



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 7806

BUENOS AIRES, 18 NOV 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012594-11-1 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.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MEZINE XR / VENLAFAXINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA, 37,5 mg; 75,0 mg; 150,0 mg; 225,0 mg, 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 la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad



DISPOSICIÓN N° **7806**

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

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 153 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA, 37,5 mg; 75,0 mg; 150,0 mg; 225,0 mg, aprobada por Certificado N° 49.695 y Disposición N° 3136/01, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 28 a 84.

57



DISPOSICIÓN N° 7806

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3136/01 los prospectos autorizados por las fojas 28 a 46, 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.

ARTICULO 4º. - 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° 1-0047-0000-012594-11-1

DISPOSICIÓN N° **7806**

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.






"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...**7806**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 49.695 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MEZINE XR / VENLAFAXINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA, 37,5 mg; 75,0 mg; 150,0 mg; 225,0 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3136/01.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-001258-00-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 4649/10.-	Prospectos de fs. 28 a 84, corresponde desglosar de fs. 28 a 46.-

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.F., Titular del Certificado de



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

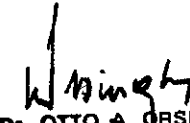
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

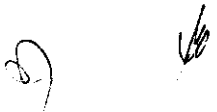
Autorización N° 49.695 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ¹⁸ NOV 2011, del
mes de

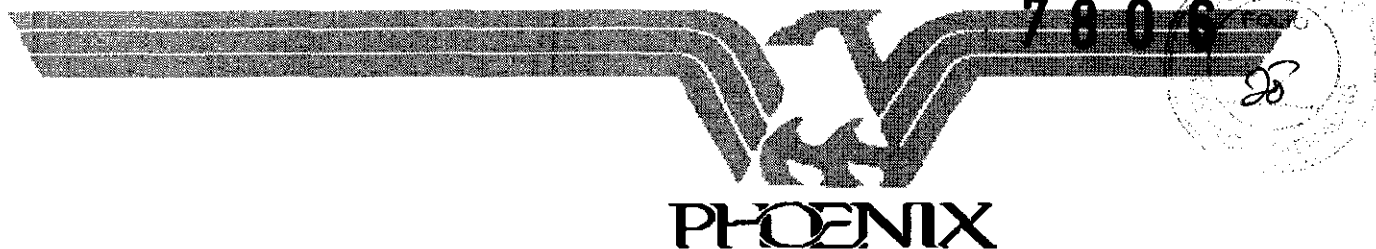
Expediente N° 1-0047-0000-012594-11-1

DISPOSICIÓN N° **7806**

nc


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENIENTE
A.N.M.A.T.





PROYECTO DE PROSPECTO

MEZINE XR VENLAFAXINA

Comprimidos de liberación modificada

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada
Lista IV

Fórmula

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

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

Excipientes: manitol 5,00 mg, povidona 6,22 mg, polietilenglicol 400 5,12 mg, celulosa microcristalina 99,41 mg, anhídrido silícico 0,90 mg, estearato de magnesio 1,60 mg, éster de celulosa 12,32 mg, opadry 8,00 mg.

Cada comprimido de liberación modificada de MEZINE XR 75 mg contiene:

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

Excipientes: manitol 10,00 mg, povidona 7,00 mg, polietilenglicol 400 6,03 mg, celulosa microcristalina 70,34 mg, anhídrido silícico 1,00 mg, estearato de magnesio 1,80 mg, éster de celulosa 18,97 mg, opadry 9 mg.

Cada comprimido de liberación modificada de MEZINE XR 150 mg contiene:

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

Excipientes: manitol 20,00 mg, povidona 14,00 mg, polietilenglicol 400 11,10 mg, celulosa microcristalina 140,68 mg, anhídrido silícico 2,00 mg, estearato de magnesio 3,60 mg, éster de celulosa 20,90 mg, opadry 15,00 mg.

Cada comprimido de liberación modificada de MEZINE XR 225 mg contiene:

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

Excipientes: manitol 30,00 mg, povidona 90 21,00 mg, celulosa microcristalina 211,02 mg, polietilenglicol 400 16,35 mg, dióxido de silicio coloidal 3,00 mg, estearato de magnesio 5,40 mg, acetato de celulosa 12,15 mg; acetato de celulosa 13,50 mg, opadry 17,00 mg.

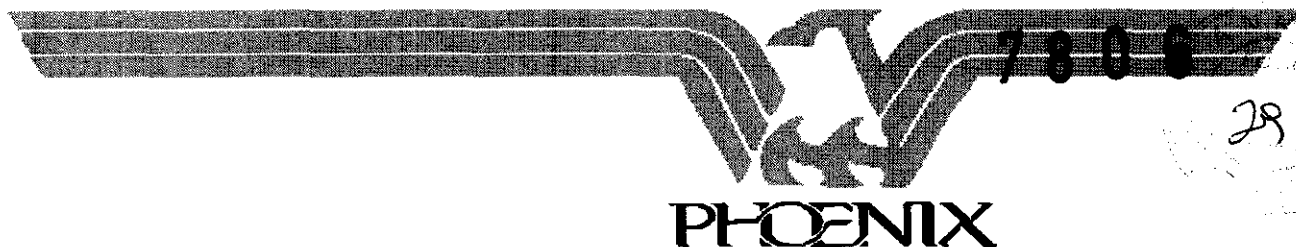
Acción terapéutica

Antidepresivo.

