente 3 latidos por minuto, comparado con la ausencia de cambios con el placebo. Ello estuvo asociado, además, con un aumento medio de la presión arterial diastólica que varió entre 0,7 y 2,5 mm Hg, promediando todas las dosis, en comparación con una media de disminución que varió entre 0,9 y 3,8 mm Hg con el placebo. Sin embargo, existe una relación dosis dependiente en el aumento de la presión arterial.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI

CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

APODERADO

Cambios en los exámenes de laboratorio

De los parámetros de química sérica y hematológicos monitoreados durante los ensayos clínicos, se observó una diferencia estadísticamente significativa con el placebo sólo para el colesterol sérico. Los pacientes tratados con venlafaxina tuvieron aumentos promedio en relación a los valores basales de 3 mg/dL, cambio éste de significación clínica desconocida. Los pacientes tratados con venlafaxina por al menos 3 meses en estudios vs. placebo de 12 meses de extensión, el colesterol total aumentó 9,1 mg/dL comparada con una disminución de 7,1 mg/dL en los pacientes tratados con placebo. Este incremento fue dependiente de la duración del estudio y fue más importante con las dosis más altas. El incremento del colesterol sérico clínicamente relevante fue registrado en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y 0% de los pacientes tratados con placebo.

Cambios en el ECG

En estudios clínicos controlados con placebo, la única diferencia estadísticamente significativa fue un incremento en la frecuencia cardíaca promedio de 4 latidos por minuto, en relación con la basal entre los pacientes tratados con venlafaxina.

En estudios a dosis flexible con venlafaxina en rangos de 200 a 375 mg/día, y dosis promedio mayores de 300 mg/día, el cambio promedio de la frecuencia cardíaca fue de 8,5 latidos por minuto, comparado con 1,7 latidos por minuto para placebo.

Otros eventos observados durante la evaluación previa a la comercialización de venlafaxina

Un evento es frecuente cuando aparece al menos en 1/100 pacientes; es ocasional cuando ocurre en 1/100 a 1/1000

pacientes; y es raro cuando se presenta en menos de 1/1000.

Generales. *Frecuentes*: lesiones accidentales, dolor torácico subesternal, dolor de cuello. *Ocasionales*: edema facial, lesiones intencionales, malestar, moniliasis, rigidez de cuello, dolor pélvico, fotosensibilidad, intento de suicidio, síndrome de abstinencia. *Raros*: apendicitis, bacteriemia, carcinoma, celulitis.

Cardiovasculares. *Frecuentes*: migraña. *Ocasionales*: angina de pecho, arritmia, extrasístoles, hipotensión, trastorno vascular periférico (fundamentalmente pies y/o manos frías), síncope, tromboflebitis. *Raros*: aneurisma aórtico, arteritis, bloqueo atrioventricular de primer grado, bigeminia, bradicardia, bloqueos de las ramas del haz, fragilidad capilar, trastorno de la válvula mitral y trastornos circulatorios, isquemia cerebral, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardíaco, hemorragia mucocutánea, infarto de miocardio, palidez.

Digestivos. *Frecuentes*: eructos. *Ocasionales*: bruxismo, colitis, disfagia, edema de lengua, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, úlcera gastrointestinal, gingivitis, glositis,

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

Página 21 de 168 APODERADO

hemorragia rectal, hemorroides, melena, moniliasis oral, estomatitis, úlcera bucal. *Raros:* queilitis, colecistitis, colelitiasis, duodenitis, espasmos esofágicos, hematemesis, hemorragia gastrointestinal, hepatitis, ileítis, ictericia, obstrucción intestinal, parotitis, periodontitis, proctitis, incremento de la salivación, deposiciones blandas, decoloración de la lengua, hemorragia de encías.

Sistema endócrino: *Raros:* bocio, hipertiroidismo, hipotiroidismo, nódulo en la tiroides, tiroiditis.

Sistema hemático y linfático. *Frecuentes:* equimosis. *Ocasionales:* anemia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, trombocitemia, trombocito-penia. *Raros:* basofilia, aumento del tiempo de hemorragia, cianosis, eosinofilia, linfocitosis, mieloma múltiple, púrpura.

Metabólicos y nutricionales. *Frecuentes:* edema, aumento del peso. *Ocasionales:* aumento de la fosfatasa alcalina, deshidratación, hipercolesteremia, hiperglucemia, hiperlipemia, hipokalemia, aumento de la TGO (AST), aumento de la TGP (ALT), sed. *Raros:* intolerancia al alcohol, bilirrubinemia, aumento de la uremia, aumento de la creatinina, diabetes mellitus, glucosuria, gota, cicatrización anormal, hemocromatosis, hipercalcinuria, hiperkalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipocolesteremia, hipoglucemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoproteinemia, uremia.

