



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 4649

BUENOS AIRES, 19 AGO 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009138-10-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. Y F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MEZINE XR / VENLAFAXINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA 37,5mg – 75mg – 150mg – 225mg, aprobada por Certificado N° 49.695.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y las Disposiciones Nros.: 5904/96 y 3855/98.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 157 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 4649

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MEZINE XR / VENLAFAXINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA 37,5mg – 75mg – 150mg – 225mg, aprobada por Certificado N° 49.695 y Disposición N° 3136/01, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. Y. F., cuyos textos constan de fojas 2 a 29, 30 a 57 y 58 a 85.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3136/01 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 29, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.695 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4 6 4 9

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009138-10-8

DISPOSICION N°

4 6 4 9

js

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4649** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.695 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. Y F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MEZINE XR / VENLAFAXINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA 37,5mg – 75mg – 150mg – 225mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3136/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001258-00-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7015/07.-	Prospectos de fs. 2 a 29, 30 a 57 y 58 a 85, corresponde desglosar de fs. 2 a 29.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. Y F., Titular del Certificado de Autorización N° 49.695 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... de **19 AGO 2010** 2010

Expediente N° 1-0047-0000-009138-10-8

DISPOSICIÓN N°

4649

D. CARLOS CHIALE
 INTERVENTOR
 A.N.M.A.T.

4649

2



PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

MEZINE XR

VENLAFAXINA 37,5 mg; 75 mg; 150 mg; 225 mg

Comprimidos de liberación controlada

Venta bajo receta archivada Lista IV

FÓRMULAS

Cada comprimido de liberación controlada de **MEZINE XR 37,5 mg** contiene:

Venlafaxina (equivalente a 42,43 mg de venlafaxina clorhidrato) 37,5 mg.

Excipientes: Manitol 5 mg, povidona 6,22 mg, polietilenglicol 4000 5,22 mg, celulosa microcristalina 99,41mg, anhídrido silícico 0,90 mg, estearato de magnesio 1,60 mg, éster de celulosa 14,24 mg, opadry 8 mg .

Cada comprimido de liberación controlada de **MEZINE XR 75 mg** contiene:

Venlafaxina (equivalente a 84,86 mg de venlafaxina clorhidrato) 75,0 mg.

Excipientes: Manitol 10 mg, povidona 7 mg, polietilenglicol 4000 5,93 mg, celulosa microcristalina 70,34 mg, anhídrido silícico 1 mg, estearato de magnesio 1,80 mg, éster de celulosa 17,08 mg , opadry 9 mg.

Cada comprimido de liberación controlada de **MEZINE XR 150 mg** contiene:

Venlafaxina (equivalente a 169,72 mg de venlafaxina clorhidrato) 150,0 mg.

Excipientes: Manitol 20 mg, povidona 14 mg, polietilenglicol 4000 11,03 mg, celulosa microcristalina 140,68 mg, anhídrido silícico 2 mg, estearato de magnesio 3,6 mg, éster de celulosa 18,98 mg, opadry 20 mg.

Cada comprimido de liberación controlada de **MEZINE XR 225 mg** contiene:

Venlafaxina (equivalente a 254,58 mg de venlafaxina clorhidrato) 225,0 mg

Excipientes: Manitol 30 mg, povidona 21 mg, celulosa microcristalina 211,02 mg, polietilenglicol 16,35 mg, dióxido de silicio coloidal 3 mg, estearato de magnesio 5,4 mg, acetato de celulosa 25,65 mg, opadry 17 mg.

MEZINE XR está fabricado con el Sistema SOL (Sistema Osmótico de Liberación). El SOL está constituido por un núcleo sólido, recubierto por una membrana semipermeable (permeable sólo al agua e impermeable a los iones del medio) y un orificio realizado por iluminación con un rayo láser. Cuando el sistema entra en contacto con el agua a nivel del tracto gastrointestinal, ésta ingresa al núcleo permeando a través de la membrana. Debido a la fuerza osmótica que se genera en el interior del comprimido, se libera su contenido a través del orificio perforado dejando libre el principio activo. La tasa de liberación es constante y el SOL demostró ser independiente del pH y la motilidad gastrointestinal respecto a la disponibilidad del principio activo.

**PHOENIX****ACCION TERAPÉUTICA**

Antidepresivo.

INDICACIONES

Trastorno Depresivo Mayor (TDM) (según DSM IV).

Trastorno de ansiedad generalizada. (TAG)

Trastorno de Ansiedad Social (Fobia Social)

Ataque de Pánico

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

La eficacia de la venlafaxina en el TDM se demostró en ensayos a corto y largo plazo.

Un episodio depresivo mayor (DSM-IV) implica un estado de ánimo depresivo o pérdida del interés o placer prominente o relativamente persistente en casi todas las actividades (casi todos los días, por al menos 2 semanas), y representa un cambio del funcionamiento previo. Incluye la presencia de al menos cinco de los siguientes nueve síntomas durante el mismo periodo de dos semanas: estado de ánimo depresivo, marcada disminución de interés o placer en las actividades habituales, cambio significativo en el peso y/o apetito, insomnio o hipersomnias, agitación o retardo psicomotriz, aumento de la fatiga, sentimiento de culpa o desvalorización, pensamiento enlentecido o trastorno de la concentración, intento de suicidio o ideación suicida.

Trastorno de Ansiedad SocialLos comprimidos de **MEZINE XR** están indicados para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social (TAS), también conocido como Fobia Social y definido en el DSM-IV.

El Trastorno de Ansiedad Social (DSM-IV) se caracteriza por un miedo marcado y persistente a una o más situaciones o actuaciones sociales en las cuales la persona se expone a gente que no le es familiar o al posible escrutinio de los otros. La exposición a la situación temida casi invariablemente provoca ansiedad, que puede alcanzar la intensidad de un ataque de pánico. Las situaciones temidas se evitan o se resisten con una ansiedad intensa o con sufrimiento. La evasión, la ansiedad anticipada o el sufrimiento en la(s) situación(es) temida(s) interfieren significativamente con la rutina normal, la ocupación o la función académica, o con las actividades o relaciones sociales de la persona, y puede existir un marcado sufrimiento sobre tener fobias. Los grados menores de la ansiedad escénica o timidez, generalmente no requieren de tratamiento psicofarmacológico.

Se estableció la eficacia de la venlafaxina de liberación controlada en el tratamiento de TAS en los ensayos a corto plazo en TAS.



PHOENIX

Trastorno de Ansiedad Generalizada

Mezine XR se encuentra indicado para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) definido en el DSM-IV. La ansiedad o tensión asociada con el stress cotidiano generalmente no requiere tratamiento con ansiolíticos.

La eficacia de venlafaxina en el tratamiento del TAG fue establecido en estudios controlados con placebo en adultos con dicho diagnóstico según el DSM-IV tratados ambulatoriamente durante 8 semanas y 6 meses.

El Trastorno de Ansiedad Generalizada se caracteriza por ansiedad excesiva y preocupación que persiste durante al menos 6 meses y que resulta difícil de controlar por el paciente. Debe asociarse con al menos 3 de los siguientes 6 síntomas: falta de descanso, sensación de fatiga fácilmente, dificultad para concentrarse o mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular y alteraciones del sueño.

Si bien la eficacia de venlafaxina de liberación controlada ha sido demostrada en estudios clínicos de 6 meses de duración en pacientes con TAG, los médicos que deciden indicarla por períodos más prolongados deberían reevaluar la eficacia a largo plazo en cada paciente individualmente.

