



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-33964984-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-33964984-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada EFEXOR XR / VENLAFAXINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA, VENLAFAXINA CLORHIDRATO 37,5 mg – 75 mg – 150 mg; aprobado por Certificado N° 44.514.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada EFEXOR XR / VENLAFAXINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA, VENLAFAXINA CLORHIDRATO 37,5 mg – 75 mg – 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-86456281-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.514, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-33964984-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.08.17 12:10:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.17 12:10:09 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

EFEXOR XR VENLAFAXINA CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Venta Bajo Receta Archivada Lista IV

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

FÓRMULA

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

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo. Código ATC: N06AX16

INDICACIONES

Efexor XR se encuentra indicado en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (DSM V).

Efexor XR está indicado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (DSM IV).

Efexor XR está indicado en la prevención de la recaída o la recurrencia de nuevos episodios de depresión (DSM IV).

Efexor XR está indicado en el tratamiento del trastorno de la ansiedad social (Fobia social) (DSM IV).

Efexor XR está indicado en el tratamiento del trastorno de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia (DSM IV).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción Farmacológica

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción antidepresiva de la venlafaxina en humanos, pero se cree que se relaciona con la potenciación de la serotonina y la norepinefrina en el sistema nervioso central, a través de la inhibición de su recaptación. Estudios no clínicos han demostrado que la venlafaxina y su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina (ODV), son inhibidores potentes y selectivos de la recaptación neuronal de serotonina y norepinefrina y débiles inhibidores de la recaptación de dopamina.

Farmacodinamia

La venlafaxina y la ODV no poseen una significativa afinidad *in vitro* por los receptores muscarínicos, H₁-histamínicos o α 1-adrenérgicos. La actividad en estos receptores se encuentra potencialmente asociada con distintos efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares observados con otros agentes psicotrópicos. La venlafaxina y la ODV no presentan actividad inhibitoria de la monoaminoxidasa (MAO).

Electrofisiología Cardíaca

El efecto de la venlafaxina en el intervalo QT se evaluó en un estudio aleatorizado cruzado, doble ciego, con placebo y con control positivo de tres periodos completos en 54 sujetos adultos sanos. No se detectó un efecto de prolongación de QT significativo de venlafaxina 450 mg.

Farmacocinética

Las concentraciones plasmáticas de venlafaxina y de ODV en estado estacionario se alcanzan dentro de los tres días de administración de dosis múltiples por vía oral. Con niveles de dosificación entre los 75 mg y los 450 mg diarios, tanto la venlafaxina como la ODV presentaron una cinética lineal. La depuración plasmática media \pm DE de la venlafaxina y de la ODV en estado estacionario es de $1,3 \pm 0,6$ y $0,4 \pm 0,2$ litros/h/kg, respectivamente. La vida media de eliminación aparente es de 5 ± 2 y 11

± 2 horas, respectivamente, y el volumen de distribución aparente en estado estacionario es de $7,5 \pm 3,7$ y $5,7 \pm 1,8$ litros/kg, respectivamente. La venlafaxina y la ODV están mínimamente unidas a las proteínas plasmáticas en las concentraciones terapéuticas (27% y 30%, respectivamente).

Absorción y Distribución

La venlafaxina es bien absorbida y se metaboliza de forma extensiva en el hígado. La ODV es el principal metabolito activo. De los estudios en relación con la masa corporal se desprende que, como mínimo, se absorbe el 92% de una dosis única de venlafaxina administrada por vía oral. La biodisponibilidad absoluta de la venlafaxina es de alrededor del 45%.

La administración de Efexor XR (150 mg cada 24 horas) determinó una C_{\max} más baja (150 ng/ml para la venlafaxina y 260 ng/ml para la ODV) y requiere un mayor T_{\max} (5,5 horas para la venlafaxina y 9 horas para la ODV) que los observados con los comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata (Tabla 1). Cuando se administraron idénticas dosis diarias de venlafaxina, ya sea como comprimidos de liberación inmediata o como cápsulas de liberación prolongada, el área debajo de la curva (ABC) de concentración de la venlafaxina y de la ODV, fue similar para ambos tratamientos y la fluctuación de las concentraciones plasmáticas fue ligeramente menor después del tratamiento con cápsulas de liberación prolongada de Efexor XR. En consecuencia, las cápsulas de liberación prolongada de Efexor XR se asocian con una menor velocidad de absorción, pero con igual área bajo la curva que los comprimidos de liberación inmediata Efexor.

Tabla 1: Comparación de los Valores de C_{\max} y T_{\max} para Venlafaxina y ODV luego de la Administración Oral de Efexor XR y Efexor (Liberación Inmediata)

| | Venlafaxina | | ODV | |
|--|--------------------|----------------|--------------------|----------------|
| | C_{\max} (ng/mL) | T_{\max} (h) | C_{\max} (ng/mL) | T_{\max} (h) |
| Efexor XR (150 mg diarios una vez por día) | 150 | 5,5 | 260 | 9 |
| Efexor (75 mg dos veces al día) | 225 | 2 | 290 | 3 |

Los alimentos no afectaron la biodisponibilidad de la venlafaxina o su metabolito activo, la ODV. La hora de administración (a.m. en comparación con p.m.) no afectó la farmacocinética de la venlafaxina y la ODV a partir de Efexor XR 75 mg cápsulas.

La venlafaxina no se une altamente a las proteínas plasmáticas; por lo tanto, la administración de Efexor XR a un paciente que está tomando otro medicamento que se une altamente a las proteínas no debe causar un aumento de las concentraciones libres del otro medicamento.

Metabolismo y Excreción

Después de su absorción, la venlafaxina sufre un importante metabolismo presistémico en el hígado, transformándose principalmente en ODV, pero también en N-demetilvenlafaxina, en N,O-didemetilvenlafaxina y en otros metabolitos menores. Los estudios *in vitro* demostraron que la formación de ODV es catalizada por la CYP2D6; estos resultados han sido confirmados en un estudio clínico que mostró que los pacientes con bajos niveles de CYP2D6 (*metabolizadores lentos*) registraban mayores niveles de venlafaxina y menores niveles de ODV que la gente con niveles normales de CYP2D6 (*metabolizadores rápidos*).

Aproximadamente el 87% de las dosis de venlafaxina es recuperada en la orina dentro de las 48 h como venlafaxina (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) u otros metabolitos inactivos menores (27%). La eliminación renal de venlafaxina y sus metabolitos es la ruta principal de excreción.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de la venlafaxina y la ODV no se altera sustancialmente en los pacientes de edad avanzada. No se recomienda un ajuste de dosis para los pacientes de edad avanzada solamente basado en la edad, aunque otras circunstancias clínicas, algunas de las cuales pueden ser más importantes en los pacientes de edad avanzada (tales como el deterioro renal o hepático), pueden justificar una reducción de la dosis.

Edad y sexo

Un análisis farmacocinético demográfico de dos estudios en 404 pacientes tratados con venlafaxina administrada en regímenes posológicos de dos y tres veces por día demostró que los niveles plasmáticos

mínimos dosis-normalizados de la venlafaxina o de ODV no se vieron alterados por diferencias en la edad o sexo. En general no se requieren correcciones de las dosis para la edad o el sexo de un paciente.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Tratamiento inicial

Trastorno Depresivo Mayor

Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial recomendada de Efexor XR es de 75 mg diarios, administrados en una única dosis. En algunos casos, puede ser conveniente comenzar con una dosis de 37,5 mg diarios durante cuatro a siete días, para permitir la adecuación a la medicación antes de incrementar la dosis a 75 mg diarios. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg diarios pueden verse beneficiados con el incremento de la dosis hasta un máximo de 225 mg diarios. El incremento de la dosis deberá efectuarse adicionando dosis que no superen los 75 mg diarios, en intervalos no menores a los cuatro días, dado que los niveles plasmáticos en estado estacionario de la venlafaxina y de sus principales metabolitos se alcanzan a los cuatro días en la mayoría de los pacientes. En los estudios clínicos para establecer la eficacia, estos incrementos se realizaron a intervalos de dos semanas o más.

Debe observarse que, si bien la dosis máxima de Efexor (liberación inmediata) recomendada en pacientes ambulatorios con depresión moderada es también de 225 mg diarios, en un estudio los pacientes hospitalizados con los mayores niveles de depresión respondieron a una dosis media de 350 mg diarios (en dosis que oscilaron entre los 150 y los 375 mg diarios). Se desconoce si con Efexor XR se pueden requerir dosis mayores para los pacientes con depresión más grave; no obstante, la experiencia con dosis de Efexor XR superiores a los 225 mg diarios es muy limitada.

Trastorno de ansiedad generalizada

Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial recomendada de Efexor XR es de 75 mg diarios, administrados en una sola toma. En algunos casos, puede ser conveniente comenzar con una dosis de 37,5 mg diarios durante cuatro a siete días, para dar lugar a los pacientes a que se ajusten a la medicación antes de proceder a incrementar la dosis a 75 mg diarios. Es posible que algunos pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg diarios puedan beneficiarse con incrementos de la dosis hasta alcanzar un máximo de 225 mg diarios. El incremento de la dosis deberá efectuarse adicionando dosis que no superen los 75 mg diarios, según sea necesario, y se efectuarán con intervalos no inferiores a los cuatro días, ya que los niveles plasmáticos en estado estacionario de la venlafaxina y de sus principales metabolitos se alcanzan a los cuatro días en la mayoría de los pacientes.