Sistema musculoesquelético. *Ocasionales:* artritis, artrosis, dolor óseo, bursitis, calambres en las piernas, miastenia, tenosinovitis, osteofitos. *Raros:* fracturas patológicas, miopatías, osteoporosis, osteoesclerosis, fascitis plantar, artritis reumatoidea, rotura de tendones.

Sistema nervioso. *Frecuentes:* trismus, vértigo. *Ocasionales:* acatisia, apatía, ataxia, parestesias periorales, estimulación del SNC, inestabilidad emocional, euforia, alucinaciones, hostilidad, hiperestesias, hiperquinesias, hipotonía, incoordinación, incremento de la libido, reacción maníaca, mioclonías, neuralgia, neuropatía, psicosis, convulsiones, anormalidad en el habla, estupor. *Raros:* aquinesia, abuso de alcohol, afasia, bradiquinesia, síndrome bucoglosal, accidente cerebrovascular, pérdida del conocimiento, delirios, demencia, distonía, parálisis facial, sensación de borrachera, aumento de la energía, marcha anormal, Síndrome de Guillain-Barre, hiperclorhidia, hipoquinesia, dificultad en el control de los impulsos, neuritis, nistagmus, reacción paranoide, parestias, depresión psicótica, disminución de los reflejos, aumento de los reflejos, ideación suicida, tortícolis.

Aparato respiratorio. *Frecuentes:* bronquitis, disnea. *Ocasionales:* asma, congestión del pecho, epistaxis, hiperventilación, laringismo, laringitis, neumonía,

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

alteración de la voz. *Raros*: atelectasia, hemoptisis, hipoventilación, hipoxia, edema de laringe, pleuresía, embolia pulmonar, apnea del sueño.

Piel y anexos. *Ocasionales*: acné, alopecia, uñas quebradizas, dermatitis por contacto, piel seca, eczema, hipertrofia cutánea, rash máculopapular, psoriasis, urticaria. *Raros*: eritema nudoso, dermatitis exfoliativa, dermatitis liquenoide, decoloración del cabello, decoloración cutánea, furunculosis, hirsutismo, leucodermia, rash petequeal, rash pustular, rash vesiculobuloso, seborrea, atrofia cutánea, estrías.

Sentidos especiales. *Frecuentes*: acomodación anormal, visión anormal. *Ocasionales*: cataratas, conjuntivitis, lesión corneal, diplopía, sequedad de ojos, dolor en los ojos, hiperacusia, otitis media, parosmia, fotofobia, pérdida del gusto, defecto en el campo visual. *Raros*: blefaritis, cromatopsia, edema conjuntival, sordera, exoftalmía, glaucoma, hemorragia retinal, hemorragia subconjuntival, queratitis, laberintitis, miosis, papiledema, disminución del reflejo pupilar, otitis externa, escleritis, uveítis.

Aparato urogenital. *Frecuentes*: metrorragia*, trastornos prostáticos (prostatitis y agrandamiento de la próstata) *, vaginitis*. *Ocasionales*: albuminuria, amenorrea*, cistitis, disuria, hematuria, leucorrea*, menorragia*, nocturia, dolor de vejiga, dolor mamario, poliuria, piuria, incontinencia urinaria, urgencia miccional, hemorragia vaginal*. *Raros*: abortos*, anuria, balanitis*, supuración mamaria, agrandamiento mamario, endometriosis*, mamas fibroquísticas, cristaluria cálcica, cervicitis*, quistes ováricos*, erecciones prolongadas*, ginecomastia (masculina)*, hipomenorrea*, cálculos renales, dolor renal, anormalidad de la función renal, lactancia femenina*, mastitis, menopausia*, oliguria, orquitis*, pielonefritis, salpingitis*, urolitiasis, hemorragias uterinas*, espasmos uterinos*, sequedad vaginal*.

* Basado en el número de hombres y mujeres según sea oportuno.