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.

Código ATC: N06AX16.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica / M.P. 15571
APODERADA



Indicaciones

Tratamiento de episodios de depresión mayor.
Prevención de la recurrencia de episodios de depresión mayor.
Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.
Tratamiento del trastorno de ansiedad social.
Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

Se cree que el mecanismo de acción antidepresivo de la venlafaxina en humanos está asociado con su potenciación de la actividad neurotransmisora en el sistema nervioso central. Los estudios preclínicos demostraron que la venlafaxina y su metabolito principal, la O-desmetilvenlafaxina (ODV), son inhibidores de la recaptación de serotonina y de noradrenalina. La venlafaxina también inhibe débilmente la captación de dopamina. La venlafaxina y su metabolito activo reducen el grado de respuesta β -adrenérgica después de la administración de una única dosis y de la administración crónica. La venlafaxina y la ODV son muy similares con respecto a su acción general sobre la recaptación de los neurotransmisores y la unión a los receptores.

In vitro, la venlafaxina carece prácticamente de afinidad por los receptores muscarínicos, colinérgicos, h_1 -histaminérgicos y α_1 -adrenérgicos del cerebro de las ratas. La actividad farmacológica en estos receptores puede estar relacionada con diversos efectos secundarios observados con otros antidepresivos, como efectos secundarios anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares.

La venlafaxina no presenta actividad inhibitoria sobre la monoaminoxidasa (MAO).

Los estudios *in vitro* revelan que la venlafaxina prácticamente no tiene afinidad por los receptores sensitivos opiáceos ni benzodiazepínicos.

Episodios de depresión mayor

En cinco estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, a corto plazo (de 4 a 6 semanas de duración), se demostró la eficacia de la venlafaxina de liberación inmediata en dosis de hasta 375 mg por día como tratamiento de los episodios de depresión mayor. En dos estudios controlados con placebo de corto plazo (de 8 y 12 semanas de duración), se demostró la eficacia de la venlafaxina de liberación modificada, en un rango de dosis de 75 a 225 mg por día, como tratamiento de los episodios de depresión mayor.

En un estudio más prolongado, los pacientes ambulatorios adultos que habían respondido durante un estudio abierto de 8 semanas de duración realizado con venlafaxina de liberación modificada (75, 150 ó 225 mg) fueron aleatorizados para continuar con la misma dosis de venlafaxina de liberación modificada o con placebo, por hasta 26 semanas de observación, a fin de comprobar si se producía una recaída.

En un segundo estudio más prolongado, se estableció la eficacia de la venlafaxina para la prevención de episodios recurrentes de depresión durante un periodo de 12 meses, en un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, realizado en pacientes ambulatorios adultos con episodios de depresión mayor que habían respondido al tratamiento con venlafaxina (100 a 200 mg por día, dos veces al día) en el último episodio de depresión.

Trastorno de ansiedad generalizada

La eficacia de los comprimidos de venlafaxina de liberación modificada como tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en pacientes ambulatorios adultos se estableció en dos estudios realizados con dosis fijas (75 a 225 mg por día), controlados con placebo, de 8 semanas de duración; en un estudio realizado con dosis fijas (75 a 225 mg por día), controlado con placebo, de 6

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Maria Victoria Carrague

Co-Directora Técnica / MP. 15571

APODERADA



meses de duración; y en un estudio realizado con dosis flexibles (37,5; 75; y 150 mg por día) controlado con placebo, de 6 meses de duración.

Si bien también se observaron evidencias de superioridad con respecto al placebo, en relación con la dosis de 37,5 mg por día, esta dosis no fue tan consistentemente eficaz como las dosis más altas.

Trastorno de ansiedad social

La eficacia de los comprimidos de venlafaxina de liberación modificada como tratamiento del trastorno de ansiedad social, en pacientes ambulatorios adultos, se estableció en cuatro estudios multicéntricos, de dosis flexibles, doble ciego, de grupos paralelos, controlados con placebo y de 12 semanas de duración, y en un estudio de dosis fijas y flexibles, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y de 6 meses de duración. Los pacientes recibieron dosis en un rango de 75 a 225 mg por día. En el estudio de 6 meses de duración, no se observaron evidencias de mayor eficacia en el grupo que recibió 150 a 225 mg por día, en comparación con el grupo que recibió 75 mg por día.