Trastorno de Pánico

Mezine XR está indicado para el tratamiento del Trastorno de Pánico, con o sin agorafobia, definido en el DSM-IV. El Trastorno de Pánico se caracteriza por la aparición de ataques de pánico inesperados, es decir un período discreto de intenso miedo y sensación de incomodidad, en el que cuatro (o más) de los siguientes síntomas se desarrollan abruptamente y alcanzan un pico máximo dentro de los 10 minutos: 1) Palpitaciones, sacudidas del corazón o elevación de la frecuencia cardíaca; 2) Sudoración; 3) Temblores o sacudidas; 4) Sensación de ahogo o falta de aliento; 5) Sensación de atragantarse; 6) Opresión o malestar torácico; 7) Náuseas o molestias abdominales; 8) Inestabilidad, mareo o desmayo; 9) Desrealización (sensación de irrealidad) o despersonalización (estar separado de uno mismo); 10) Miedo a perder el control; 11) Miedo a morir; 12) Parestesias (Sensación de entumecimiento u hormigueo); 13) Escalofríos o sofocaciones.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Se cree que el mecanismo de acción antidepresiva de venlafaxina en humanos está asociado con su potenciación de la actividad neurotransmisora en el SNC. Estudios preclínicos han mostrado que venlafaxina y su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina (ODV), son potentes inhibidores de la reabsorción neuronal de serotonina y norepinefrina y débiles inhibidores de la reabsorción de dopamina. Venlafaxina y ODV no tienen afinidad significativa por los receptores muscarínicos, histaminérgicos o Alfa 1 adrenérgicos in vitro. Se hipotetiza que la actividad farmacológica en estos receptores está asociada con los diversos efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares



PHOENIX

observados con otras drogas psicotrópicas. Venlafaxina y ODV no poseen actividad inhibitora de la monoamino oxidasa (MAO).

FARMACOCINÉTICA

Las concentraciones de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina (ODV) en estado estacionario en plasma se alcanzan dentro de los 3 días de terapia oral de dosis múltiple. La venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina exhibieron una cinética lineal por encima del rango de dosis de 75 a 450 mg/día. La vida media de eliminación para venlafaxina y ODV luego de la administración de comprimidos de venlafaxina de liberación controlada de 75 mg, con alimentos, fue $10,7 \pm 3,2$ horas y $12,5 \pm 3,0$ horas respectivamente. Venlafaxina y ODV se unen mínimamente en concentraciones terapéuticas a las proteínas plasmáticas (27% y 30%, respectivamente).

Venlafaxina se absorbe bien y es extensamente metabolizado en el hígado. O-desmetilvenlafaxina (ODV) es el único metabolito activo principal. Sobre la base de estudios de equilibrio de masa, por lo menos el 92 % de una única dosis de venlafaxina es absorbido.

La biodisponibilidad absoluta de venlafaxina se encuentra alrededor del 45%. La administración de comprimidos de venlafaxina de liberación controlada de 75 mg, con alimentos, dio como resultado en promedio valores de $C_{máx}$ de venlafaxina de $26,9 \pm 13,4$ ng/ml y ABC (Área Bajo la Curva) de $1536,3 \pm 496,8$ ng.h/ml. El $T_{máx}$ fue de $6,3 \pm 2,3$ horas. El promedio de la $C_{máx}$, ABC y $T_{máx}$ de ODV luego de la administración de comprimidos de Venlafaxina de liberación controlada de 75 mg, con alimentos, fue $97,9 \pm 29,4$ ng/ml, $2926,0 \pm 746,1$ ng.h/ml y $11,6 \pm 2,9$ horas, respectivamente.

La administración de cápsulas de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada (150 mg cada 24 horas) resultó generalmente en una reducción de la $C_{máx}$ (150 ng/ml para venlafaxina y 260 ng/ml para ODV) y retardo de $T_{máx}$ (5,5 horas para venlafaxina y 9 horas para ODV) en tanto que para comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata las $C_{máx}$ para dosis de 75 mg cada 12 horas fueron de 225 ng/ml para venlafaxina y 290 ng/ml para ODV; los $T_{máx}$ fueron de 2 horas para venlafaxina y 3 horas para ODV. Cuando se administró una dosis diaria igual de venlafaxina, ya sea como comprimido de liberación inmediata o controlada, la exposición de venlafaxina y ODV fue similar para los dos tratamientos. Los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada podrían, por lo tanto, proporcionar un ritmo más lento de absorción, pero el mismo alcance de absorción comparado con el comprimido de liberación inmediata.

Los alimentos no afectaron los parámetros farmacocinéticos ABC, $C_{máx}$ y $T_{máx}$ de venlafaxina o su metabolito activo ODV, luego de la administración de comprimidos de venlafaxina de liberación controlada. El tiempo de administración (AM vs. PM) no afectó la farmacocinética de venlafaxina y ODV.

Luego de su absorción, venlafaxina sufre un metabolismo extenso presistémico en el hígado, primariamente a ODV pero también a N-desmetilvenlafaxina, N.O-

45 49



PHOENIX

didesmetilvenlafaxina y otros metabolitos menores. Los estudios in vitro indican que esa formación de ODV se cataliza por el CYP2D6; esto se confirmó en un estudio clínico que mostró que los pacientes con bajos niveles de CYP2D6 ("metabolizadores lentos"), habían aumentado los niveles de venlafaxina y reducido los niveles de ODV en comparación con la población con CYP2D6 normal ("metabolizadores rápidos"). Sin embargo, no se espera que las diferencias entre los metabolizadores lentos y rápidos de CYP2D6, sean clínicamente importantes porque la suma de la venlafaxina y ODV es similar en los dos grupos, y venlafaxina y ODV son aproximadamente equiactivas y equipotentes farmacológicamente.

Aproximadamente 87% de una dosis de venlafaxina se recupera en la orina dentro de las 48 horas como venlafaxina intacta (5%), ODV no conjugado (29%), ODV conjugado (26%), y otros metabolitos inactivos menores (27%). La eliminación renal de venlafaxina y sus metabolitos es, por lo tanto, la primera ruta de excreción.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada se deben administrar en una única dosis con alimentos a la mañana o en la noche, aproximadamente en el mismo horario cada día. Cada comprimido debe tragarse completo con líquido y no se debe dividir, romper o masticar ni poner en agua.

Tratamiento de inicio

Trastorno Depresivo Mayor

Para la mayoría de los pacientes, la dosis recomendada de **Mezine XR** para iniciar el tratamiento es de 75 mg/día, administrada en una dosis única. En los ensayos clínicos que establecieron la eficacia de los comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada en pacientes ambulatorios con depresión moderada, la dosis inicial de venlafaxina fue de 75 mg/día. Para algunos pacientes, puede ser aconsejable comenzar con 37,5 mg/día por 4 a 7 días, para permitir a los pacientes nuevos ajustarse a la medicación antes de aumentar la dosis a 75 mg/día. Mientras la relación entre la dosis y la respuesta antidepresiva para las cápsulas de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada no se investigó adecuadamente, los pacientes que no respondieron a la dosis inicial de 75 mg/día, pueden beneficiarse de un aumento de la dosis hasta un máximo de aproximadamente 225 mg/día. Los aumentos de la dosis deben ser de hasta 75 mg/día, según se necesite, y deben realizarse con intervalos de no menos de 4 días, dado que en la mayoría de los pacientes los niveles plasmáticos de la venlafaxina y de sus principales metabolitos en estado estacionario se logran a los 4 días. En los ensayos clínicos para establecer la eficacia, la titulación ascendente de la dosis se permitió en intervalos de 2 semanas o más, el promedio de las dosis fue de alrededor de 140 a 180 mg/día.

Se debe notar que mientras la dosis máxima recomendada para los pacientes ambulatorios con depresión moderada es también de 225 mg/día para los comprimidos


SAUL AIZEN
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO
DNI 4.160.289



PHOENIX

de clorhidrato de venlafaxina de liberación inmediata, los pacientes internados con una depresión mayor en un estudio del programa de desarrollo para ese producto, respondieron a una dosis media de 350 mg/día (rango de 150 a 375 mg/día). Se desconoce si se necesitan o no dosis más elevadas de los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada para pacientes con depresión más grave, sin embargo, es muy limitada la experiencia con los comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada de dosis más elevadas que 225 mg/día.

Trastornos de ansiedad generalizada

La dosis inicial recomendada es de 75 mg una vez al día. En algunos pacientes puede ser recomendable iniciar el tratamiento con una dosis de 37,5 mg por día, durante 4 a 7 días, antes de incrementar la dosis a 75 mg por día.

La relación dosis-respuesta en los trastornos por ansiedad generalizada no se ha establecido claramente en estudios de dosis-fija, algunos pacientes no responden a una dosis inicial de 75 mg/día y pueden obtener mayor beneficio con dosis aumentadas hasta un máximo de 225 mg/día.

Cuando se incrementa la dosis, los aumentos no deberán superar los 75 mg/día y serán realizados a intervalos no menores de 4 días.

Trastorno de Ansiedad Social (Fobia Social)

La dosis recomendada es de 75 mg/día, administrada en una dosis única. No existe evidencia de que dosis más elevadas ofrezcan un beneficio adicional.