Informes posteriores a la comercialización

Han habido informes voluntarios de otros eventos adversos asociados con el uso de venlafaxina, y que podrían no tener una relación causal con el uso de la misma, estos incluyen: agranulocitosis, anafilaxia, angioedema, anemia aplásica, catatonia, anormalidades congénitas, deterioro de la coordinación, aumento de la creatinfosfoquinasa, tromboflebitis profundas, delirio, anormalidades en el electrocardiograma tales como prolongación del intervalo QT; arritmias cardíacas incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístole ventricular, e informes raros de fibrilación ventricular y taquicardia ventricular, incluyendo torsade de pointes, necrosis epidérmica/síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, glaucoma de ángulo estrecho, síntomas extrapiramidales (incluyendo disquinesias y disquinesia tardía), hemorragias (incluyendo hemorragia ocular y gastrointestinal), eventos hepáticos (incluyendo aumento de la GGT, anormalidades en las pruebas no

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI

CO-DIRECTOR TÉCNICO MAT PROF 12.437

Página 23 de 168

específicas del funcionamiento hepático; daño hepático, necrosis o insuficiencia hepática; e hígado graso), movimientos involuntarios, incremento de la LDH, eventos similares al síndrome neuroléptico maligno, neutropenia, sudor nocturno, pancreatitis, pancitopenia, pánico, aumento de la prolactina, enfermedad pulmonar intersticial, insuficiencia renal, rabdomiólisis, sensaciones eléctricas similares al shock o tinnitus (en algunos casos, como consecuencia de la suspensión de venlafaxina o de la disminución de la dosis) y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (generalmente en los ancianos). Se registraron informes de niveles elevados de clozapina que fueron asociados temporalmente con eventos adversos, incluyendo convulsiones, tras la adición de venlafaxina. Se registraron informes de aumentos del tiempo de protrombina, del tiempo parcial de tromboplastina o INR (Ratio Internacional Normalizado), cuando se administró venlafaxina a pacientes que estaban recibiendo un tratamiento con warfarina.

DEPENDENCIA FÍSICA Y PSICOLÓGICA

Estudios in vitro revelaron que venlafaxina no tiene virtualmente ninguna afinidad con los opiáceos, las benzodiazepinas, la fenciclidina (PCP) o con los receptores del ácido aspártico N-metil-D (NMDA). Se estableció que venlafaxina no ejerce ninguna actividad estimulante significativa del SNC en roedores. En estudios sobre discriminación de la droga en primates, venlafaxina no presentó una responsabilidad de abuso estimulante o depresivo importante. Han sido reportados efectos de discontinuación por pacientes que recibieron venlafaxina. Dado que venlafaxina no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos, respecto de su potencial de abuso, no se registró ninguna indicación de conducta de búsqueda del fármaco. Sin embargo, no es posible predecir sobre la base de la experiencia previa a la comercialización, el alcance con el cual un fármaco activo del SNC podría ser mal utilizado, desviado y/o abusado una vez comercializado el medicamento. En consecuencia, los médicos deberán evaluar cuidadosamente a los pacientes respecto de su historia de abuso de fármacos, y realizar un seguimiento minucioso de aquellos pacientes, observando en ellos los signos de mal uso o abuso de venlafaxina (por ej., desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis, conducta de búsqueda del fármaco).

SOBREDOSIFICACIÓN

En los casos de sobredosis informados la ingestión de venlafaxina estuvo predominantemente asociada con otras drogas y/o alcohol. Se han informado los siguientes signos y síntomas: cambios en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del QRS), taquicardia sinusal y

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12437

APOTECARIO
Página 24 de 168

ventricular, bradicardia, hipotensión, alteración del nivel de conciencia (variando de somnolencia a coma), vértigo, convulsiones y muerte.

En el tratamiento de la sobredosis, deberá considerarse la posibilidad de que el paciente haya ingerido más de una droga.

El tratamiento consistirá en las medidas generales empleadas normalmente en el tratamiento de la sobredosis con cualquier antidepresivo. Se deberá asegurar la permeabilidad de las vías respiratorias, la oxigenación y la ventilación del paciente. Se recomienda controlar el ritmo cardíaco y los signos vitales y llevar a cabo las medidas sintomáticas y de soporte general. No se recomienda la inducción del vómito. Se considerará la realización de lavado gástrico, con la protección apropiada de la vía respiratoria, y la administración de carbón activado. Debido al amplio volumen de distribución de venlafaxina es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguineotransfusión resulten de utilidad. No se conocen antídotos específicos de venlafaxina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIÓN

Envases con 7,10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 90, 500 y 1000 cápsulas con microgránulos de acción prolongada, siendo los dos últimos para Uso hospitalario exclusivo.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. Proteger de la humedad.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico -.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACION.

Certificado N ° 54.387

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-52278017-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-37626584 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.06 22:05:03 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.06 22:05:05 -03:00