Trastorno de pánico

En dos estudios multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración, realizados en pacientes ambulatorios adultos con trastorno de pánico, con o sin agorafobia, se estableció la eficacia de los comprimidos de venlafaxina de liberación modificada como tratamiento del trastorno de pánico. La dosis inicial en los estudios de trastorno de pánico fue de 37,5 mg por día, durante 7 días. A continuación, los pacientes recibieron dosis fijas de 75 ó 150 mg por día en un estudio y de 75 ó 225 mg por día en el otro.

También se estableció la eficacia en un estudio doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, a largo plazo, de la seguridad, la eficacia y la prevención de la recaída a largo plazo, realizado en los pacientes ambulatorios adultos que respondieron a un tratamiento abierto. Los pacientes continuaron recibiendo la misma dosis de venlafaxina de liberación modificada que habían tomado al final de la fase abierta (75, 150 o 225 mg).

Farmacocinética

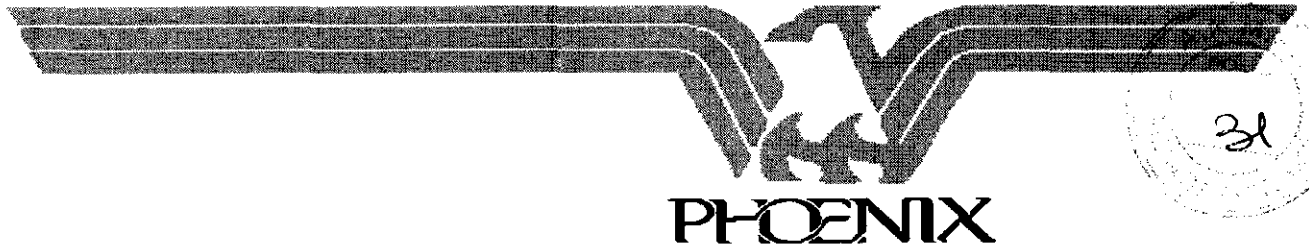
Las concentraciones de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina (ODV) en estado estacionario en plasma se alcanzan dentro de los 3 días de terapia oral de dosis múltiple. Venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina exhibieron una cinética lineal por encima del rango de dosis de 75 a 450 mg/día. La vida media de eliminación para venlafaxina y ODV luego de la administración de comprimidos de venlafaxina de liberación modificada 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 metabolizada 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 absorbida.

La biodisponibilidad absoluta de venlafaxina se encuentra alrededor del 45%. La administración de comprimidos de venlafaxina de liberación modificada de 75 mg, con alimentos, dio como resultado en promedio valores de $C_{m\acute{a}x}$ 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 $T_{m\acute{a}x}$ fue de $6,3 \pm 2,3$ horas. El promedio de la $C_{m\acute{a}x}$, ABC y $T_{m\acute{a}x}$ de ODV luego de la administración de comprimidos de venlafaxina de liberación modificada 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 comprimidos de clorhidrato de venlafaxina de liberación modificada (150 mg cada 24 horas) resultó generalmente en una reducción de la $C_{m\acute{a}x}$ (150 ng/ml para venlafaxina y 260 ng/ml para ODV) y retardo de $T_{m\acute{a}x}$ (5,5 horas para venlafaxina y 9 horas para ODV) en tanto que para comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata las $C_{m\acute{a}x}$ para dosis de 75 mg cada 12

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



horas fueron de 225 ng/ml para venlafaxina y 290 ng/ml para ODV; los T_{\max} 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 modificada, la exposición de venlafaxina y ODV fue similar para los dos tratamientos. Los comprimidos de venlafaxina de liberación modificada 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_{\max} y T_{\max} de venlafaxina o su metabolito activo ODV, luego de la administración de comprimidos de venlafaxina de liberación modificada. 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-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 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.

Poblaciones especiales

Edad y sexo

La edad o el sexo de los sujetos no afectan significativamente la farmacocinética de la venlafaxina ni de la ODV.

Metabolizadores rápidos y lentos de la CYP2D6

Las concentraciones plasmáticas de la venlafaxina son más altas en los metabolizadores lentos de la CYP2D6 que en los rápidos. Debido a que la exposición total (ABC) de la venlafaxina y la ODV es similar en los metabolizadores lentos y rápidos, no es necesario indicar distintos regímenes de dosis de venlafaxina para estos dos grupos.

Pacientes con insuficiencia hepática

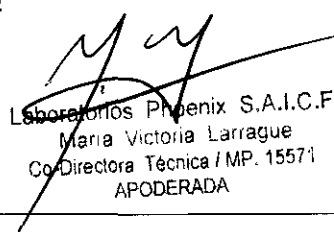
En los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B), las vidas medias de la venlafaxina y la ODV fueron prolongadas en comparación con los sujetos normales. La depuración oral de venlafaxina y ODV fue reducida. Se observó una gran variabilidad interindividual. Se dispone de datos limitados de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes que reciben diálisis, la vida media de eliminación de la venlafaxina aumentó en aproximadamente un 180% y la depuración se redujo en aproximadamente un 57%, en comparación con los sujetos normales, mientras que la vida media de eliminación de la ODV aumentó en aproximadamente un 142% y la depuración se redujo en aproximadamente un 56%. Es necesario realizar un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal grave y en los que requieren hemodiálisis.