Trastorno de Ansiedad Social

La dosis recomendada es de 75 mg/día, administrada en una dosis única. No hubo evidencias de que dosis superiores otorguen algún beneficio adicional.

Trastorno de angustia (trastorno de pánico)

Se recomienda administrar dosis iniciales de 37,5 mg/día de Efexor XR durante 7 días. Es posible que en algunos pacientes que no respondan a la dosis de 75 mg diarios sea conveniente aumentarla hasta un máximo de aproximadamente 225 mg diarios. La dosis deberá aumentarse en incrementos de hasta 75 mg/día, según sea necesario, y a intervalos no inferiores a 7 días.

Cambio de Efexor a Efexor XR

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

Poblaciones especiales

Pacientes con enfermedad hepática

La dosis total diaria de venlafaxina deberá reducirse en un 50% en pacientes con disfunción hepática leve (Child-Plug=5-6) a moderada (Child-Plug=7-9). En los pacientes con disfunción hepática severa (Child-Plug=10-15) o cirrosis hepática, se deberá reducir la dosis en un 50% o más.

Pacientes con enfermedad renal

Dada la disminución en los niveles de la depuración y el incremento en la vida media de eliminación tanto de la venlafaxina como de la O-desmetilvenlafaxina observada en pacientes con insuficiencia renal leve (índice de filtración glomerular = 60-89 ml/min.) o moderada (índice de filtración glomerular = 30-59 ml/min), en comparación con los pacientes normales, se recomienda reducir la dosis total diaria en alrededor del 25%-50%. En pacientes sometidos a hemodiálisis o con insuficiencia renal severa (índice de filtración glomerular < 30 ml/min), se recomienda reducir la dosis total diaria en un 50% o más. Debido a la variabilidad individual en el clearance de estos pacientes, es conveniente la individualización de la posología.

Mantenimiento/tratamiento prolongado

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

No obstante, se considera que, por lo general, el tratamiento farmacológico para los episodios agudos de la depresión deberá continuarse durante varios meses o más. Efexor XR ha demostrado la continuidad de la respuesta en los estudios clínicos hasta por 52 semanas, con la misma dosis con la que los pacientes respondieron durante el tratamiento inicial. Se desconoce si la dosis necesaria para el mantenimiento de la terapia es la misma que se requiere para alcanzar una respuesta inicial. Deberá reevaluarse periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento y la dosis apropiada para tal tratamiento.

En estudios clínicos de seis meses de duración Efexor XR demostró ser efectivo para el tratamiento de pacientes con trastornos de ansiedad generalizada y trastornos de ansiedad social. Deberá reevaluarse periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento en pacientes con trastornos de la ansiedad generalizada y trastornos de ansiedad social que mejoran con la administración de Efexor XR.

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

Recurrencia o recaída en episodios depresivos

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

Discontinuación de Efexor XR

Se recomienda una reducción gradual de la dosis, en lugar de un cese abrupto, cuando se interrumpe el tratamiento con Efexor XR. En los ensayos clínicos con Efexor XR, la reducción se logró disminuyendo la dosis diaria en 75 mg a intervalos de 1 semana. En algunos casos, puede ser necesario definir un esquema individualizado de discontinuación gradual. En algunos pacientes, es posible que sea necesario interrumpir el tratamiento durante un período de varios meses.

Pacientes que cambian de o a un tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) previstos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos

Deberán dejarse transcurrir por lo menos 14 días entre la discontinuación de un IMAO (previsto para el tratamiento de trastornos psiquiátricos) y la iniciación del tratamiento con Efexor XR. Además, deberán dejarse transcurrir por lo menos siete días después de suspender Efexor XR antes de iniciar un tratamiento con IMAO previsto para el tratamiento de trastornos psiquiátricos (ver *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones*).

Consumo de Efexor XR con otros IMAOs, como Linezolid o Azul de Metileno intravenoso

No inicie el tratamiento con Efexor XR en un paciente bajo tratamiento con linezolid o azul de metileno intravenoso, ya que existe un mayor riesgo de contraer síndrome serotoninérgico. En los pacientes que requieren tratamiento más urgente de un trastorno psiquiátrico, se deben considerar otras intervenciones, entre ellas la hospitalización (ver *Contraindicaciones*).

En algunos casos, el paciente que ya recibe tratamiento con Efexor XR puede requerir un tratamiento urgente con linezolid o azul de metileno intravenoso. Si no hay disponibles alternativas aceptables al tratamiento con linezolid o azul de metileno intravenoso y si se considera que los beneficios potenciales de linezolid o azul de metileno intravenoso superan los riesgos del síndrome serotoninérgico en un paciente en particular, la administración de Efexor XR se deberá interrumpir inmediatamente y se podrá administrar linezolid o azul de metileno intravenoso.

Se debe monitorear al paciente para verificar si presenta síntomas de síndrome serotoninérgico durante 7 días o hasta las 24 horas posteriores a la última dosis de linezolid o azul de metileno intravenoso, lo que ocurra primero. El tratamiento con Efexor XR se puede reanudar 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno intravenoso (ver *Advertencias y Precauciones*).

No es claro el riesgo de administrar azul de metileno por vías no intravenosas (como vía oral o por inyección local) o en dosis intravenosas muy inferiores a 1 mg/kg en forma simultánea con Efexor XR. No obstante, el médico clínico debe estar al tanto de la posibilidad de síntomas emergentes del síndrome serotoninérgico con tal régimen (ver *Advertencias y Precauciones*).

CONTRAINDICACIONES

La venlafaxina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a sus componentes inactivos.

Debido a un mayor riesgo de contraer el síndrome serotoninérgico, se contraindica el consumo de IMAOs (previsto para tratar trastornos psiquiátricos) y Efexor XR en forma simultánea o dentro de los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con Efexor XR. También se contraindica el consumo de Efexor XR dentro de los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con un IMAO (previsto para tratar trastornos psiquiátricos) (ver *Posología y Forma de Administración, Advertencias y Precauciones e Interacciones*).

También se contraindica el inicio de tratamiento con Efexor XR en pacientes bajo tratamiento con un IMAO, como linezolid o azul de metileno intravenoso, debido a un mayor riesgo de contraer el síndrome serotoninérgico (ver *Posología y Forma de Administración, Advertencias y Precauciones e Interacciones*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas, deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

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

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

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas 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 en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

Exacerbación Clínica y Riesgo de Suicidio

Ideación y Conductas Suicidas

Los antidepresivos aumentan el riesgo de ideación y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes en estudios de corto plazo. Estos estudios de corto plazo no demostraron un aumento del riesgo de ideación y conductas suicidas con el uso de antidepresivos en pacientes mayores de 24 años; se observó una reducción del riesgo con el uso de antidepresivos en pacientes de 65 años y mayores.

Todos los pacientes que comiencen el tratamiento con antidepresivos deberán ser controlados debidamente y mantenidos bajo estrecha observación para detectar empeoramiento clínico, aparición de ideación y conductas suicidas, o cambios inusuales de conducta. Los familiares y las personas a cargo del cuidado de los pacientes deberán ser advertidos de la necesidad de una estrecha observación y comunicación con el médico.

Efexor XR no está aprobado para su empleo en pacientes pediátricos (ver Advertencias y Precauciones: Exacerbación Clínica y Riesgo de Suicidio).

Los pacientes adultos y pediátricos con trastorno depresivo mayor (TDM) pueden presentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideación y conducta suicida (tendencias suicidas) o cambios inusuales de conducta, independientemente de que estén tomando medicaciones antidepresivas, y este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos en sí mismos son los factores más predisponentes del suicidio. Sin embargo, existe desde hace mucho tiempo la preocupación de que los antidepresivos podrían estar involucrados en la inducción de la agravación de la depresión y la aparición de suicidabilidad en determinados pacientes durante las primeras fases del tratamiento. Los análisis combinados de los estudios controlados con placebo de corta duración con antidepresivos (ISRS y otros) revelaron que estos medicamentos aumentan el riesgo de ideas y conductas suicidas (suicidabilidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18-24 años) con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios de corto plazo no demostraron un aumento del riesgo de suicidabilidad con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años; se observó una reducción del riesgo con antidepresivos versus placebo en adultos de 65 años y mayores.

Los análisis combinados de los estudios controlados con placebo en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 estudios de corta duración con 9 antidepresivos en más de 4400 pacientes. Los análisis combinados de los estudios controlados con placebo en adultos con TDM u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 estudios de corto plazo (mediana de duración de 2 meses) con 11 antidepresivos en más de 77.000 pacientes. Se observó una considerable variación en el riesgo de suicidabilidad entre los fármacos, pero una tendencia hacia un mayor grado en los pacientes más jóvenes con casi todos los medicamentos estudiados. Se registraron diferencias en el riesgo absoluto de suicidabilidad en todas las distintas indicaciones, con mayor incidencia en TDM. Sin embargo, las diferencias en el riesgo (medicamento vs. placebo) fueron relativamente estables entre los estratos de edad y con todas las indicaciones. La Tabla 1 presenta estas diferencias en el riesgo (diferencia medicamento vs. placebo en la cantidad de casos de suicidabilidad por 1000 pacientes tratados).