Trastorno de Pánico

Se recomienda una dosis inicial de 37,5mg/día durante 7 días, luego una dosis de 75mg/día aumentando la dosis de a 75mg en forma semanal hasta lograr una dosis máxima de 225mg/día. Si bien no se ha demostrado una relación dosis-respuesta para la eficacia en pacientes con Trastorno de Pánico en estudios de dosis fijas, ciertos pacientes que no responden a 75mg/día pueden beneficiarse con aumentos de la dosis hasta un máximo de 225mg/día.

Tratamiento de mantenimiento

No existe evidencia disponible de ensayos controlados que indique por cuánto tiempo los pacientes con trastorno depresivo mayor deben tratarse con comprimidos de venlafaxina de liberación controlada.

Generalmente, se estipula que los episodios graves de trastorno depresivo mayor necesitan meses o más tiempo de terapia farmacológica sostenida, más allá del episodio agudo. Los pacientes deben reevaluarse periódicamente para determinar si necesitan un tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para el mismo.



PHOENIX

Poblaciones especiales

Tratamiento de las mujeres embarazadas durante el tercer trimestre

Los neonatos expuestos a los comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada u otros ISRN o ISRS, en la última parte del tercer trimestre de embarazo desarrollaron complicaciones que requirieron de hospitalización prolongada, respiración mecánica, y alimentación por sonda. Cuando se trata una mujer embarazada, el médico debe considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con comprimidos de venlafaxina de liberación controlada. El médico debe considerar cuidadosamente la reducción del tratamiento con comprimidos de venlafaxina de liberación controlada en el tercer trimestre de embarazo.

Dosificación en Pacientes con insuficiencia hepática

Dada la disminución de la depuración y el aumento en la eliminación de la vida media tanto para la venlafaxina como para ODV observada en los pacientes con cirrosis hepática e insuficiencia hepática leve y moderada en comparación con los sujetos normales, se recomienda que la dosis total diaria se reduzca en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Debido a que existió mucha variabilidad interindividual en la depuración entre los pacientes con cirrosis, puede ser necesario reducir la dosis aún en más de un 50%, y puede ser conveniente la individualización de la dosificación en algunos pacientes.

Dosificación en Pacientes con insuficiencia renal

Dada la disminución de la depuración para venlafaxina y el aumento en la eliminación de la vida media tanto para venlafaxina como para ODV que se observa en los pacientes con insuficiencia renal (TFG=10 a 70 mL/min) en comparación con los sujetos normales, se recomienda que la dosis total diaria se reduzca entre un 25% a un 50%.

En los pacientes que reciben hemodiálisis, se recomienda que la dosis total diaria se reduzca en un 50%. Debido a que existió mucha variabilidad interindividual en la depuración entre los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la individualización de la dosificación en algunos pacientes.

Dosificación en Pacientes ancianos

No se recomienda ningún ajuste de dosis en los pacientes ancianos en base sólo a la edad. Sin embargo, como con cualquier otra droga para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor o el Trastorno de Ansiedad Social, se debe tener precaución en el tratamiento de los ancianos. Cuando se individualiza la dosis, se debe tener un cuidado adicional al aumentarla.



PHOENIX

Discontinuación de los Comprimidos de venlafaxina de liberación controlada

Se informaron los síntomas asociados con la discontinuación de los comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada, otros IRNS, e ISRS. Se debe monitorear a los pacientes para detectar esos síntomas cuando se discontinúa el tratamiento. Se recomienda una discontinuación gradual de la dosis en lugar de una discontinuación abrupta, si es posible. En caso de que ocurran síntomas intolerables después de una disminución de la dosis o de la discontinuación del tratamiento, se puede considerar reanudar la dosis prescrita con anterioridad. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis pero a un ritmo más gradual.

Cambio para los pacientes que reciben comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación inmediata

Los pacientes depresivos que reciben actualmente una dosis terapéutica de comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiarse al tratamiento con comprimidos de venlafaxina de liberación controlada en la dosis equivalente más cercana (mg/día), por ejemplo, 37,5mg de venlafaxina dos veces al día a comprimidos de venlafaxina de liberación controlada de 75mg una vez al día. Sin embargo, pueden necesitarse ajustes de dosis individuales.

Cambio para los pacientes a o de Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)

Se debe esperar al menos 14 días entre la discontinuación de un IMAO y el inicio de la terapia con los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada. Además, se debe esperar al menos 7 días después de finalizar los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada, antes de comenzar el tratamiento con un IMAO

Nota: el comprimido de **MEZINE XR** no se disuelve en el aparato digestivo, sino que libera progresivamente su contenido que es el medicamento, sin cambiar su aspecto exterior. Por esta razón, el paciente puede ver la cubierta externa en su materia fecal, con un aspecto similar al comprimido. Esto no significa que el medicamento no se ha absorbido o está inactivo; se trata, simplemente, de la cubierta externa que se elimina sin modificaciones.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes. Insuficiencia hepática o renal grave. Uso concomitante con IMAO.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

En estudios a corto plazo se observó que los antidepresivos incrementan el riesgo de ideas y comportamiento suicidas en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros desórdenes psiquiátricos. Cuando se considere el uso



PHOENIX

de MEZINE XR (venlafaxina HCl) o algún otro antidepresivo en niños y adolescentes se deberá evaluar el riesgo/beneficio de su indicación. Aquellos pacientes que hubieran comenzado con el tratamiento deberán ser observados periódicamente desde el punto de vista clínico, ante ideas suicidas o cambios inusuales en el comportamiento. Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación a la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes. MEZINE XR no ha sido aprobado para su uso en pacientes pediátricos.

En el análisis de un grupo de estudios de corta duración (4 a 16 semanas) controlados con placebo, en los que se utilizaron 9 antidepresivos diferentes (ISRSs y otros) en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo compulsivo u otros trastornos psiquiátricos (un total de 24 estudios que incluyeron 4.400 pacientes); ha demostrado riesgo elevado de aparición de efectos adversos, entre ellos ideación o comportamiento suicida durante los primeros meses de tratamiento con antidepresivos. El riesgo promedio de tales eventos fue del 4% en pacientes que recibieron antidepresivos, mientras que en los que recibieron placebo sólo un 2%. Durante dichos estudios no ocurrieron suicidios.

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), adultos y pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de una ideación y comportamiento suicida (tendencia al suicidio) o cambios inusuales en el comportamiento, tomen o no medicación antidepresiva, y este riesgo puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa. El suicidio se conoce como un riesgo de la depresión y otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos en sí mismos son los indicadores más potentes de suicidio. Sin embargo, existe, desde hace tiempo, una preocupación relacionada con que los antidepresivos pueden tener un rol en la inducción del empeoramiento de la depresión y la aparición de la tendencia al suicidio en ciertos pacientes durante las primeras fases del tratamiento. Los análisis combinados de los ensayos a corto plazo, controlados con placebo, con drogas antidepresivas (ISRS y otros) mostraron que estas drogas aumentan el riesgo del pensamiento y comportamiento suicida (tendencia al suicidio) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de entre 18 a 24 años) con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de la tendencia al suicidio con los antidepresivos al compararlos con placebo en adultos mayores de 24 años; existió una reducción de antidepresivos comparado con placebo en adultos de 65 años y mayores.



PHOENIX

Todos los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con antidepresivos para cualquier indicación deben monitorearse apropiadamente y ser observados minuciosamente por empeoramiento clínico, tendencia al suicidio, y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los meses iniciales de la terapia farmacológica, o en cualquier momento del cambio de dosis, tanto para los aumentos como para las disminuciones.

Se informaron los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (imposibilidad de quedarse quieto), hipomanía, y manía en pacientes adultos y pediátricos que recibían tratamiento con antidepresivos para el Trastorno Depresivo Mayor así como también para otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas. Aunque no se estableció una relación entre la aparición de tales síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que esos síntomas puedan ser precursores de la aparición de la tendencia al suicidio.

Se debe considerar el cambio en el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuación de la medicación en los pacientes en los que la depresión empeora persistentemente, o en quienes experimentan una tendencia al suicidio o síntomas que pudieran ser precursores del empeoramiento de la depresión o de la tendencia al suicidio, especialmente si estos síntomas son graves o de aparición repentina, o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Si se decide discontinuar el tratamiento, se debe realizar a través del escalonamiento de la medicación, tan rápidamente como sea posible, pero con el reconocimiento de que la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas.