Posología y modo de administración

Episodios de Depresión Mayor


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Maria Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



La dosis inicial recomendada de MEZINE XR de liberación modificada es de 75 mg una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg por día pueden beneficiarse de aumentos de dosis de hasta un máximo de 375 mg por día. Los aumentos de dosis pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si se justifica clínicamente debido a la gravedad de los síntomas, los aumentos de dosis pueden realizarse a intervalos más frecuentes, pero no inferiores a los 4 días.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, los aumentos de dosis deben realizarse únicamente después de llevar a cabo una evaluación clínica. Se debe mantener la dosis eficaz más baja.

Los pacientes deben ser tratados durante un período suficiente, por lo general, durante varios meses o, incluso, más tiempo. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según el caso. Posiblemente, un tratamiento más prolongado también sea apropiado para prevenir la recurrencia de episodios de depresión mayor (EDM). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada para prevenir la recurrencia de los EDM es la misma que la utilizada durante el episodio que se está tratando.

Se debe mantener la administración de los antidepresivos durante al menos seis meses después de la remisión.

Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis inicial recomendada de MEZINE XR de liberación modificada es de 75 mg una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg por día pueden beneficiarse de aumentos de dosis de hasta un máximo de 225 mg por día. Los aumentos de dosis pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, los aumentos de dosis deben realizarse únicamente después de llevar a cabo una evaluación clínica. Se debe mantener la dosis eficaz más baja.

Los pacientes deben ser tratados durante un período suficiente, por lo general, durante varios meses o, incluso, más tiempo. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según el caso.

Trastorno de ansiedad social

La dosis recomendada de MEZINE XR de liberación modificada es de 75 mg una vez al día. No existen pruebas de que las dosis más altas ofrezcan beneficios adicionales.

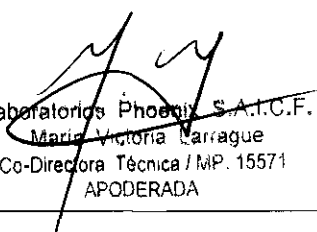
No obstante, en los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg por día, puede considerarse la posibilidad de aumentar la dosis hasta un máximo de 225 mg por día. Los aumentos de dosis pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

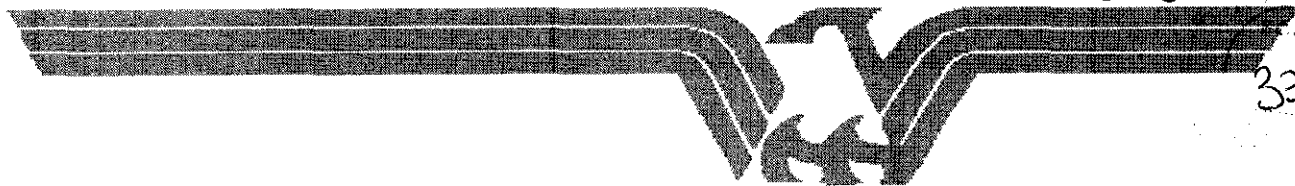
Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, los aumentos de dosis deben realizarse únicamente después de llevar a cabo una evaluación clínica. Se debe mantener la dosis eficaz más baja.

Los pacientes deben ser tratados durante un período suficiente, por lo general, durante varios meses o, incluso, más tiempo. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según el caso.

Trastorno de pánico

Se recomienda administrar una dosis de MEZINE XR de liberación modificada de 37,5 mg por día durante 7 días. A continuación, la dosis se debe aumentar a 75 mg por día. Los pacientes que no responden a la dosis de 75 mg por día pueden beneficiarse de aumentos de dosis de hasta un máximo de 225 mg por día. Los aumentos de dosis pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.


 Laboratorios Phoenix S.A.T.C.F.
 María Victoria Carrague
 Co-Directora Técnica / M.P. 15571
 APODERADA



PHOENIX

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, los aumentos de dosis deben realizarse únicamente después de llevar a cabo una evaluación clínica. Se debe mantener la dosis eficaz más baja.

Los pacientes deben ser tratados durante un período suficiente, por lo general, durante varios meses o, incluso, más tiempo. El tratamiento debe ser revaluado regularmente según el caso.

Uso en pacientes ancianos

No se considera necesario realizar ajustes específicos de dosis de MEZINE XR solamente en función de la edad de los pacientes. No obstante, se debe ser cauto al tratar a pacientes ancianos (por ejemplo, debido a la posibilidad de insuficiencia renal y el potencial de cambios en la afinidad y la sensibilidad de los neurotransmisores que ocurren con el envejecimiento). Siempre se debe utilizar la dosis eficaz más baja, y los pacientes deben ser controlados cuidadosamente cuando se necesita un ajuste de dosis.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

No se recomienda el uso de MEZINE XR en niños ni en adolescentes.