Tabla 1. Diferencia en la Cantidad de Casos de Tendencia al Suicidio por Cada 1000 Pacientes Tratados en Comparación con Placebo

| Rango de edad | Aumenta en comparación con el placebo |
|---------------|---|
| <18 | 14 casos adicionales |
| 18-24 | 5 casos adicionales |
| | Disminuye en comparación con el placebo |
| 25-64 | 1 caso menos |
| ≥65 | 6 casos menos |

No se registraron casos de suicidios en ninguno de los estudios pediátricos. En los estudios en adultos se registraron casos de suicidio, pero la cantidad no fue suficiente como para llegar a una conclusión en relación al efecto del medicamento sobre el suicidio.

Se desconoce si el riesgo de suicidabilidad se extendería al uso más prolongado, es decir, durante varios meses. Sin embargo, existe una considerable evidencia de los estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con depresión de que el empleo de antidepresivos puede retardar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes tratados con antidepresivos por cualquier indicación deberán ser controlados debidamente y mantenidos bajo estrecha observación por signos de exacerbación clínica, suicidabilidad y cambios inusuales de conducta, especialmente en los primeros meses de iniciado el tratamiento o al aumentarse o disminuirse la dosis.

Se han informado los siguientes síntomas en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos por trastorno depresivo mayor u otras indicaciones psiquiátricas y no psiquiátricas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía. Si bien no se ha establecido una relación causal entre la aparición de dichos síntomas y el agravamiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la inquietud de que estos síntomas pueden ser precursores de suicidabilidad emergente.

Deberá considerarse el cambio del régimen terapéutico, e incluso la posible suspensión de la medicación, en pacientes cuya depresión empeore persistentemente o que presenten suicidabilidad emergente o síntomas que pudieran ser precursores de una agravación de la depresión o de la suicidabilidad, especialmente si estos síntomas son graves, de comienzo abrupto o no fueron parte de los síntomas iniciales del paciente.

Si se decidiera suspender el tratamiento, se deberá reducir la dosis gradualmente, en el menor tiempo posible, pero teniendo en cuenta que una interrupción abrupta puede estar asociada con ciertos síntomas (ver *Advertencias y Precauciones* y *Posología y Forma de Administración, Discontinuación de Efexor XR*, para una descripción de los riesgos de la suspensión de Efexor XR).

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

Examen de pacientes para detectar trastorno bipolar

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

Síndrome Serotoninérgico

Se ha reportado el desarrollo de síndrome serotoninérgico potencialmente mortal con Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) e ISRS, incluyendo Efexor XR como único medicamento, pero en particular con la administración concomitante de otros agentes serotoninérgicos (entre ellos triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona, anfetaminas y hierba de San Juan) y con medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina tales como los IMAO, ambos previstos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y de otro tipo (como linezolid o azul de metileno intravenoso).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo: agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo: taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia, diaforesis, rubefacción y mareos), anormalidades neuromusculares (por ejemplo: temblor, rigidez, mioclonias, hiperreflexia, incoordinación), convulsiones y síntomas

gastrointestinales (por ejemplo: náuseas, vómitos y diarrea). Se recomienda una estrecha observación del paciente, para determinar la aparición del síndrome serotoninérgico.

Se contraindica el consumo simultáneo de Efexor XR con IMAOs (previstos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos). Tampoco se debe iniciar el tratamiento con Efexor XR en pacientes bajo tratamiento con IMAOs, como linezolid o azul de metileno intravenoso. Todos los informes sobre azul de metileno que proporcionaron información sobre la vía de administración incluyeron administración intravenosa en el rango de dosis entre 1 mg/kg y 8 mg/kg. Ningún informe incluyó la administración de azul de metileno por otras vías (como tabletas orales o inyección local en los tejidos) o a menores dosis. Puede que haya circunstancias en que sea necesario iniciar un tratamiento con IMAO, como linezolid o azul de metileno intravenoso en algún paciente que toma Efexor XR. En tal caso se debe suspender el tratamiento con Efexor XR antes de iniciar el tratamiento con el IMAO (ver *Contraindicaciones, Posología y Forma de Administración*).

Si el consumo simultáneo de Efexor XR con otros medicamentos serotoninérgicos (p. ej., triptanos, antidepresivos tricíclicos, mirtazapina, fentanilo, litio, tramadol, bupiriona, anfetaminas, triptófano o hierba de San Juan) se justifica clínicamente, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, en especial durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis. Los pacientes deben conocer el riesgo potencial de síndrome serotoninérgico. Si se presentan los eventos antes mencionados, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Efexor XR y cualquier otro agente serotoninérgico simultáneo y se debe iniciar un tratamiento sintomático de apoyo.

Aumentos de la Presión Arterial

En los ensayos controlados, hubo incrementos relacionados con la dosis en la presión arterial sistólica y diastólica, así como casos de hipertensión sostenida.

Monitoree la presión arterial antes de iniciar el tratamiento con Efexor XR y a intervalos regulares durante el tratamiento. Controle la hipertensión preexistente antes de iniciar el tratamiento con Efexor XR. Tenga cuidado al tratar a pacientes con hipertensión preexistente o afecciones cardiovasculares o cerebrovasculares que podría verse comprometida por aumentos en la presión arterial. La elevación sostenida de la presión arterial puede llevar a resultados adversos. Durante el tratamiento con Efexor XR se han informado casos de elevación de la presión arterial que requirieron tratamiento inmediato. Considere una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento para los pacientes que presenten un aumento sostenido de la presión arterial.

En todos los estudios clínicos con Efexor, el 1,4% de los pacientes en los grupos tratados con Efexor XR presentaron un aumento ≥ 15 mm Hg en la presión arterial diastólica en posición supina (PADS), con una presión arterial ≥ 105 mm Hg, en comparación con el 0,9% de los pacientes en los grupos con placebo. Del mismo modo, el 1% de los pacientes en los grupos tratados con Efexor XR presentaron un aumento ≥ 20 mm Hg en la presión arterial sistólica en posición supina (PASS), con una presión arterial ≥ 180 mm Hg, en comparación con el 0,3% de los pacientes en los grupos con placebo. El tratamiento con Efexor XR se asoció con hipertensión sostenida (definida como la PADS emergente durante el tratamiento ≥ 90 mm Hg y ≥ 10 mm Hg sobre el valor inicial para tres visitas consecutivas durante el tratamiento). Una cantidad insuficiente de pacientes recibió dosis medias de Efexor XR de más de 300 mg por día en estudios clínicos para evaluar por completo la incidencia de aumentos sostenidos en la presión arterial con estas dosis más elevadas.

Sangrado Anormal

Los ISRS e IRSN, entre ellos Efexor XR, pueden aumentar el riesgo de eventos de sangrado, desde equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragia gastrointestinal hasta hemorragia potencialmente mortal. El consumo simultáneo de aspirinas, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), warfarina y otros anticoagulantes u otros medicamentos conocidos por afectar la función plaquetaria pueden contribuir con el riesgo. Los informes de casos y estudios epidemiológicos (diseño de caso-control y de cohorte) han demostrado una asociación entre el uso de medicamentos que interfieren con la recaptación de la serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. A los pacientes se les debe advertir sobre el riesgo de sangrado asociado con el consumo simultáneo de Efexor XR y AINEs, aspirina u otros medicamentos que afecten la coagulación.

Glaucoma de ángulo cerrado

La dilatación de las pupilas que ocurre luego de la administración de muchos medicamentos antidepresivos incluido Efexor XR puede desencadenar un ataque de ángulo cerrado en pacientes con ángulos anatómicamente estrechos que no poseen una iridectomía patente.

Enfermedad Pulmonar Intersticial y Neumonía Eosinofílica

La enfermedad pulmonar intersticial y la neumonía eosinofílica asociadas con el tratamiento con venlafaxina se han informado en raras ocasiones. La posibilidad de estos eventos adversos se debe considerar en pacientes tratados con venlafaxina que presentan disnea progresiva, tos o dolor torácico. Dichos pacientes deben someterse a una evaluación médica inmediata y se debe considerar la interrupción del tratamiento con venlafaxina.

Disfunción sexual

El uso de IRSN, incluido Efexor XR, puede causar síntomas de disfunción sexual (ver *Reacciones Adversas*). En pacientes masculinos, el uso de IRSN puede provocar retraso o insuficiencia eyaculatoria, disminución de la libido y disfunción eréctil. En las pacientes femeninas, el uso de IRSN puede provocar una disminución de la libido y un orgasmo retrasado o ausente.

Es importante que los prescriptores pregunten acerca de la función sexual antes de iniciar Efexor XR y que pregunten específicamente acerca de los cambios en la función sexual durante el tratamiento, porque es posible que la función sexual no se informe de manera espontánea. Al evaluar los cambios en la función sexual, es importante obtener un historial detallado (incluido el momento en que aparecen los síntomas) porque los síntomas sexuales pueden tener otras causas, incluido el trastorno psiquiátrico subyacente. Discuta las posibles estrategias de manejo para ayudar a los pacientes a tomar decisiones informadas sobre el tratamiento.