Los familiares y cuidadores de los pacientes tratados con antidepresivos para el Trastorno Depresivo Mayor u otras indicaciones psiquiátricas o no psiquiátricas, deben estar alertas sobre la necesidad de monitorear a los pacientes en caso de aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales de comportamiento, y otros síntomas descritos anteriormente, ya que el monitoreo debe incluir una observación diaria por parte de los familiares y cuidadores. Las prescripciones para los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada deben realizarse por la cantidad menor de comprimidos disponible para un buen manejo del paciente y para reducir el riesgo de sobredosis.

Potencial interacción con inhibidores de monoamino oxidasa

Se han informado reacciones adversas, algunas de las cuales son graves, en pacientes que recientemente discontinuaron el tratamiento con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) y comenzaron con venlafaxina, o quienes recientemente discontinuaron la terapia de venlafaxina antes de iniciar el



PHOENIX

tratamiento con un IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonus, diaforesis, náuseas, vómitos, rubor, mareo, hipertermia con características parecidas al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones, y muerte. También se informaron reacciones graves y algunas veces fatales, en los pacientes que recibieron antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a venlafaxina en combinación con un IMAO. Para un inhibidor de la recaptación de la serotonina, estas reacciones incluyeron hipertermia, rigidez, mioclonus, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, y cambios del estado mental que incluyen agitación extrema que progresó a delirio y coma. Algunos casos se presentaron con características parecidas al síndrome neuroléptico maligno. Se informaron hipertermia y convulsiones graves, algunas veces fatales, en asociación con el uso combinado de antidepresivos tricíclicos e IMAO. Estas reacciones se informaron también en pacientes que habían discontinuado recientemente estas drogas y habían comenzado el tratamiento con un IMAO. Los efectos del uso combinado de venlafaxina e IMAO no se evaluaron ni en humanos ni en animales. Por lo tanto, debido a que la venlafaxina es un inhibidor de la norepinefrina y de los recaptadores de la serotonina, se recomienda que los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada (clorhidrato de venlafaxina) no se utilicen en combinación con un IMAO, o dentro de al menos 14 días de discontinuado el tratamiento con un IMAO. Al basarse en la vida media de la venlafaxina, se debe dejar un periodo de al menos 7 días después de haber finalizado la venlafaxina antes de comenzar con un IMAO.

Síndrome serotoninérgico

El desarrollo del síndrome serotoninérgico con riesgo de vida puede ocurrir potencialmente con el tratamiento con comprimidos de venlafaxina de liberación controlada, particularmente con el uso concomitante de drogas serotoninérgicas (incluyendo ISRS, ISRN, y triptanos) así como con drogas que deterioren el metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAO). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental (por ejemplo: agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo: taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo: hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo: náusea, vómitos, diarrea). El uso concomitante de los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada con IMAO para tratar la depresión está contraindicado.

Si está clínicamente garantizado el tratamiento concomitante de los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada con un ISRS, un ISRN o un agonista receptor de la 5-hidroxitriptamina (triptano), se aconseja una observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y el aumento de dosis.



PHOENIX

No se recomienda el uso concomitante de los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada con los precursores de la serotonina (como los suplementos del triptofano).

Hipertensión sostenida

El tratamiento con comprimidos de venlafaxina de liberación controlada se asocia con la hipertensión sostenida (definida como presión arterial diastólica en posición supina emergente del tratamiento (PADS) >90 mmHg y >10 mmHg sobre los valores basales para 3 visitas consecutivas durante la terapia).

Los aumentos sostenidos de PADS pueden tener consecuencias adversas. Los casos de presión arterial elevada que requirieron tratamiento inmediato se informaron en la experiencia post comercialización. La hipertensión preexistente debe controlarse antes del tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que los pacientes que reciben comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada tengan un monitoreo regular de la presión arterial. Para los pacientes que experimentan un aumento sostenido en la presión arterial mientras reciben venlafaxina, se debe considerar la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento.

Elevaciones en la presión arterial sistólica y diastólica

En los estudios de precomercialización, controlados con placebo, existieron cambios en la presión arterial media. En la mayoría de las indicaciones, se evidenció un aumento relacionado a la dosis en la presión supina sistólica y diastólica en los pacientes tratados con comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada. -

Midriasis

Se informaron casos de midriasis en asociación con venlafaxina, por lo tanto, los pacientes con presión intraocular elevada o aquellos con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) deben monitorearse.

Discontinuación del tratamiento con comprimidos de venlafaxina de liberación controlada

La discontinuación abrupta o la reducción de la dosis de venlafaxina en varios rangos de dosis, están asociadas con la aparición de síntomas nuevos cuya frecuencia se incrementó con el aumento del nivel de dosis y con la duración más prolongada del tratamiento. Los síntomas informados incluyen agitación, anorexia, ansiedad, confusión, deterioro de la coordinación y el equilibrio, diarrea, mareo, sequedad bucal, estado de ánimo disfórico, fasciculación, fatiga, cefalea, hipomanía, insomnio, náuseas, nerviosismo, pesadillas, trastornos sensoriales (incluyendo sensación similar a un shock eléctrico), somnolencia, sudoración, temblor, vértigo y vómitos.

Cuando sea posible, se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de un cese abrupto. Si ocurren síntomas intolerables después de una disminución de la dosis o de la discontinuación del tratamiento, entonces se debe considerar volver a la dosis



PHOENIX

anterior. En consecuencia, el médico puede continuar disminuyendo la dosis pero en un ritmo más gradual.

Insomnio y nerviosismo

Se observó la aparición de insomnio y nerviosismo con más frecuencia durante el tratamiento con los comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada que en los pacientes tratados con placebo en análisis combinados a corto plazo de Trastorno Depresivo Mayor.

Cambios en el peso corporal

Pacientes adultos: una pérdida de peso del 5% o más ocurrió en el 7% de los pacientes tratados con los comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada, y un 2% en los pacientes tratados con placebo en ensayos a corto plazo, controlados, en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor. El índice de discontinuación para la pérdida de peso asociado a los comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada fue del 0,1% en los estudios sobre trastorno depresivo mayor. En otros ensayos controlados con placebo, el 4% de los pacientes tratados con los comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada y el 1% de los pacientes tratados con placebo sostuvieron una pérdida de peso del 7% o más durante 6 meses de tratamiento. Ninguno de los pacientes que recibió comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada en otros estudios discontinuó el tratamiento por pérdida de peso.

No se estableció, la seguridad y eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con agentes para la pérdida de peso, incluyendo fentermina. No se recomienda la coadministración de los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada y los agentes para la pérdida de peso. Los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada solos o en combinación con otros productos no están indicados para la pérdida de peso.

Cambios en el Apetito

Pacientes adultos: La anorexia emergente del tratamiento fue informada más frecuentemente en pacientes tratados con comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada (8%) que en pacientes tratados con placebo (4%) en el grupo de estudios de Trastorno Depresivo Mayor realizados a corto plazo, doble ciego y controlados con placebo. El rango de discontinuación por anorexia asociado a los comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada fue de 1,0% en estudios de trastorno depresivo mayor. La anorexia emergente del tratamiento fue informada más comúnmente en pacientes tratados con cápsulas de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada (20%) que para pacientes tratados con placebo (2%) en el grupo de estudios de Trastorno de Ansiedad Social realizados a corto plazo, doble ciego, controlados con placebo. El rango de discontinuación por anorexia fue de



PHOENIX

0,4% para pacientes que recibieron clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada por hasta 12 semanas en estudios de Trastorno de Ansiedad Social.

Activación de manía/hipomanía

Durante los estudios de precomercialización en trastorno depresivo mayor, la manía o hipomanía ocurrió en 0,3% de los pacientes tratados con comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada y 0,0% en pacientes tratados con placebo. En los estudios de precomercialización en Trastorno de Ansiedad Social, ningún paciente tratado con clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada o con placebo experimentó manía o hipomanía. En todos los ensayos de precomercialización en trastorno depresivo mayor, con comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada, ocurrió manía o hipomanía en 0,5% de los pacientes tratados con venlafaxina, comparado con 0% en los pacientes tratados con placebo. También se informó manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que fueron tratados con otras drogas comercializadas para el tratamiento de trastorno depresivo mayor. Como con todas las drogas eficaces en el tratamiento contra el trastorno depresivo mayor, los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada deben usarse con cuidado en pacientes con antecedentes de manía.