Los estudios clínicos controlados realizados en niños y en adolescentes con trastorno de depresión mayor no lograron demostrar eficacia y no respaldan el uso de venlafaxina en estos pacientes.

No se han establecido la eficacia ni la seguridad de venlafaxina para otras indicaciones en niños o adolescentes menores de 18 años.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

En general, en los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, se debe considerar una reducción de la dosis del 50%. No obstante, debido a la variabilidad interindividual en cuanto a la depuración, se recomienda la individualización de la dosis.

Se dispone de datos limitados de pacientes con insuficiencia hepática grave. En esos casos, se recomienda precaución, y se debe considerar una reducción de la dosis de más del 50%. Cuando se trata a pacientes con insuficiencia hepática grave, se debe contrapesar el posible beneficio y el riesgo.

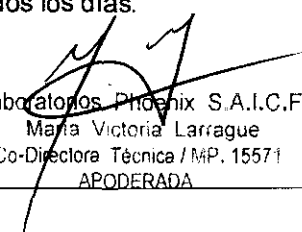
Uso en pacientes con insuficiencia renal

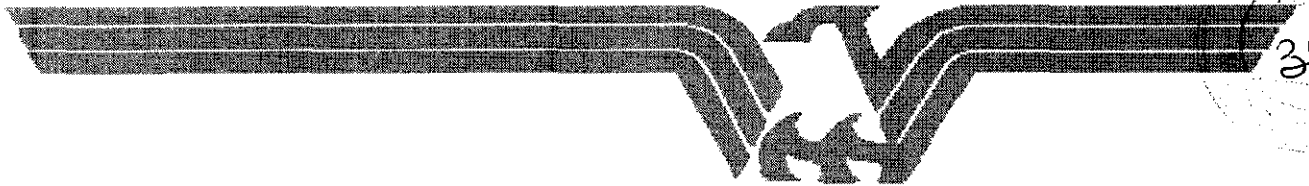
Si bien no es necesario cambiar la dosis en los pacientes con tasa de filtrado glomerular (TFG) de 30 a 70 ml por minuto, se recomienda precaución. Para los pacientes que requieren hemodiálisis y los que padecen insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min.), la dosis debe reducirse en un 50%. Debido a la variabilidad interindividual en cuanto a la depuración, en estos pacientes, se recomienda la individualización de la dosis.

Síndrome de abstinencia observado luego de la discontinuación del tratamiento con MEZINE XR

Se debe evitar la discontinuación abrupta del tratamiento. Al interrumpir el tratamiento con MEZINE XR, la dosis debe reducirse gradualmente durante un período de al menos una a dos semanas a fin de reducir el riesgo de reacciones de abstinencia. Si se manifiestan síntomas de intolerabilidad después de una reducción de la dosis o al discontinuar el tratamiento, puede considerarse la posibilidad de volver a administrar la dosis anteriormente recetada. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de manera más gradual.

Se recomienda tomar los comprimidos de MEZINE XR de liberación modificada con las comidas, aproximadamente, a la misma hora todos los días.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



PHOENIX

Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden pasarse al tratamiento con comprimidos de venlafaxina de liberación modificada, con la dosis diaria equivalente más cercana. Por ejemplo, el tratamiento con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata de 37,5 mg administrados dos veces al día puede cambiarse por un tratamiento con comprimidos de venlafaxina de liberación modificada de 75 mg una vez al día. Es posible que se necesiten ajustes individuales de dosis.

MUY IMPORTANTE: LOS COMPRIMIDOS DEBERAN TRAGARSE ENTEROS; NO SE DEBEN FRAGMENTAR, CORTAR, NI TRITURAR CON LOS DIENTES.

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 los excipientes.

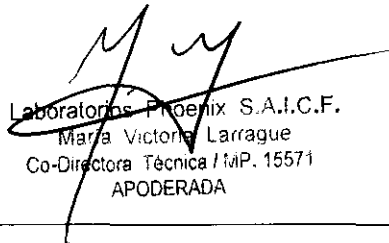
El tratamiento concomitante con inhibidores irreversibles de la monoaminooxidasa (IMAO) está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, con síntomas como agitación, temblor e hipertermia. No se debe iniciar un tratamiento con venlafaxina durante al menos 14 días después de la discontinuación del tratamiento con un IMAO irreversible.