Activación de los estados de manía/hipomanía

Se informó manía o hipomanía en pacientes tratados con Efexor XR por trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad social y trastorno de pánico en los estudios previos a la comercialización (ver Tabla 2). Pueden producirse casos de manía/hipomanía en una minoría de pacientes con trastornos del estado de ánimo tratados con otros antidepresivos.

Al igual que todos los agentes antidepresivos, Efexor XR debe administrarse con cautela en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía.

Tabla 2: Incidencia (%) de Manía o Hipomanía Informada en Pacientes Tratados con Efexor XR en Estudios Previos a la Comercialización

| Indicación | Efexor XR | Placebo |
|------------------------------------|-----------|---------|
| Trastorno depresivo mayor | 0,3 | 0,0 |
| Trastorno de ansiedad generalizada | 0,0 | 0,2 |
| Trastorno de ansiedad social | 0,2 | 0,0 |
| Trastorno de pánico | 0,1 | 0,0 |

Síndrome de discontinuación

Los síntomas de discontinuación se han evaluado sistemáticamente en pacientes que toman venlafaxina, incluidos análisis prospectivos de estudios clínicos en trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y encuestas retrospectivas de estudios en trastorno depresivo mayor (TDM) y trastorno de ansiedad social (TAS). Se ha descubierto que la interrupción o la reducción brusca de la dosis de venlafaxina a distintas dosis se asocia con la aparición de nuevos síntomas, cuya frecuencia aumenta con el aumento del nivel de dosis y con una mayor duración del tratamiento. Los síntomas notificados incluyen agitación, anorexia, ansiedad, confusión, alteración de la coordinación y el equilibrio, diarrea, mareos, sequedad de boca, estado de ánimo disfórico, fasciculación, fatiga, síntomas similares a los de la gripe, dolores de cabeza, hipomanía, insomnio, náuseas, nerviosismo, pesadillas, alteraciones sensoriales (incluyendo sensaciones similares a descargas eléctricas), somnolencia, sudoración, temblor, vértigo y vómitos.

Ha habido informes posteriores a la comercialización de síntomas graves de interrupción del tratamiento que pueden ser prolongados y graves. Se han observado en pacientes suicidio consumado, pensamientos suicidas, agresión y comportamiento violento durante la reducción de la dosis de Efexor XR, incluso durante la interrupción. Otros informes posteriores a la comercialización describen cambios visuales (como visión borrosa o dificultad para concentrarse) y aumento de la presión arterial después de suspender o reducir la dosis de Efexor XR.

Durante la comercialización de Efexor XR, otros IRSN e ISRS, ha habido informes espontáneos de otros eventos adversos que ocurren al suspender estos medicamentos, particularmente cuando la

discontinuación es repentina, incluidos los siguientes: irritabilidad, letargo, labilidad emocional, tinnitus y convulsiones.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar estos síntomas cuando se interrumpe el tratamiento con Efexor XR. Se recomienda una reducción gradual de la dosis, en lugar de una interrupción abrupta. Si se presentan síntomas intolerables después de una disminución de la dosis o al suspender el tratamiento, se puede considerar la reanudación de la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el proveedor de atención médica puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual. En algunos pacientes, es posible que sea necesario que la interrupción del tratamiento se realice durante un período de varios meses (ver *Posología y Forma de Administración*).

Convulsiones

Han ocurrido convulsiones con el tratamiento con venlafaxina. Al igual que otros agentes antidepresivos, Efexor XR debe utilizarse con cautela en pacientes con antecedentes de convulsiones y el tratamiento debe interrumpirse en cualquier paciente que desarrolle un estado convulsivo. Se debe mitigar el riesgo en pacientes con factores de riesgo y uso de medicamentos concomitantes que disminuyen el umbral convulsivo.

Hiponatremia

Puede ocurrir hiponatremia como resultado del tratamiento con ISRS e IRSN, incluyendo Efexor XR. En muchos casos, la hiponatremia parece ser el resultado del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). Se han reportado casos con niveles de sodio en suero menores a 110 mmol/l. Pacientes que estén tomando diuréticos, pacientes de edad avanzada o pacientes con depleción de volumen o deshidratados pueden presentar mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRS e IRSN (ver *Advertencias y Precauciones, Uso en pacientes de edad avanzada*). Se debe considerar la discontinuación de Efexor XR en pacientes con hiponatremia sintomática y se debe instituir la intervención médica apropiada.

Los signos y síntomas de la hiponatremia incluyendo cefaleas, falta de concentración, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede terminar en caídas. Los signos y síntomas asociados con casos más severos y/o agudos han incluido alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

Cambios en el Peso y la Estatura en Pacientes Pediátricos

Cambios en el Peso

El cambio promedio en el peso corporal y la incidencia de pérdida de peso (porcentaje de pacientes que perdieron 3,5% o más) en los estudios pediátricos controlados con placebo de trastorno de depresión mayor, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social se presentan en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3: Cambio Promedio en el Peso Corporal (kg) desde el Comienzo del Tratamiento en Pacientes Pediátricos en Estudios Doble Ciego Controlados con Placebo de Efexor XR

| Indicación (Duración) | Efexor XR | Placebo |
|--|---------------|---------------|
| Trastorno de depresión mayor y Trastorno de ansiedad generalizada (4 estudios combinados, 8 semanas) | -0,45 (n=333) | +0,77 (n=333) |
| Trastorno de ansiedad social (16 semanas) | -0,75 (n=137) | +0,76 (n=148) |

Tabla 4: Incidencia (%) de los Pacientes Pediátricos que Presentaron Pérdida de Peso (3,5% o más) en Estudios Doble Ciego Controlados con Placebo de Efexor XR

| Indicación (Duración) | Efexor XR | Placebo |
|--|-------------------------|-------------|
| Trastorno de depresión mayor y Trastorno de ansiedad generalizada (4 estudios combinados, 8 semanas) | 18 ^a (n=333) | 3,6 (n=333) |
| Trastorno de ansiedad social (16 semanas) | 47 ^a (n=137) | 14 (n=148) |

^a p <0,001 en comparación con placebo

La pérdida de peso no se limitó a pacientes con anorexia emergente durante el tratamiento (ver *Advertencias y Precauciones*).

Los riesgos asociados con el uso de Efexor XR en un plazo más largo se evaluaron en un estudio abierto de trastorno de depresión mayor en niños y adolescentes que recibieron Efexor XR hasta por seis

meses. Los niños y adolescentes en el estudio mostraron aumentos de peso que fueron inferiores a lo esperado, según los datos de pares emparejados en edad y sexo. La diferencia entre el aumento de peso observado y el aumento de peso esperado fue superior entre los niños (<12 años de edad) que entre los adolescentes (≥12 años de edad).

Cambios en la Estatura

La Tabla 5 muestra el aumento promedio en la estatura en pacientes pediátricos a corto plazo, en estudios controlados con placebo de trastorno de depresión mayor, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social. Las diferencias en los aumentos en la estatura en los estudios de trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de depresión mayor fueron más notables en pacientes menores de doce años.

Tabla 5: Aumentos de Estatura (cm) Promedio en Pacientes Pediátricos en Estudios Controlados con Placebo de Efexor XR

| Indicación (Duración) | Efexor XR | Placebo |
|--|--------------------------|-------------|
| Trastorno de depresión mayor (8 semanas) | 0,8 (n=146) | 0,7 (n=147) |
| Trastorno de ansiedad generalizada (8 semanas) | 0,3 ^a (n=122) | 1,0 (n=132) |
| Trastorno de ansiedad social (16 semanas) | 1,0 (n=109) | 1,0 (n=112) |

^a p = 0,041

En el estudio abierto de TDM de seis meses, los niños y los adolescentes tuvieron aumentos en la estatura que fueron inferiores a los esperados, según datos de pares emparejados en edad y sexo. La diferencia entre los índices de crecimiento observados y esperados fue superior entre los niños (<12 años de edad) que entre los adolescentes (≥12 años de edad).

Cambios de Apetito en Pacientes Pediátricos

La disminución del apetito (informada como anorexia emergente durante el tratamiento) se observó con más frecuencia en los pacientes tratados con Efexor XR, en comparación con los pacientes tratados con placebo, durante la evaluación previa a la comercialización de Efexor XR para trastorno de depresión mayor, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social (ver Tabla 6).

Tabla 6: Incidencia (%) del Apetito Disminuido y los Índices de Interrupción Asociados^a (%) en Pacientes Pediátricos en Estudios Controlados con Placebo de Efexor XR

| Indicación (Duración) | Efexor XR | | Placebo | |
|---|------------|--------------|------------|--------------|
| | Incidencia | Interrupción | Incidencia | Interrupción |
| Trastorno de depresión mayor y Trastorno de ansiedad generalizada (combinados, 8 semanas) | 10 | 0,0 | 3 | - |
| Trastorno de ansiedad social (16 semanas) | 22 | 0,7 | 3 | 0,0 |

^a Los índices de interrupción para la pérdida de peso fueron del 0,7% para los pacientes que recibieron Efexor XR o placebo

Riesgo de abuso y dependencia

Aunque la venlafaxina no se ha estudiado de forma sistemática en cuanto a su potencial para abuso, los estudios clínicos no mostraron indicios de conducta dependiente en pacientes que reciben venlafaxina. Sin embargo, no es posible predecir a partir de la experiencia previa a la comercialización la extensión en la cual un medicamento activador del SNC será mal usado, desviado y/o abusado una vez que se comercialice. Por consiguiente, el médico debe evaluar posibles antecedentes de abuso de drogas y vigilar de cerca a estos pacientes a fin de detectar signos de uso indebido o abusivo de Efexor XR, por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumento de las dosis o búsqueda compulsiva de medicación.