Convulsiones

En estudios en 705 pacientes con trastorno depresivo mayor y en 277 pacientes con trastorno de ansiedad social tratados con comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada no ocurrieron convulsiones. En todos los ensayos de precomercialización en Trastorno Depresivo Mayor realizados con comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación inmediata, las convulsiones ocurrieron en varias dosis en 0,3% (8/3082) de los pacientes tratados con venlafaxina. Los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada, como muchos antidepresivos, deben utilizarse con cuidado en pacientes con antecedentes de convulsiones y deben discontinuarse en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Enfermedad pulmonar intersticial y neumonía eosinofílica

La enfermedad pulmonar intersticial y la neumonía eosinofílica asociadas a la terapia de venlafaxina rara vez fue informada. Se debe considerar la posibilidad de estas reacciones adversas en pacientes tratados con venlafaxina que presenten disnea progresiva, tos o molestias torácicas. Estos pacientes deben someterse a una pronta evaluación médica, y debe considerarse la discontinuación de la terapia de venlafaxina.




SAUL AIZEN
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO
DNI 4.160.289



PHOENIX

Uso en pacientes con enfermedad cardiaca

La experiencia de precomercialización con venlafaxina en pacientes con enfermedad sistémica concomitante es limitada. Se recomienda precaución al administrar los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada a pacientes con enfermedades o condiciones que puedan afectar las respuestas hemodinámicas.

Hiponatremia

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS e ISRN, incluyendo comprimidos de venlafaxina de liberación controlada. En muchos casos, esta hiponatremia parece ser el resultado del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD). Se informaron casos con sodio sérico menor a 110mmol/L. Los pacientes ancianos pueden experimentar un riesgo mayor de desarrollar hiponatremia con ISRS e ISRN. Además, los pacientes que reciben tratamiento con diuréticos o deplecionados de volumen pueden experimentar un riesgo mayor. Debe considerarse la discontinuación de los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada en pacientes con hiponatremia sintomática, y debe considerarse la intervención médica apropiada.

Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen cefalea, dificultad de concentración, memoria deficiente, confusión, debilidad, e inseguridad, que pueden dar lugar a caídas. Los signos y síntomas asociados a casos más severos y/o agudos incluyen alucinación, síncope, convulsión, coma, paro respiratorio, y muerte.

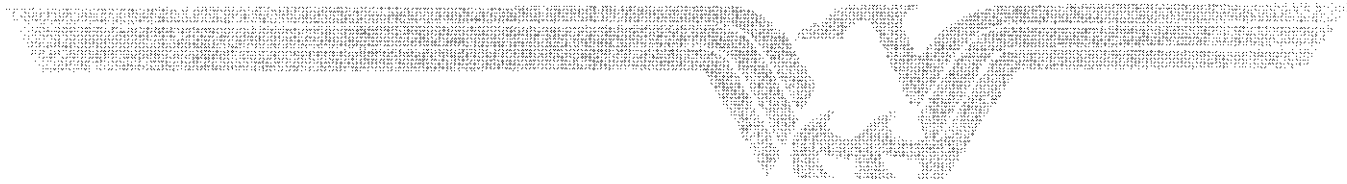
Sangrado anormal

ISRS e ISRN, incluyendo comprimidos de venlafaxina de liberación controlada, pueden aumentar el riesgo de sangrado. El uso concomitante de aspirina, drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs), warfarina, y otros anticoagulantes puede aumentar este riesgo. Los informes de casos y estudios epidemiológicos (control de casos y diseño de cohorte) demostraron una asociación entre el uso de drogas que interfieren con la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal). Los episodios de sangrado relacionados con el uso de ISRS e ISRN oscilaron desde equimosis, hematomas, epistaxis, y petequias, hasta hemorragias con peligro de muerte.

Se debe advertir a los pacientes acerca del riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de comprimidos de venlafaxina de liberación controlada y AINEs, aspirina, u otras drogas que afecten a la coagulación.

Aumento del colesterol sérico

Los aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico se observaron en 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y 0,0% en los pacientes tratados con placebo en ensayos de por lo menos 3 meses de duración, controlados con placebo. Se debe



PHOENIX

considerar la medición de los niveles de colesterol sérico durante el tratamiento prolongado.

Análisis de laboratorio

No se recomiendan análisis de laboratorio específicos

Nota: Al igual que con cualquier material no deformable, se debe tener precaución al administrar venlafaxina a pacientes con estrechamiento gastrointestinal severo (patológico o iatrogénico).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Como con todas las drogas, el potencial de interacción por una variedad de mecanismos es una posibilidad.

Litio

La farmacocinética en estado estacionario de venlafaxina administrada a 150 mg/día no se vio afectada al administrar una dosis simple de 600mg de litio en 12 sujetos masculinos sanos. La ODV tampoco se vio afectada. Venlafaxina no tuvo efecto sobre la farmacocinética del litio.

Diazepam

Bajo condiciones de equilibrio para venlafaxina administrada a razón de 150 mg/día, una sola dosis de 10 mg de diazepam no pareció afectar la farmacocinética ni de venlafaxina ni de ODV en 18 sujetos masculinos sanos. Venlafaxina tampoco tuvo efecto sobre la farmacocinética de diazepam o su metabolito activo, desmetildiazepam. La administración de venlafaxina no afectó los efectos psicomotores y psicométricos inducidos por diazepam.

Cimetidina

La administración concomitante de cimetidina y venlafaxina en un estudio en estado estacionario para ambas drogas resultó en inhibición de metabolismo de primer paso de venlafaxina en 18 sujetos sanos. La depuración oral de venlafaxina se redujo alrededor del 43%, y la exposición (ABC) y Concentración máxima (Cmáx) de la droga aumentaron alrededor de 60%. Sin embargo, la coadministración de cimetidina no tuvo efecto aparente sobre la farmacocinética de ODV, que está presente en mayor cantidad en la circulación que venlafaxina. La actividad farmacológica total de la venlafaxina más ODV se espera aumente solo un poco, y no se necesita un ajuste de dosis en la mayoría de los adultos normales. Sin embargo, en pacientes con hipertensión preexistente y en pacientes ancianos o pacientes con disfunción hepática, no se conoce la interacción asociada al uso concomitante de venlafaxina y cimetidina y puede




SAUL AIZEN
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO
DNI 4.160.289



PHOENIX

ser potencialmente más pronunciada. Por lo tanto, se aconseja precaución con dichos pacientes.

Alcohol

Una dosis única de etanol (0,5g/kg) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de venlafaxina u O-desmetilvenlafaxina (ODV) cuando venlafaxina se administró a 150 mg/día en 15 sujetos masculinos sanos. La administración de venlafaxina en un régimen estable no exageró los efectos psicomotores y psicométricos inducidos por el etanol en estos mismos sujetos cuando no recibieron venlafaxina.

Haloperidol

Venlafaxina administrada bajo condiciones de estado de equilibrio a 150 mg/día en 24 sujetos sanos disminuyó la depuración oral total (Cl/F) de una dosis simple de 2mg de haloperidol en 42%, que resultó en un 70% de aumento en el ABC de haloperidol. Además, la $C_{máx}$ de haloperidol aumento 88% cuando se coadministró con venlafaxina, pero no cambió la vida media de eliminación del haloperidol ($t_{1/2}$).

Drogas de elevada unión a proteína plasmática: venlafaxina no es de elevada unión a proteínas plasmáticas; por eso, la administración de venlafaxina a un paciente que esté tomando otra droga de elevada unión a proteínas no debería causar un aumento de concentraciones libres de la otra droga.

Drogas que inhiben el metabolismo de citocromo P₄₅₀

Inhibidores de CYP2D6:

Estudios in vitro indican que venlafaxina se metaboliza a su metabolito activo, ODV, por influencia de citocromo P4502D6, la isoenzima responsable del polimorfismo genético observado en el metabolismo de muchos antidepresivos. Por esa razón existe el potencial de una interacción de drogas entre venlafaxina y drogas que inhiben el metabolismo del citocromo P4502D6. Las interacciones de drogas que reduzcan el metabolismo de venlafaxina a ODV podrían aumentar potencialmente las concentraciones plasmáticas de venlafaxina y reducir las concentraciones del metabolito activo.