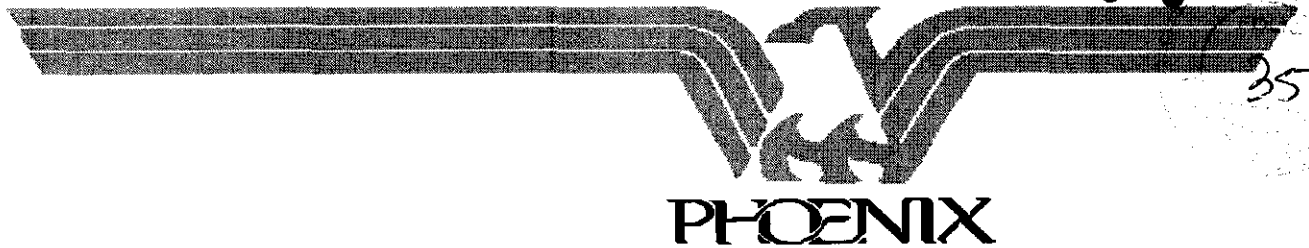
El tratamiento con venlafaxina debe discontinuarse al menos 7 días antes de comenzar un tratamiento con un IMAO irreversible.

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 de MEZINE XR (venlafaxina clorhidrato) 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 [ISRS (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) 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 fue sólo un 2%. Durante dichos estudios no ocurrieron suicidios.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MIP. 15571
 APODERADA



Suicidio/ideación suicida o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (episodios relacionados con el suicidio). El riesgo continúa hasta que se produce una remisión considerable. Debido a que es posible que no se observen mejorías durante las primeras semanas (o más) de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente controlados hasta que se produzca dicha mejoría. Según la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las cuales también se receta venlafaxina también pueden asociarse con un aumento en el riesgo de episodios relacionados con el suicidio. Asimismo, estas enfermedades pueden manifestarse concomitantemente con el Trastorno de Depresión Mayor. Por lo tanto, las mismas precauciones que se deben tomar al tratar a pacientes con Trastorno de Depresión Mayor, se deben considerar al tratar a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

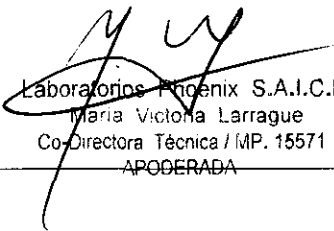
Los pacientes con antecedentes de episodios relacionados con el suicidio o los que manifiestan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento presentan un mayor riesgo de tener pensamientos suicidas o tentativas de suicidio; por lo tanto, deben ser cuidadosamente controlados durante el tratamiento. Un meta-análisis de estudios clínicos de antidepresivos, controlados con placebo y realizados en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos reveló, en los pacientes menores de 25 años, un mayor riesgo de comportamientos suicidas con la administración de antidepresivos, en comparación con la administración de placebo.

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.

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 descriptos 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 modificada 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 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


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



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 venlafaxina es un inhibidor de la norepinefrina y de los recaptadores de la serotonina, se recomienda que los comprimidos de venlafaxina de liberación modificada (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 venlafaxina, se debe dejar un periodo de al menos 7 días después de haber finalizado venlafaxina antes de comenzar con un IMAO.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

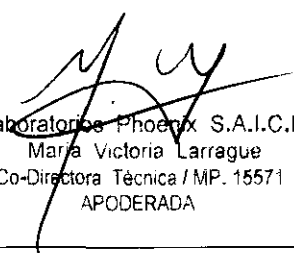
La venlafaxina no debe utilizarse para tratar a niños ni adolescentes menores de 18 años. En estudios clínicos realizados en niños y adolescentes tratados con antidepresivos, se observaron con mayor frecuencia comportamientos relacionados con el suicidio (ideación suicida e intento de suicidio) y la hostilidad (principalmente, agresión, comportamientos de oposición y enojo), en comparación con los tratados con placebo. Si, no obstante, en función de una necesidad clínica, se toma la decisión de realizar un tratamiento, el paciente debe ser cuidadosamente controlado para comprobar si se manifiestan síntomas suicidas. Asimismo, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños o adolescentes, en relación con el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo o conductual.

Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otras drogas serotoninérgicas, el tratamiento con venlafaxina puede provocar el desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (SNM), especialmente, con el uso concomitante de otros serotoninérgicos [incluidos los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), los ISRN (inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina) y los triptanos], de fármacos que deterioran el metabolismo de la serotonina (como los inhibidores de la MAO) o de antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo: agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad neurovegetativa (por ejemplo: taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo: hiperreflexia, falta de coordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo: náuseas, vómitos, diarrea). Si se manifiesta en su forma más grave, el síndrome serotoninérgico puede parecerse al SNM, cuyos síntomas incluyen hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad neurovegetativa, con posible fluctuación rápida de los signos vitales, y cambios en el estado mental.

Si se justifica clínicamente un tratamiento concomitante con venlafaxina y otros fármacos que pueden afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos y/o dopaminérgicos, se recomienda una estrecha observación del paciente, especialmente, durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

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


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



Glaucoma de ángulo estrecho

La aparición de midriasis se ha asociado al uso de venlafaxina. Se recomienda controlar estrechamente a los pacientes con presión intraocular elevada y a los que presentan riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado).