Estudios *in vitro* revelaron que la venlafaxina no tiene virtualmente ninguna afinidad para los receptores de opiáceos, benzodiazepina, fenciclidina (PCP) o ácido N-metil-D-aspártico (NMDA). No se encontró que la venlafaxina tenga una actividad importante estimulante del SNC en los roedores. En los estudios de discriminación de medicamentos en primates, la venlafaxina no mostró ningún riesgo de abuso estimulante ni depresivo importante. Se han informado efectos de interrupción en pacientes que recibieron venlafaxina (ver *Posología y Forma de Administración*).

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y ALTERACIONES DE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis

Se administró venlafaxina por sonda oral a ratones durante 18 meses en dosis de hasta 120 mg/kg por día (1,7 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos en mg/m²). También se administró venlafaxina por gavaje oral a ratas durante 24 meses en dosis de hasta 120 mg/kg/día. En las ratas expuestas a la dosis de 120 mg/kg, la concentración plasmática de la venlafaxina al efectuar la necropsia fue 6 veces (ratas hembra) y 1 vez (ratas macho) más elevada que la concentración plasmática en pacientes tratados con la dosis máxima recomendada. Los niveles plasmáticos de ODV fueron inferiores en ratas que en los pacientes tratados con la dosis máxima recomendada. El tratamiento con venlafaxina no produjo aumento de tumores en ratones o ratas.

La ODV, el principal metabolito humano de venlafaxina, administrado por sonda nasogástrica a ratones y ratas durante 2 años no aumentó la incidencia de tumores en ninguno de los estudios. Los ratones recibieron ODV a dosis de hasta 500/300 mg/kg/día (la dosis se redujo después de 45 semanas de dosificación). La exposición a la dosis de 300 mg/kg/día es 9 veces mayor que la dosis humana de 225 mg/día. Las ratas recibieron ODV en dosis de hasta 300 mg/kg/día (machos) o 500 mg/kg/día (hembras). La exposición a la dosis más alta es aproximadamente 8 (machos) u 11 (hembras) veces la dosis humana de 225 mg/día.

Mutagénesis

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

Deterioro de la fertilidad

Los estudios de reproducción y fertilidad en ratas no demostraron efectos sobre la fertilidad en machos o hembras con dosis orales de hasta 2 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos ajustada por mg/m² o hasta 8 veces ajustada por mg/kg.

Se observó fertilidad reducida en un estudio en el que se sometió a ratas hembra y macho a una exposición al metabolito principal de la venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina (ODV), de aproximadamente 2 a 3 veces la de la dosis humana de 225 mg/día antes y durante el apareamiento y la gestación. Se desconoce la importancia de este hallazgo en los seres humanos.

Embarazo

Efectos Teratogénicos

La venlafaxina no causó malformaciones en las crías de ratas o conejas a las que se les administraron dosis de hasta 2,5 veces (rata) o 4 veces (coneja) la dosis diaria máxima recomendada para humanos en mg/m². Sin embargo, en las ratas, cuando la dosificación comenzó durante el embarazo y continuó hasta el destete hubo una disminución en el peso de las crías, un aumento en la cantidad de crías que nacieron muertas y un aumento de muertes de crías durante los primeros 5 días de lactancia. Se desconoce la causa de estas muertes. Estos efectos ocurrieron con 2,5 veces (mg/m²) la dosis diaria máxima recomendada para humanos. La dosis sin efecto para la mortalidad de las crías de las ratas fue de 0,25 veces la dosis para humanos, en mg/m². En estudios de desarrollo reproductivo en ratas y conejas con O-desmetilvenlafaxina (ODV), el metabolito humano más importante de la venlafaxina, no se observó evidencia de teratogenicidad en márgenes de exposición de 13 en ratas y de 0,3 en conejas. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Efexor XR debe utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son factores de predicción de la respuesta humana, este medicamento debe utilizarse durante el embarazo solamente si es claramente necesario.

Efectos No Teratogénicos

Algunos neonatos expuestos a la venlafaxina, otros IRSN o ISRS, a fines del tercer trimestre del embarazo desarrollaron complicaciones que requirieron alimentación por sonda, apoyo respiratorio u hospitalización prolongada. Dichas complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto. Los hallazgos clínicos informados han incluido dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura, dificultad para la alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonia, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad y llanto constante. Estas

características concuerdan con un efecto tóxico directo de los ISRS e IRSN o, posiblemente, un síndrome de interrupción del medicamento. Se debe hacer notar que, en algunos casos, el cuadro clínico es compatible con síndrome serotoninérgico (ver *Advertencias y Precauciones e Interacciones*). Cuando se trata con Efexor XR a mujeres embarazadas durante el tercer trimestre, el médico debe considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento.

Trabajo de Parto y Parto

Se desconoce el efecto de la venlafaxina sobre el trabajo de parto y el parto en seres humanos.

Lactancia

La venlafaxina y la ODV se excretan en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes a partir de Efexor XR, se deberá decidir entre suspender la lactancia o la administración de venlafaxina, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso en pediatría

Se han realizado dos ensayos controlados con placebo en 766 pacientes pediátricos con TDM y dos ensayos controlados con placebo en 793 pacientes pediátricos que sufren TAG con Efexor XR. Los datos no fueron suficientes como para respaldar una petición para el uso en pacientes pediátricos. Si se considera la administración de Efexor XR a un niño o adolescente, se deben sopesar los riesgos potenciales en comparación con la necesidad clínica.

Aunque no se han diseñado estudios para evaluar de manera primaria el efecto de Efexor XR sobre el crecimiento, el desarrollo y la maduración de los niños y adolescentes, los estudios que se han realizado indican que Efexor XR puede afectar de forma adversa el peso y la estatura. Si se toma la decisión de tratar a un paciente pediátrico con Efexor XR, se recomienda un monitoreo regular del peso y la estatura durante el tratamiento, en especial si se va a continuar a largo plazo. La seguridad del tratamiento con Efexor XR para los pacientes pediátricos no se ha evaluado en forma sistemática para el tratamiento crónico durante más de seis meses de duración. En los estudios realizados en pacientes pediátricos (entre 6 y 17 años de edad), la ocurrencia de aumentos de la presión arterial y del colesterol considerados de importancia clínica en pacientes pediátricos fue similar a la observada en pacientes adultos. En consecuencia, las precauciones para los adultos se aplican también para los pacientes pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzada

El porcentaje de pacientes en estudios clínicos con Efexor XR que padecían Trastorno depresivo mayor, Trastorno de ansiedad generalizada, Trastorno de ansiedad social y Trastorno de pánico, y tenían 65 años de edad o más se presenta en la Tabla 7.

Tabla 7: Porcentaje (y Cantidad de Pacientes Estudiados) de Pacientes 65 Años de Edad y Más Según Indicación^a

| Indicación | Efexor XR |
|------------------------------------|------------------|
| Trastorno depresivo mayor | 4 (14/357) |
| Trastorno de ansiedad generalizada | 6 (77/1381) |
| Trastorno de ansiedad social | 1 (10/819) |
| Trastorno de pánico | 2 (16/1001) |

^a Además, en la evaluación previa a la comercialización de Efexor (liberación inmediata), el 12% (357/2897) de los pacientes tenían ≥ 65 años de edad.