Se espera que los inhibidores de CYP2D6 como la quinidina hagan esto, pero el efecto sería similar al observado en pacientes que son genéticamente metabolizadores lentos de CYP2D6. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis cuando venlafaxina se coadministra con un inhibidor de CYP2D6.

Ketoconazol: Un estudio farmacocinético realizado con 100 mg ketoconazol dos veces al día con una dosis simple de 50 mg de venlafaxina en metabolizadores rápidos (EM;n=14) y 25mg en metabolizadores lentos (PM;n=6) de CYP2D6, resultaron en

PHOENIX

concentraciones plasmáticas mayores de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina (ODV) en la mayoría de los sujetos que siguieron la administración de ketoconazol. La $C_{m\acute{a}x}$ de venlafaxina aumentó un 26% en sujetos EM y un 48% en sujetos PM. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ para ODV aumentaron un 14% y 29% en sujetos EM y PM respectivamente.

El ABC de venlafaxina aumentó un 21% en sujetos EM y un 70% en sujetos PM (rango en PM de -2% a 206%), y los valores ABC para ODV aumentaron un 23% y 33% en sujetos EM y PM respectivamente (rango en PM de -38% a 150%). Los ABC (Área Bajo la Curva) combinados de venlafaxina y ODV aumentaron en promedio aproximadamente un 23% en sujetos EM y un 53% en sujetos PM (rango en PM 4% - 134%).

El uso simultáneo de inhibidores de CYP3A4 y venlafaxina pueden aumentar los niveles de venlafaxina y ODV. Por consiguiente, se aconseja precaución si la terapia de un paciente incluye inhibidores de CYP3A4 y venlafaxina simultáneamente.

Drogas metabolizadas por las isoenzimas del Citocromo P450

CYP2D6

Los estudios in vitro indican que la venlafaxina es un inhibidor relativamente pobre del CYP2D6. Ese hallazgo se confirmó en un estudio clínico de interacción de drogas comparando el efecto de la venlafaxina con el de fluoxetina en el metabolismo mediado de CYP2D6 de dextrometorfano a dextrorfano.

Imipramina:

Venlafaxina no afectó la farmacocinética de imipramina y la 2-OH-imipramina. Sin embargo, el ABC, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ de desipramina aumentaron cerca de un 35% en presencia de venlafaxina. El ABC de la 2-OH-desipramina aumentó por lo menos 2,5 veces con venlafaxina a 37,5 mg administrada c/12 horas y 4,5 veces con venlafaxina a 75 mg tomada c/12 horas. La imipramina no afectó la farmacocinética de la venlafaxina ni de la ODV. Se desconoce la significancia clínica de los niveles elevados de 2-OH-desipramina.

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 18 sujetos masculinos sanos, en un estudio de interacción farmacocinética para ambas drogas, demostró un aumento de la concentración plasmática de metoprolol de entre el 30 al 40% aproximadamente sin alteración de las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo Alfa hidroximetoprolol. El metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de venlafaxina o su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. En este estudio, venlafaxina pareció inhibir el efecto de descenso de la presión arterial del metoprolol. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo para pacientes hipertensos. Debe tenerse precaución con la



PHOENIX

coadministración de venlafaxina y metoprolol. El tratamiento con venlafaxina se asoció con aumentos de presión arterial relacionada con la dosis en algunos pacientes. Se recomienda que los pacientes que reciben comprimidos de venlafaxina de liberación controlada tengan un control regular de la presión arterial.

Risperidona:

Venlafaxina administrada bajo condiciones de estado estacionario a 150 mg/día inhibió levemente el metabolismo por citocromo P2D6 de la risperidona (administrada como una dosis oral única de 1 mg) hacia su metabolito activo, la 9-hidroxisrisperidona. Esto hizo aumentar el ABC (Área Bajo la Curva) de la risperidona alrededor de un 32%. Sin embargo, la coadministración de venlafaxina no alteró en forma significativa el perfil farmacocinético de la sumatoria total activa (risperidona más 9-hidroxisrisperidona).

Citocromo P3A4:

Venlafaxina no inhibió el citocromo P3A4 in vitro. Este hallazgo se confirmó en estudios clínicos de interacciones medicamentosas in vivo en los cuales venlafaxina no inhibió el metabolismo de varios substratos del citocromo P3A4, entre ellos el alprazolam, el diazepam y la terfenadina.

Indinavir

En un estudio con 9 voluntarios sanos, se administró venlafaxina en estado estacionario en dosis de 150 mg/día que resultó en una disminución del 28% en ABC de una única dosis oral de 800 mg de indinavir y una disminución de 36% en la C_{máx} de indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de la venlafaxina y ODV. Se desconoce la significación clínica de este hallazgo

Citocromo P1A2

La venlafaxina no inhibió el citocromo P1A2. Este hecho se confirmó in vivo con un estudio clínico de interacción medicamentosa en el que la venlafaxina no inhibió el metabolismo de la cafeína, un substrato del citocromo P1A2.

Citocromo P2C9

Venlafaxina no inhibió in vitro el CYP2C9. In vivo, las dosis de 75 mg de venlafaxina oral cada 12 horas no alteraron la farmacocinética de una dosis única de 500 mg de tolbutamida o la formación mediada por CYP2C9 de 4-hidroxi-tolbutamida.

CYP2C19

Venlafaxina no inhibió el metabolismo de diazepam, el cual se metaboliza parcialmente por el CYP2C19.



SAUL AIZEN
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO
DNI 4.160.289



PHOENIX

Inhibidores de la Monoamino oxidasa

Ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones.

Otras drogas activas en el SNC: no se ha evaluado sistemáticamente el riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras drogas activas sobre el SNC (excepto en el caso de litio y diazepam, como se indica más arriba). Por consiguiente, se recomienda precaución en caso de requerirse la administración concomitante de venlafaxina y tales drogas.

Drogas serotoninérgicas

Dado el mecanismo de acción de las comprimidos de venlafaxina de liberación controlada y el potencial de síndrome serotoninérgico, se recomienda precaución cuando se coadministren los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada con otras drogas que puedan afectar los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica, tales como los triptanos, los ISRS, otros IRSN, linezolida (un antibiótico que es IMAO no selectivo, reversible), litio, tramadol o Hierba de San Juan. Si el tratamiento concomitante de comprimidos de venlafaxina de liberación controlada con esas drogas se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa de los pacientes, particularmente durante el inicio del tratamiento y en el aumento de dosis. No se recomienda el uso concomitante de comprimidos de venlafaxina de liberación controlada con suplementos de triptofano.

Triptanos

Fueron raros los informes post comercialización de síndrome serotoninérgico con el uso de ISRS y triptano. Si el tratamiento con comprimidos de venlafaxina de liberación controlada con triptano se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa de los pacientes durante el inicio del tratamiento y en los aumentos de dosis.

Drogas que interfieren con la hemostasis (por ejemplo: AINE, aspirina y warfarina)

La liberación de la serotonina por las plaquetas desempeña un papel importante en la hemostasis. Los estudios epidemiológicos del caso control y de la cohorte de diseño demostraron una asociación entre el uso de drogas psicotrópicas que interfieren en la recaptación de la serotonina y la ocurrencia de hemorragia digestiva alta. Estos estudios también demostraron que el uso concurrente de un AINE o aspirina pueden potenciar el riesgo de hemorragia. Se han informado alteraciones en el efecto anticoagulante, incluyendo aumento de hemorragia, cuando se usó ISRS e IRSN coadministrados con warfarina. Los pacientes que reciben terapia con warfarina deben monitorearse cuidadosamente cuando se inicia o se discontinúa el tratamiento con comprimidos de venlafaxina de liberación controlada.


SAUL AIZEN
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO
DNI 4.160.289



PHOENIX

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

Informes post comercialización de interacción espontánea con drogas

Existieron informes de aumento de los niveles de clozapina asociados temporalmente con reacciones adversas, incluyendo convulsiones, luego de la adición de venlafaxina.

Existieron informes de aumentos del tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina o INR cuando se administró venlafaxina a pacientes que recibían terapia con warfarina.

Medicación concomitante: se recomendará a los pacientes informar a su médico si están tomando o planean tomar cualquier droga prescrita o de venta libre, dado que existe la posibilidad de interacciones.