Presión arterial

Con el uso de venlafaxina, se han informado frecuentes aumentos de presión arterial relacionados con la dosis. En la experiencia posterior a la comercialización, se informaron casos de presión arterial gravemente elevada que requirieron tratamiento inmediato. Antes de comenzar el tratamiento, todos los pacientes deben ser minuciosamente evaluados para comprobar si padecen presión arterial elevada o hipertensión preexistente. La presión arterial debe ser controlada periódicamente, después del comienzo del tratamiento y después de los aumentos de dosis. Se debe ser cauto en los pacientes cuyas afecciones subyacentes pueden estar comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo, los que padecen una deficiencia cardíaca.

Frecuencia cardíaca

Pueden producirse aumentos en la frecuencia cardíaca, especialmente, con las dosis más altas. Se debe ser cauto con los pacientes cuyas afecciones subyacentes pueden estar comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca.

Cardiopatía y riesgo de arritmia

No se ha evaluado la venlafaxina en los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por lo tanto, debe ser utilizada con precaución en estos casos. En la experiencia posterior a la comercialización, se informaron arritmias cardíacas mortales con el uso de venlafaxina, especialmente, en casos de sobredosis. Se deben considerar los riesgos y los beneficios antes de recetar venlafaxina a los pacientes que presentan alto riesgo de arritmia cardíaca grave.

Convulsiones

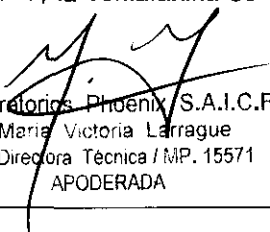
Pueden producirse convulsiones con el tratamiento con venlafaxina. Al igual que todos los antidepresivos, la venlafaxina debe comenzar a administrarse con precaución a los pacientes con antecedentes de convulsiones y estos deben ser supervisados estrechamente. El tratamiento se debe discontinuar ante la manifestación de convulsiones.

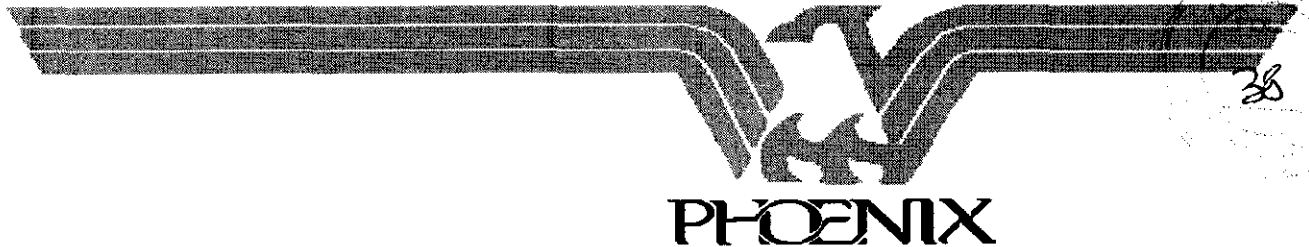
Hiponatremia

Con el uso de venlafaxina, pueden observarse casos de hiponatremia y/o del síndrome de secreción inadecuada de ADH (hormona antidiurética). Estas afecciones se han informado con mayor frecuencia en pacientes con hipovolemia o deshidratados. Los pacientes ancianos, los que toman diuréticos y los que padecen hipovolemia por alguna otra razón pueden presentar mayor riesgo de hiponatremia.

Sangrado anormal

Los medicamentos que inhiben la captación de la serotonina pueden producir una reducción de la función plaquetaria. El riesgo de sangrado de la piel y las mucosas, incluidas las hemorragias gastrointestinales, puede ser mayor en los pacientes que reciben venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de la serotonina, la venlafaxina se debe utilizar con precaución en los


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Maria Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



pacientes que presentan una predisposición al sangrado, incluidos los que reciben tratamiento con anticoagulantes y antiplaquetarios.

Colesterol sérico

En los estudios clínicos controlados con placebo, se observaron aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y en el 0,0% de los que recibieron placebo durante al menos 3 meses. Durante el tratamiento a largo plazo, deben medirse los niveles de colesterol sérico.

Coadministración con fármacos supresores del apetito

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del tratamiento con venlafaxina en combinación con fármacos supresores del apetito, entre ellos, la fentermina. No se recomienda la coadministración de venlafaxina y fármacos supresores del apetito. La venlafaxina no está indicada para la pérdida de peso, ya sea sola o en combinación con otros productos.

Manía/hipomanía

En una pequeña proporción de pacientes con trastornos del ánimo que han recibido antidepresivos, incluida la venlafaxina, pueden producirse episodios de manía/hipomanía. Al igual que otros antidepresivos, la venlafaxina debe utilizarse con precaución en los pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar.