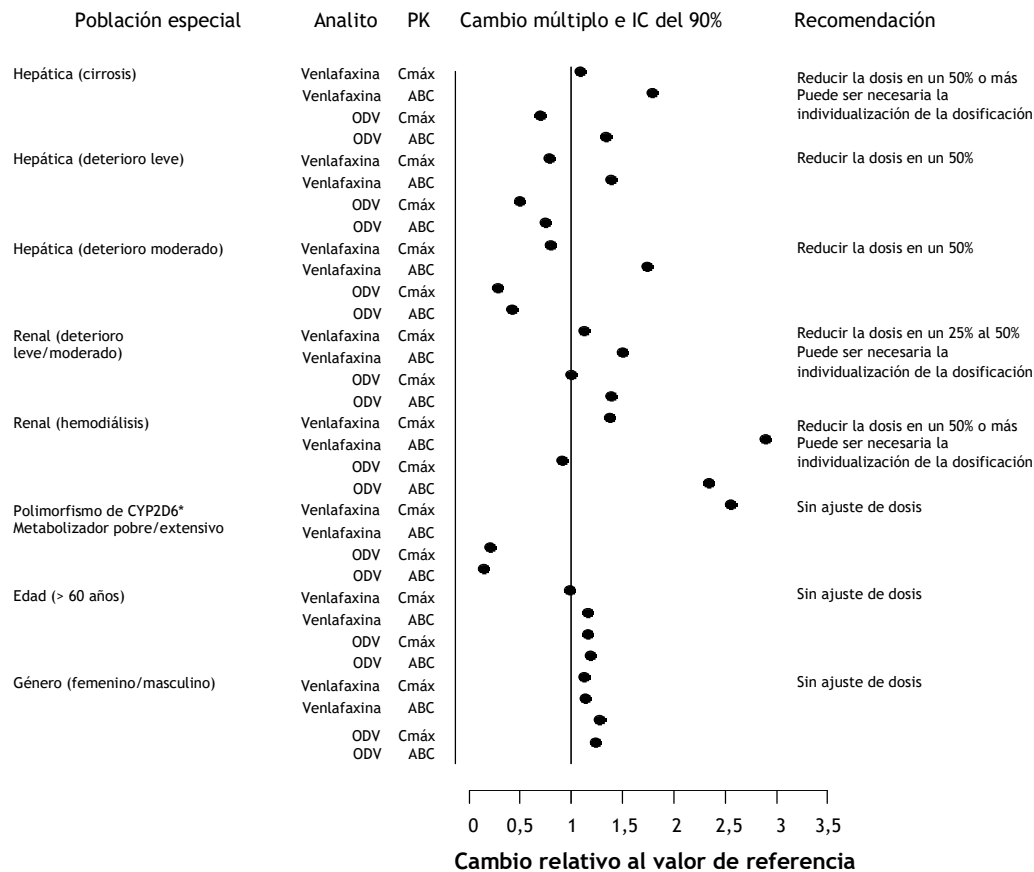
No se observaron diferencias globales en cuanto a la eficacia o la inocuidad entre los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes, y otra experiencia clínica reportada no ha identificado en general diferencias en la respuesta entre los pacientes geriátricos y los más jóvenes. Sin embargo, no es posible descartar totalmente una mayor sensibilidad al fármaco en pacientes de edad avanzada. ISRS e IRSN, incluyendo Efexor XR, han sido asociados con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes geriátricos, los cuales pueden tener un mayor riesgo de padecer dicho evento adverso (ver *Advertencias y Precauciones, Hiponatremia*).

La farmacocinética de la venlafaxina y la ODV no se altera sustancialmente en los pacientes de edad avanzada (ver Figura 1). No se recomienda un ajuste de dosis para los pacientes de edad avanzada solamente basado en la edad, aunque otras circunstancias clínicas, algunas de las cuales pueden ser

más importantes en los pacientes de edad avanzada (tales como el deterioro renal o hepático), pueden justificar una reducción de la dosis (ver *Posología y Forma de Administración*).

USO EN SUBGRUPOS DE PACIENTES

Figura 1: Farmacocinética de la Venlafaxina y su metabolito O-desmetilvenlafaxina (ODV) en Poblaciones Especiales.



Abreviaturas: ODV, O-desmetilvenlafaxina; ABC, área bajo la curva; C_{máx}, concentraciones plasmáticas pico;
*Se espera un efecto similar con los inhibidores fuertes del CYP2D6

INTERACCIONES

Inhibidores de la monoaminoxidasa

Se han informado reacciones adversas, algunas de ellas serias, en pacientes que recientemente han interrumpido el consumo de un IMAO y comenzaron con antidepresivos con propiedades farmacológicas similares al Efexor XR (IRSN o ISRS), o que habían interrumpido recientemente un tratamiento con IRSN o ISRS antes del inicio de un IMAO (ver *Posología y Forma de Administración, Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones*).

Agentes activos sobre el sistema nervioso central

No se ha evaluado en forma sistemática el riesgo de emplear venlafaxina en combinación con otras drogas que actúan sobre el SNC. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se administre venlafaxina en combinación con otros agentes activos sobre el SNC.

Medicamentos Serotoninérgicos

A partir del mecanismo de acción de Efexor XR y su potencial para el síndrome de la serotonina, se aconseja tener precaución al administrar Efexor XR de manera simultánea a otros medicamentos que puedan afectar los sistemas de los neurotransmisores serotoninérgicos, tales como los triptanos, ISRS, otros IRSN, linezolid (un antibiótico que es un IMAO no selectivo reversible), litio, tramadol o hierba

de San Juan. Si el tratamiento simultáneo con Efexor XR y estos medicamentos está clínicamente justificado, se aconseja una adecuada observación del paciente, en particular durante el inicio del tratamiento y al incrementar las dosis. No se recomienda el consumo simultáneo de Efexor XR y suplementos de triptófano (ver *Posología y Forma de Administración, Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones*).

Medicamentos que Interfieren con la Hemostasis (p. ej., AINEs, Aspirina y Warfarina)

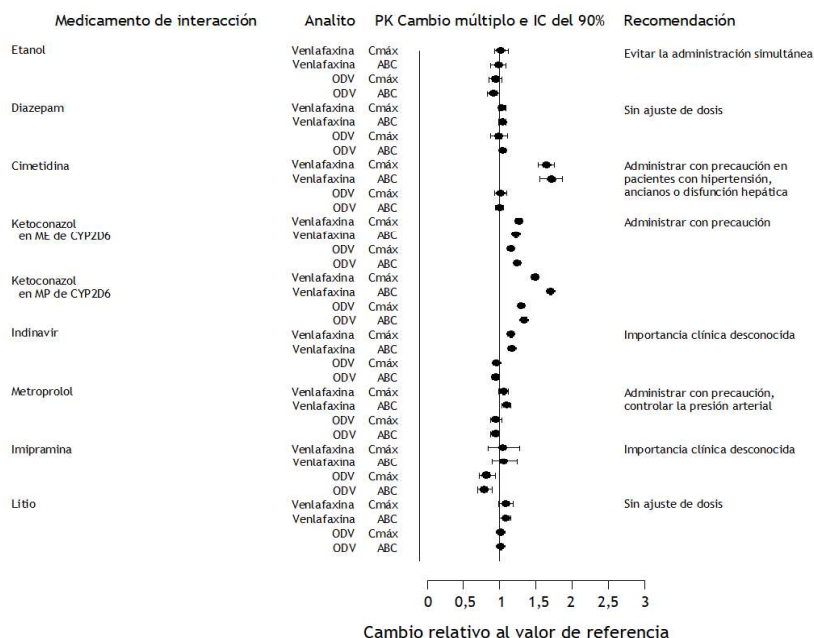
La liberación de serotonina mediante las plaquetas juega un papel importante en la hemostasis. El uso de medicamentos psicotrópicos que interfieren con la recaptación de la serotonina se asocia con la ocurrencia de sangrado gastrointestinal superior, y el consumo concurrente de un AINE o aspirina puede potenciar el riesgo de sangrado (ver *Advertencias y Precauciones*). Se han informado alteraciones de los efectos anticoagulantes, entre ellas un aumento del sangrado, cuando los ISRS y los IRSN se coadministran con warfarina. Los pacientes que reciben tratamiento con warfarina deben monitorearse de cerca al iniciar o suspender el tratamiento con Efexor XR.

Fármacos para bajar de peso

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del tratamiento con venlafaxina en combinación con fármacos para bajar de peso, entre ellos la fentermina. No se recomienda la administración simultánea de Efexor XR y fármacos para bajar de peso. Efexor XR no está indicado para adelgazar, ni como medicamento único ni en combinación con otros productos.

Efectos de otros Medicamentos sobre Efexor XR

Figura 2: Efecto de los Medicamentos que Interactúan en la Farmacocinética de la Venlafaxina y el Metabolito Activo O-desmetilvenlafaxina (ODV).