Reacciones alérgicas: se recomendará a los pacientes informar a su médico si han desarrollado un rash, urticaria o un fenómeno alérgico similar.

REACCIONES ADVERSAS

En la tabulación siguiente, se clasificaron las reacciones adversas informadas utilizando la terminología de diccionario estándar basada en COSTART. Las frecuencias presentadas, por lo tanto, representan la proporción de los 7212 pacientes expuestos a dosis múltiples de ambas formulaciones de venlafaxina, quienes experimentaron una reacción del tipo citado en por lo menos una ocasión mientras recibieron venlafaxina. Es importante enfatizar que, aunque las reacciones informadas ocurrieron durante el tratamiento con venlafaxina, las mismas no fueron necesariamente causadas por ésta última.

Las reacciones son además categorizadas por sistema corporal y listadas en orden decreciente de frecuencia, utilizando las siguientes definiciones: reacciones adversas **frecuentes** se definen como aquellas que ocurren en una o más ocasiones en 1/100 de los pacientes como mínimo; reacciones adversas **infrecuentes** son aquellas que ocurren entre 1/100 y 1/1000 de los pacientes; reacciones **raras** son aquellas que ocurren en menos de 1/1000 pacientes.

Cuerpo entero

Frecuente: dolor de pecho del subesternal, escalofríos, fiebre, dolor de cuello.

Infrecuente: edema de cara, lesión intencional, malestar, moniliasis, rigidez de cuello, dolor pélvico, reacción de fotosensibilidad, intento de suicidio, síndrome de abstinencia.

Raro: apendicitis, bacteriemia, celulitis, granuloma.



PHOENIX

Sistema cardiovascular

Frecuente: migraña, taquicardia. **Infrecuente:** angina de pecho, bradicardia, extrasístoles, hipotensión, trastorno vascular periférico (principalmente pies fríos y/o manos frías), hipotensión postural, síncope. **Raro:** aneurisma aórtico, arteritis, bloqueo aurículo-ventricular de primer grado, bigeminismo, bloqueo de rama, fragilidad capilar, isquemia cerebral, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardíaco, hematoma, trastorno cardiovascular (válvula mitral y trastorno circulatorio), hemorragia mucocutánea, infarto de miocardio, palidez, arritmia sinusal, tromboflebitis.

Sistema digestivo

Frecuente: aumento del apetito. **Infrecuente:** bruxismo, colitis, disfagia, edema de lengua, eructos, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, úlcera gastrointestinal, gingivitis, glositis, hemorragia rectal, hemorroides, melena, moniliasis oral, estomatitis, ulceración bucal. **Raro:** distensión abdominal, dolor biliar, queilitis, colecistitis, colelitiasis, espasmos esofágicos, duodenitis, hematemesis, reflujo gastroesofágico, hemorragia gastrointestinal, hemorragia en encías, hepatitis, ileitis, ictericia, obstrucción intestinal, sensibilidad hepática, parotiditis, peridontitis, proctitis, dilatación de las glándulas salivares, aumento de salivación, heces blandas, decoloración de la lengua.

Sistema endócrino

Raro: galactorrea, bocio, hipertiroidismo, hipotiroidismo, nódulo tiroideo, tiroiditis.

Sistema hematológico y linfático.

Frecuente: equimosis. **Infrecuente:** anemia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, trombocitemia. **Raro:** basofilia, aumento del tiempo de sangrado, cianosis, eosinofilia, linfocitosis, mieloma múltiple, púrpura, trombocitopenia.

Metabolismo y nutrición

Frecuente: edema, aumento de peso. **Infrecuente:** aumento de fosfatasa alcalina, deshidratación, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipocalcemia, aumento de la SGOT (AST) y aumento de la SGPT (ALT), sed. **Raro:** intolerancia al alcohol, bilirrubinemia, aumento de NUS (Nitrógeno ureico sanguíneo), aumento de creatinina, diabetes mellitus, glucosuria, gota, cicatrización anormal, hemocromatosis, hipercalciuria, hipercalcemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipocolesterolemia, hipoglucemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoproteinemia, uremia.

Sistema ósteomuscular

Infrecuente: artritis, artrosis, espolón óseo, bursitis, calambres en las piernas, miastenia, tenosinovitis. **Raro:** fractura patológica, calambre muscular, espasmos musculares, rigidez ósteomuscular, miopatía, osteoporosis, osteosclerosis, fascitis plantar, artritis reumatoide, ruptura de tendón.



PHOENIX

Sistema nervioso

Frecuente: amnesia, confusión, despersonalización, hiperestesia, trismos, vértigo.

Infrecuente: acatisia, apatía, ataxia, parestesia circumoral, estimulación del SNC, labilidad emocional, euforia, alucinaciones, hostilidad, hiperestesia, hiperquinesia, hipotonía, incoordinación, aumento de la libido, reacción maniaca, mioclonus, neuralgia, neuropatía, psicosis, convulsión, aletargamiento, ideación suicida. **Raro:** aquinesia, abuso de alcohol, afasia, bradicinesia, síndrome bucoglosal, accidente cerebrovascular, sensación de borrachera, pérdida del conocimiento, delirios, demencia, distonía, aumento de la energía, parálisis facial, marcha anormal, Síndrome de Guillain-Barre, ideación homicida, hipercloridria, hipoquinesia, histeria, dificultades en el control de los impulsos, enfermedad motora, neuritis, nistagmus, reacción paranoide, paresias, depresión psicótica, disminución de los reflejos, aumento de los reflejos, tortícolis.

Aparato respiratorio

Frecuente: aumento de la tos, disnea. **Infrecuente:** asma, congestión del pecho, epistaxis, hiperventilación, laringismo, laringitis, neumonía. **Raro:** atelectasia, hemoptisis, hipoventilación, hipoxia, edema de laringe, pleuresía, embolia pulmonar, apnea del sueño.

Piel y anexos

Frecuente: prurito. **Infrecuente:** acné, alopecia, dermatitis por contacto, piel seca, eczema, rash maculopapular, psoriasis, urticaria. **Raro:** uñas quebradizas, eritema nudoso, dermatitis exfoliativa, dermatitis liquenoide, forunculosis, hirsutismo, leucodermia, miliaria, rash petequial, rash prurítico, rash pustular, rash vesiculobuloso, seborrea, atrofia cutánea, hipertrofia cutánea, estrías, disminución de la sudoración.

Sentidos especiales

Frecuente: acomodación anormal, midriasis, disgeusia. **Infrecuente:** conjuntivitis, diplopía, sequedad de ojos, otitis media, parosmia, fotofobia, pérdida del gusto. **Raro:** blefaritis, cataratas, cromatopsia, edema conjuntival, lesión corneal, sordera, exoftalmía, hemorragia ocular, glaucoma, hemorraia retinal, hemorragia subconjuntival, hiperacusia, queratitis, laberintitis, miosis, papiledema, disminución del reflejo pupilar, otitis externa, escleritis, uveitis, defecto en el campo visual.

Aparato urogenital

Frecuente: albuminuria, disfunción urinaria. **Infrecuente:** amenorrea*, cistitis, disuria, hematuria, cálculos renales, dolor renal, leucorrea*, menorragia*, metrorragia*, nicturia, dolor mamario, poliuria, piuria, trastornos prostáticos (prostatitis, agrandamiento e irritabilidad de la próstata)*, incontinencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria,



PHOENIX

hemorragia vaginal*, vaginitis*. **Raro:** aborto*, anuria, supuración mamaria, congestión mamaria, balanitis*, agrandamiento mamario, endometriosis*, lactancia femenina*, mamas fibroquísticas, cristaluria cálcica, cervicitis*, orquitis*, quistes ováricos*, dolor en la vejiga, erecciones prolongadas*, ginecomastia (masculina)*, hipomenorrea*, mastitis, menopausia*, pielonefritis, oliguria, salpingitis*, urolitiasis, hemorragia uterina*, espasmos uterinos*, sequedad vaginal*.