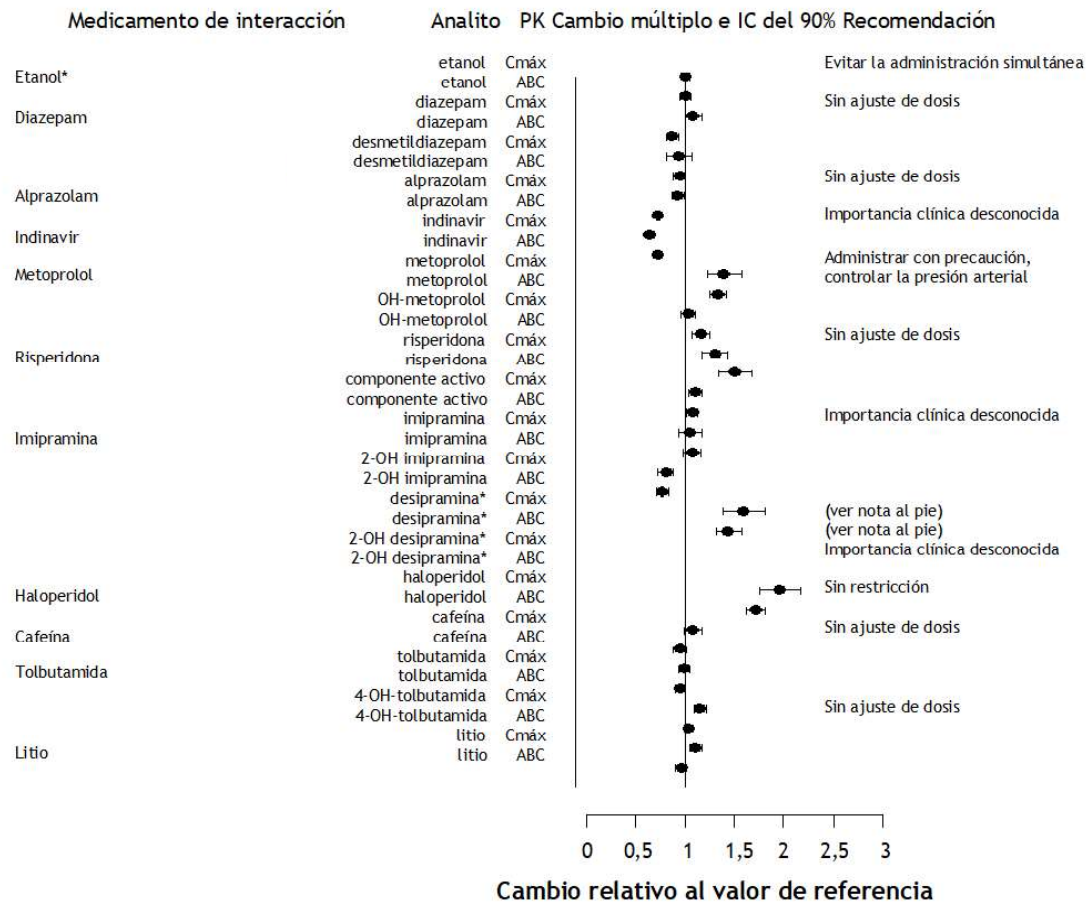


Abreviaturas: ODV, O-desmetilvenlafaxina; ABC, área bajo la curva; C_{máx}, concentraciones plasmáticas pico; ME, metabolizadores extensivos; MP, metabolizadores pobres

*Sin ajuste de dosis en la administración simultánea con los inhibidores de CYP2D6 (Fig. 1 y Sección de Metabolismo)

Efectos de Efexor XR sobre Otros Medicamentos

Figura 3: Efecto de la Venlafaxina sobre los Medicamentos que Interactúan en la Farmacocinética y sus Metabolitos Activos.



* Los datos para 2-OH desipramina no se graficaron para aumentar la claridad; el cambio múltiplo y el IC del 90% para la C_{máx} y el ABC de 2-OH desipramina fueron de 6,6 (5,5, 7,9) y 4,4 (3,8, 5,0), respectivamente.

Nota: La administración de la venlafaxina en un régimen estable no exageró los efectos psicomotores ni psicométricos inducidos por el etanol en estos mismos pacientes mientras no recibían venlafaxina.

Cambios en los resultados de laboratorio

El tratamiento con Efexor XR administrado a pacientes con trastorno depresivo mayor durante períodos de hasta 12 semanas, en estudios controlados con placebo llevados a cabo en la etapa previa a la comercialización, se asoció con un incremento promedio en la concentración del colesterol plasmático de aproximadamente 1,5 mg/dl, comparado con una disminución media final de 7,4 mg/dl para el placebo. El tratamiento con Efexor XR administrado a pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (GAD) por períodos de hasta ocho semanas y de hasta seis meses, en estudios controlados con placebo llevados a cabo en la etapa previa a la comercialización, se asoció con un incremento promedio en la concentración del colesterol plasmático de aproximadamente 1,0 mg/dl y 2,3 mg/dl, respectivamente, mientras que los pacientes tratados con placebo experimentaron una disminución media final de 4,9 mg/dl y 7,7 mg/dl, respectivamente. El tratamiento con Efexor XR administrado a pacientes con trastorno de ansiedad social por períodos de hasta 12 semanas y de hasta seis meses, en estudios controlados con placebo llevados a cabo en la etapa previa a la comercialización, se asoció con un incremento promedio en la concentración del colesterol plasmático de aproximadamente 7,9 mg/dl y 5,6 mg/dl, respectivamente, mientras que los pacientes tratados con placebo experimentaron una disminución media final de 2,9 mg/dl y 4,2 mg/dl, respectivamente. El tratamiento con Efexor XR administrado a pacientes con trastorno del pánico durante períodos de hasta 12 semanas, en estudios controlados con placebo llevados a cabo en la etapa previa a la comercialización, se asoció con un incremento promedio en la concentración del colesterol

plasmático de aproximadamente 5,8 mg/dl, comparado con una disminución media final de 3,7 mg/dl para el placebo.

Interacciones con Pruebas de Laboratorio

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Pensamientos y Comportamientos Suicidas

Se recomienda a los pacientes, sus familiares y cuidadores que estén atentos ante la presencia de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia, intranquilidad psicomotora, hipomanía, manía, otros cambios inusuales de comportamiento, agravación de la depresión y aparición de tendencias suicidas, especialmente al inicio del tratamiento antidepresivo y cuando se aumenta o reduce la dosis. Dichos síntomas deberán ser notificados al médico o profesional de la salud del paciente, especialmente si son graves, de comienzo abrupto o no formaban parte de los síntomas que presentaba el paciente. Síntomas como los mencionados pueden estar asociados con un mayor riesgo de ideas y conductas suicidas e indican la necesidad de un monitoreo muy estricto (ver *Advertencias y Precauciones*).

Medicación Concomitante

Se recomienda a los pacientes que utilizan Efexor XR no usar concomitantemente otros productos que contienen venlafaxina o desvenlafaxina. Los profesionales de la salud deben instruir a los pacientes de no tomar Efexor XR con un IMAO o en los 14 días después de interrumpir un IMAO y esperar 7 días después de interrumpir Efexor XR antes de iniciar el tratamiento con un IMAO (ver *Contraindicaciones*).

Síndrome Serotoninérgico

Se advierte a los pacientes tener precaución debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de Efexor XR y triptanos, tramadol, anfetaminas, suplementos de triptófano, con antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos, u otros agentes serotoninérgicos (ver *Advertencias y Precauciones e Interacciones*).

Presión arterial elevada

Se recomienda a los pacientes monitorear regularmente la presión arterial mientras se encuentran tomando Efexor XR (ver *Advertencias y Precauciones*).

Sangrado anormal

Se advierte a los pacientes tener precaución sobre el uso concomitante de Efexor XR y AINEs, aspirina, warfarina u otros medicamentos que afecten la coagulación, ya que el uso combinado de medicamentos psicotrópicos que interfirieren con la recaptación de serotonina y estos agentes se asocia con un aumento en el riesgo de sangrado.

Glaucoma de Ángulo cerrado

Se advierte a los pacientes que tomar Efexor XR puede producir dilatación leve de pupilas que, en individuos susceptibles, puede llevar a un episodio de glaucoma por cierre angular. El glaucoma preexistente suele ser de ángulo abierto porque el glaucoma de ángulo cerrado, cuando es diagnosticado, puede ser tratado definitivamente con iridectomía. El glaucoma de ángulo abierto no es un factor de riesgo para el glaucoma de ángulo cerrado. Los pacientes pueden querer ser examinados para determinar si son o no susceptibles al glaucoma de ángulo cerrado y, de serlo,

someterse a un procedimiento profiláctico (por ejemplo, iridectomía) (ver *Advertencias y Precauciones*).

Activación de la Manía/Hipomanía

Se recomienda a los pacientes, sus familias y cuidadores estar atentos a los signos de activación de la manía/hipomanía (ver *Advertencias y Precauciones*).

Enfermedad cardiovascular/cerebrovascular

Se recomienda tener precaución al administrar Efexor XR con trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o del metabolismo de los lípidos.

Elevación del colesterol y de los triglicéridos en sangre

Se advierte a los pacientes que pueden ocurrir elevaciones en el colesterol total, LDL y triglicéridos, y se podría considerar la medición de los lípidos en sangre.

Síndrome de discontinuación

Se recomienda a los pacientes no dejar de tomar Efexor XR sin consultar primero con su profesional de la salud. Los pacientes deben estar conscientes que pueden ocurrir efectos de discontinuación cuando dejan de tomar Efexor XR (ver *Advertencias y Precauciones*).

Disfunción sexual

Informe a los pacientes que el uso de Efexor XR puede causar síntomas de disfunción sexual tanto en pacientes masculinos como femeninos. Informe a los pacientes que deben discutir cualquier cambio en la función sexual y las posibles estrategias de manejo con su proveedor de atención médica.

Interferencia con el desempeño cognitivo y motor

Se recomienda a los pacientes tener precaución al operar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con Efexor XR no afecta de manera adversa su habilidad para realizar dichas actividades.

Alcohol

Se recomienda a los pacientes evitar el alcohol mientras están en tratamiento con Efexor XR (ver *Interacciones*).

Reacciones Alérgicas

Se recomienda a los pacientes notificar a su médico si desarrollan algún fenómeno alérgico como erupción, urticaria, hinchazón o dificultad para respirar.

Embarazo

Se recomienda a las pacientes notificar a su médico si quedan embarazadas o desean quedar embarazadas durante la terapia (ver *Advertencias y Precauciones, Embarazo*).

Lactancia

Se recomienda a las pacientes notificar a su médico si se encuentran amamantando (ver *Advertencias y Precauciones, Lactancia*).

Gránulos residuales

Efexor XR contiene gránulos que liberan el medicamento lentamente en el tracto digestivo. La porción insoluble de estos gránulos es eliminada y los pacientes podrían verlos en las heces o vía colostomía. Los pacientes deben tener en cuenta que el principio activo ya ha sido absorbido para el momento en que ven los gránulos.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Hipersensibilidad (ver *Contraindicaciones*)
- Pensamientos y Comportamientos Suicidas en Niños, Adolescentes y Adultos (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Síndrome Serotoninérgico (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Aumentos de la Presión Arterial (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Sangrado Anormal (ver *Advertencias y Precauciones*)

- Glaucoma de Ángulo Cerrado (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Activación de los estados de manía/hipomanía (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Síndrome de Discontinuaación (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Convulsiones (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Hiponatremia (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Cambios en el Peso y la Estatura en Pacientes Pediátricos (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Cambios de Apetito en Pacientes Pediátricos (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Enfermedad Pulmonar Intersticial y Neumonía Eosinofílica (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Disfunción Sexual (ver *Advertencias y Precauciones*)

La siguiente tabla muestra una lista de reacciones adversas a la droga, según la clasificación por órganos y sistemas, por categoría de frecuencia y en orden decreciente de severidad en cada categoría.

Las frecuencias se definen como:

| | |
|----------------|------------------|
| Muy frecuentes | ≥ 10% |
| Frecuentes | ≥ 1% y < 10% |
| Infrecuentes | ≥ 0,1% y < 1% |
| Raros | ≥ 0,01% y < 0,1% |
| Muy raros | < 0,01% |

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Frecuencia | Reacción Adversa |
|--|----------------|---|
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático | Raros | Agranulocitosis*, Anemia aplásica*, Pancitopenia*, Neutropenia* |
| | Muy Raros | Trombocitopenia, Tiempo de sangrado prolongado* |
| Trastornos del sistema inmune | Raros | Anafilaxia |
| Trastornos endócrinos | Raros | Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética* |
| | Muy Raros | Prolactina aumentada* |
| Trastornos metabólicos/nutricionales | Frecuentes | Disminución del apetito |
| | Raros | Hiponatremia |
| Trastornos psiquiátricos | Muy Frecuentes | Insomnio |
| | Frecuentes | Sueños anormales, Nerviosismo, Disminución de la libido, Agitación*, Anorgasmia |
| | Infrecuentes | Confusión*, Manía, Hipomanía, Despersonalización, Alucinaciones, Orgasmo anormal, Bruxismo*, Apatía |
| | Raros | Delirio* |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy Frecuentes | Cefalea*, Mareos, Sedación |
| | Frecuentes | Acatisia/inquietud psicomotora*, Temblores, Parestesia, Alteración del gusto |
| | Infrecuentes | Síncope, Mioclonía, Alteración del equilibrio*, Alteración de la coordinación*, Discinesia* |
| | Raros | Síndrome neuroléptico maligno*, Síndrome serotoninérgico, Convulsión, Disonía* |
| | Muy Raros | Discinesia tardía |
| Trastornos del ojo | Frecuentes | Trastornos visuales, Trastornos de la acomodación visual, Midriasis |
| | Raros | Glaucoma de ángulo cerrado* |
| Trastornos del oído y del laberinto | Frecuentes | Tinnitus* |
| Trastornos cardiacos | Frecuentes | Taquicardia, Palpitaciones* |
| | Raros | Torsade de pointes*, Taquicardia ventricular*, Fibrilación ventricular, Prolongación del intervalo QT * Cardiomiopatía por stress (Cardiomiopatía de Takotsubo) |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | Hipertensión, Oleadas de calor/rubor |
| | Infrecuentes | Hipotensión postural, Hipotensión* |

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Frecuencia | Reacción Adversa |
|--|----------------|---|
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | Frecuentes | Disnea*, Bostezos |
| | Raros | Enfermedad intersticial pulmonar, Eosinofilia pulmonar* |
| Trastornos gastrointestinales | Muy Frecuentes | Náuseas, Xerostomía, Constipación |
| | Frecuentes | Diarrea*, Vómitos |
| | Infrecuentes | Hemorragia gastrointestinal* |
| | Raros | Pancreatitis* |
| Trastornos hepatobiliares | Infrecuentes | Anormalidades en las pruebas de la función hepática * |
| | Raros | Hepatitis* |
| Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo | Muy Frecuentes | Hiperhidrosis* |
| | Frecuentes | Erupción, Prurito*, Sudores nocturnos* |
| | Infrecuentes | Urticaria*, Alopecia*, Equimosis, Reacción de fotosensibilidad |
| | Raros | Síndrome de Stevens-Johnson*, Necrólisis epidérmica tóxica*, Angioedema*, Eritema multiforme* |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Frecuentes | Aumento del tono muscular |
| | Raros | Rabdomiólisis* |
| Trastornos del sistema urinario | Frecuentes | Dificultad en la micción, Retención urinaria, Polaquiuria* |
| | Infrecuentes | Incontinencia urinaria* |
| Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas | Frecuentes | Disfunción eréctil, Eyaculación anormal |
| | Infrecuentes | Metrorragia*, Menorragia* |
| Trastornos generales y del sitio de administración. | Frecuentes | Fatiga, Astenia, Escalofríos* |
| | Muy Raros | Sangrado de mucosas* |
| Investigaciones | Frecuentes | Pérdida de peso, Aumento de peso |
| | Infrecuentes | Elevación del colesterol sérico* |
| Heridas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos | Infrecuentes | Fractura ósea |

* Reacción adversa identificada durante el uso poscomercialización

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

SOBREDOSIS

Durante las evaluaciones previas a la comercialización de Efexor XR (para TDM, TAG, TAS y TP), hubo 6 informes de sobredosis aguda con Efexor XR, ya fuere como medicamento único o en combinación con otros medicamentos y/o alcohol.

La somnolencia fue el síntoma más comúnmente informado. Entre los otros síntomas informados estuvieron parestesia en los cuatro miembros, mareos moderados, náuseas, adormecimiento de manos y pies y olas de frío y calor 5 días después de la sobredosis. En la mayoría de los casos, ningún signo o síntoma se asoció con la sobredosis. La mayoría de los informes incluyeron la ingesta y se estimó que la dosis total de venlafaxina consumida no fue varias veces superior a la dosis terapéutica usual. Se observó que un paciente que consumió 2,75 g de venlafaxina tuvo dos convulsiones generalizadas y una prolongación del QTc a 500 msec, en comparación con 405 msec en el periodo inicial. Se informó una taquicardia sinusal leve en dos de los otros pacientes.

Las acciones realizadas para tratar la sobredosis incluyeron ningún tratamiento, hospitalización y tratamiento sintomático, y la hospitalización más tratamiento con carbón activado. Todos los pacientes se recuperaron.

Durante los estudios poscomercialización, se informaron casos de sobredosis con venlafaxina, principalmente en combinación con alcohol y/u otras drogas. Los eventos más comúnmente informados relacionados con sobredosis fueron taquicardia, cambios en el nivel de consciencia (que osciló desde somnolencia hasta coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Otros eventos registrados incluyeron variaciones electrocardiográficas (por ejemplo, prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación de QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo, rhabdomiólisis, necrosis hepática, síndrome serotoninérgico y muerte.

Los estudios retrospectivos publicados informan que la sobredosis de venlafaxina puede estar asociada con un mayor riesgo de consecuencias fatales en comparación con el observado con los antidepresivos ISRS, pero inferior al registrado con los antidepresivos tricíclicos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes tratados con venlafaxina presentan mayor cantidad de factores de riesgo de suicidio que los pacientes tratados con ISRS. No se ha dilucidado hasta qué punto el hallazgo de un mayor riesgo de consecuencias fatales puede ser atribuido a la toxicidad de la venlafaxina en la sobredosis en comparación con algunas características de los pacientes tratados con venlafaxina. La venlafaxina debe recetarse en la dosis más baja posible de acuerdo con el buen manejo del paciente, a los efectos de reducir el riesgo de sobredosis.

Tratamiento recomendado

Se recomienda tratamiento sintomático, medidas generales de apoyo, supervisión médica y monitoreo del ritmo cardíaco y signos vitales. Considere la posibilidad de una sobredosis con varios medicamentos. Asegure una vía aérea, oxigenación y ventilación adecuadas.

Si existe riesgo de aspiración, no se recomienda la inducción de emesis.

Podrá indicarse lavado gástrico si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado también puede reducir la absorción del medicamento. No es probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exsanguinotransfusión resulten de utilidad. No se conocen antidotos específicos para la sobredosis por venlafaxina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

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

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

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

Efexor XR 37,5 mg: Envase con 7 cápsulas de liberación prolongada.

Efexor XR 75mg: Envase con 14, 28 cápsulas de liberación prolongada.

Efexor XR 150 mg: Envase con 28 cápsulas de liberación prolongada.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.514

Directora Técnica: Sandra B. Maza- Farmacéutica.

Procedencia: Irlanda

Elaborado por: Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Newbridge, Irlanda.

Importado y acondicionado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000.

Fecha de última revisión: .../.../...

LPD: 24/Nov/2021



SIMUNIC Veronica Paula
CUIL 27232572138



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-33964984- PFIZER - Prospectos - Certificado N44.514

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.26 17:51:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.26 17:51:12 -03:00