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

Experiencia post comercialización

Se recibieron informes voluntarios de otras reacciones adversas temporalmente asociadas con el uso de venlafaxina desde su introducción en el mercado. Debido a que estas reacciones se informaron en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable ni tampoco establecer una relación causal de la exposición a la droga. Estos informes incluyen las siguientes reacciones: agranulocitosis, anafilaxia, anemia aplásica, catatonía, anomalías congénitas, deterioro de la coordinación, aumento de la creatinofosfoquinasa, tromboflebitis profundas, delirio, anomalías en el electrocardiograma como la prolongación del intervalo QT, arritmia cardíaca incluyendo fibrilación arterial, 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, síntomas extrapiramidales (incluyendo disquinesia y disquinesia tardía), glaucoma de ángulo estrecho, hemorragia (incluyendo hemorragia ocular y gastrointestinal), reacciones hepáticas (incluyendo aumento de la GGT(Gamma glutamil transpeptidasa); anomalías en las pruebas no específicas del funcionamiento hepático; daño hepático, necrosis o insuficiencia hepática; e hígado graso), enfermedad pulmonar intersticial, movimientos involuntarios, aumento de la LDH, reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (incluyendo un caso de un sujeto de 10 años que puede haber tomado metilfenidato, fue tratado y recuperado), neutropenia, sudoración nocturna, pancreatitis, pancitopenia, pánico, aumento de la prolactina, insuficiencia renal, rabdomiolisis, síndrome serotoninérgico, sensaciones eléctricas similares al shock o tinitus (en algunos casos, como consecuencia de la discontinuación de venlafaxina o de la disminución de la dosis), y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (generalmente en los ancianos).

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

EMBARAZO

Efectos teratogénicos

Embarazo Categoría C

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en



PHOENIX

humanos, esta droga debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Efectos no teratogénicos

Los neonatos expuestos en el primer trimestre avanzado, a comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada, otros ISRN (inhibidores de la recaptación de la serotonina y norepinefrina) o ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina), desarrollaron complicaciones que requirieron hospitalización prolongada, respiración mecánica y alimentación por sonda. Estas complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto. Los informes de hallazgos clínicos incluyeron insuficiencia respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultades en la alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonia, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad y llanto constante. Estos hechos son consistentes con ya sea un efecto tóxico directo de los ISRS e ISRN, o posiblemente un síndrome de discontinuación de la droga. Cabe señalar que, en algunos casos, el cuadro clínico es consistente con el síndrome serotoninérgico. Cuando se traten mujeres embarazadas con comprimidos de venlafaxina de liberación controlada durante el tercer trimestre, el médico debe considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento.

LACTANCIA

Se informó que venlafaxina y ODV se excretan en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas graves de los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada en lactantes, debe decidirse si se interrumpe la lactancia o se descontinúa la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

USO EN PEDIATRÍA

No se estableció la seguridad y eficacia en la población pediátrica. Cualquiera que considere el uso de comprimidos de venlafaxina de liberación controlada en niños o adolescentes debe equilibrar los riesgos potenciales con la necesidad clínica.

USO EN GERIATRÍA

No se observaron diferencias en conjunto en eficacia o seguridad entre los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes, y otra experiencia clínica informada generalmente no identificó diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y más jóvenes. Sin embargo, no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada. Los ISRS e ISRN, incluyendo los comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada, se asociaron con casos de hiponatremia de significancia clínica en pacientes ancianos, que pueden estar expuestos a un riesgo mayor por esta reacción adversa.



PHOENIX

Las farmacocinéticas de la venlafaxina y ODV no se alteran sustancialmente en ancianos. No se recomienda el ajuste de dosis para ancianos basado sólo en la edad, aunque otras circunstancias clínicas, algunas de las cuales pueden ser más comunes en ancianos, como insuficiencia renal o hepática, pueden justificar la reducción de dosis.

PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA

En pacientes con cirrosis hepática, la depuración de venlafaxina y su metabolito (ODV) disminuyó, prolongando así la vida media de eliminación de estas sustancias. Se observó un alto grado de variabilidad entre sujetos. Puede ser necesaria una dosis más baja y la individualización de la dosificación. Los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada, como todas las drogas efectivas en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, deben utilizarse con precaución en tales pacientes.

PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

En pacientes con insuficiencia renal (IFG = 10 a 70 ml/min), disminuyó la depuración de venlafaxina y sus metabolitos activos, prolongado así la vida media de eliminación de estas sustancias. Se recomienda reducir la dosis diaria total de 25% a 50% en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que hubo mucha variabilidad interindividual de la depuración entre los pacientes con insuficiencia renal, puede ser conveniente la individualización de la dosis en algunos pacientes. En pacientes sometidos a hemodiálisis se recomienda que la dosis diaria total se reduzca en un 50%. Los comprimidos de venlafaxina de liberación controlada, como todas las drogas efectivas en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, deben usarse con precaución en tales pacientes.

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia en humanos

Entre los pacientes incluidos en la evaluación de precomercialización de comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada, se informaron 2 casos de sobredosis aguda con comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada en ensayos de Trastorno Depresivo Mayor, ya sea solas o en combinación con otras drogas. Uno de los pacientes tomó una combinación de 6 g de comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada y 2,5 mg de lorazepam. Este paciente fue hospitalizado, tratado sintomáticamente y se recuperó sin ningún efecto adverso. El otro paciente tomó 2,85 g de comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada. Este paciente presentó parestesia en las cuatro extremidades pero se recuperó sin secuelas.

No hubo informes de sobredosis aguda con comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación controlada en los ensayos de Trastorno de Ansiedad Social.



PHOENIX

Entre los pacientes incluidos en la evaluación de precomercialización con comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación inmediata, hubo 14 informes de sobredosis aguda con venlafaxina, ya sea sola o en combinación con otras drogas y/o alcohol. En los 3 pacientes que tomaron las dosis más altas se estimó que ingirieron aproximadamente 6,75 g, 2,75 g y 2,5 g. Los niveles plasmáticos picos de venlafaxina para los últimos 2 pacientes fueron 6,24 y 2,35 µg/ml, respectivamente, y los niveles plasmáticos picos de la O-desmetilvenlafaxina fueron 3,37 y 1,30 µg/ml, respectivamente. No se obtuvieron niveles plasmáticos de venlafaxina en pacientes que ingirieron 6,75 g de venlafaxina. Los 14 pacientes se recuperaron sin secuelas. La mayoría de los pacientes no informaron síntomas. Entre los otros pacientes, la somnolencia fue el síntoma más comúnmente informado. En el paciente que ingirió 2,75 g de venlafaxina se observaron 2 convulsiones generalizadas y una prolongación del QTc de 500 mseg, comparado con los 405 mseg de los valores basales. Se informó taquicardia sinusal leve en 2 de los otros pacientes

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez - Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. A. Posadas - Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital Dr. J. Fernández - Tel.: (011) 4808-2600/2650/2646.

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

Centro Nacional de Intoxicaciones - Tel.: 0800 333 0160.

Tratamiento de la sobredosis:

El tratamiento deberá consistir en aquellas medidas generales empleadas en el tratamiento de sobredosis con cualquier antidepresivo. Asegurar una buena oxigenación y ventilación de las vías respiratorias. Se recomienda el monitoreo del ritmo cardíaco y los signos vitales. También se recomiendan medidas generales de apoyo y sintomáticas. Podrá considerarse el uso de carbón activado, inducción de emesis, o lavaje gástrico. Debido al gran volumen de distribución de venlafaxina clorhidrato, es improbable que resulten beneficiosos la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la transfusión de intercambio. No se conocen antidotos específicos para venlafaxina.

Al tratar una sobredosis considerar la posibilidad de un involucramiento múltiple de la droga. El médico deberá considerar el contactar un centro de control de intoxicaciones al tratar cualquier sobredosis.

PRESENTACIONES

Envases con 7, 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos de liberación controlada (Venta) y envases con 500 y 1000 comprimidos recubiertos de liberación controlada (Uso Hospitalario) para las cuatro concentraciones.

4649 27



PHOENIX

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA NO MAYOR A 25° C, EN LUGAR SECO.

“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA”.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 49695.

Director Técnico: Omar E. Villanueva – Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S.A.I.C. y F.

Humahuaca 4065/79 (C1192ACC) C.A.B.A.

Av. Gral. Juan G. Lemos 2809 (B1614BHD) Villa de Mayo, Pcia. de Buenos Aires

E-mail: phoenix@phoenix.com.ar

MEZINE XR es un producto desarrollado por Osmótica Pharmaceutical Argentina S.A.

Fecha de última revisión:/...../.....

“El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en Sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes”.



SAUL AIZEN
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO
DNI 4.160.289