Agresividad

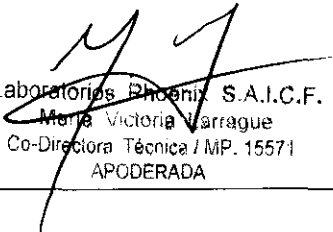
La agresividad puede manifestarse en una pequeña cantidad de pacientes que han recibido antidepresivos, incluida la venlafaxina. Se han informado episodios de agresividad al comienzo del tratamiento, al cambiar las dosis y al interrumpir el tratamiento.

Al igual que otros antidepresivos, la venlafaxina debe utilizarse con precaución en los pacientes con antecedentes de agresividad.

Discontinuación del tratamiento

Ante la discontinuación del tratamiento suelen manifestarse síntomas de abstinencia, especialmente, si la discontinuación es abrupta. En los estudios clínicos realizados, se observaron eventos adversos al discontinuar el tratamiento (ante la disminución de la dosis y con posterioridad a ella) en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y en el 17% de los que recibieron placebo.

El riesgo de que se observen síntomas de abstinencia puede depender de varios factores, entre ellos, de la duración y la dosis del tratamiento, y de la velocidad a la que se reduce la dosis. Las reacciones informadas con mayor frecuencia son: mareos, trastornos sensitivos (incluida la parestesia), trastornos del sueño (incluido el insomnio y los sueños vívidos) agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y cefalea. Generalmente, estos síntomas son leves a moderados; no obstante, en algunos pacientes, pueden ser graves. Habitualmente, se manifiestan en los primeros días posteriores a la discontinuación del tratamiento, pero se han informado casos aislados de dichos síntomas en pacientes que omitieron una dosis. Por lo general, estos síntomas son autolimitados y suelen resolverse en un plazo de 2 semanas, aunque, en algunas personas, pueden prolongarse por más tiempo (de 2 a 3 meses, o más). Por lo tanto, cuando se planea interrumpir el tratamiento, se recomienda disminuir la dosis de venlafaxina de manera gradual, a lo largo de varias semanas o meses, según las necesidades del paciente.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Varrague
 Co-Directora Técnica / M.P. 15571
 APODERADA



Acatisia/inquietud psicomotriz

El uso de venlafaxina se ha asociado con la manifestación de acatisia, caracterizada por una sensación subjetiva de inquietud molesta y desagradable y por la necesidad de moverse, a menudo, acompañadas de dificultad para sentarse o permanecer de pie. Es muy probable que esto suceda en las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que manifiestan estos síntomas, puede ser perjudicial aumentar la dosis.

Sequedad de boca

En el 10% de los pacientes tratados con venlafaxina se informa sequedad de boca. Esto puede aumentar el riesgo de que se produzcan caries; por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos acerca de la importancia de la higiene dental.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Todos los medicamentos psicoactivos pueden afectar el juicio, el pensamiento y las habilidades motrices. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que reciben venlafaxina acerca de su capacidad para conducir u operar maquinarias peligrosas.

Interacciones medicamentosas

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

IMAO no selectivos e irreversibles

La venlafaxina no debe utilizarse en combinación con IMAO no selectivos e irreversibles. No debe iniciarse un tratamiento con venlafaxina durante al menos 14 días después de la discontinuación del tratamiento con un IMAO no selectivo e irreversible. El tratamiento con venlafaxina debe discontinuarse al menos 7 días antes de comenzar un tratamiento con un IMAO no selectivo e irreversible.

Inhibidor selectivo y reversible de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo del síndrome serotoninérgico, no se recomienda la combinación de venlafaxina con un IMAO selectivo y reversible, como la moclobemida. Después del tratamiento con un inhibidor reversible de la MAO, debe transcurrir un período de menos de 14 días antes de comenzar un tratamiento con venlafaxina. Se recomienda discontinuar el tratamiento con venlafaxina al menos 7 días antes de comenzar un tratamiento con un IMAO reversible.

IMAO no selectivo y reversible (linezolid)

El antibiótico linezolid tiene actividad inhibitoria débil y reversible sobre la enzima monoaminoxidasa, y no debe administrarse a los pacientes tratados con venlafaxina.

Se han informado reacciones adversas graves en pacientes que recientemente discontinuaron el tratamiento con un IMAO y comenzaron uno con venlafaxina, o que recientemente discontinuaron un tratamiento con venlafaxina antes de comenzar uno con un IMAO. Estas reacciones incluyeron temblores, mioclonía, sudoración excesiva, náuseas, vómitos, rubefacción, mareos e hipertermia (con características similares al síndrome neuroléptico maligno), convulsiones y muerte.

Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, con el tratamiento con venlafaxina, puede manifestarse el síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal, especialmente, con el uso concomitante de otros fármacos que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico [incluidos los triptanos, los ISRS, los ISRN, el litio, la sibutramina, el tramadol o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)], con medicamentos que afectan el metabolismo de la serotonina (como los IMAO), o con precursores de la serotonina (como los suplementos de triptofano).

Laboratorio: Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



PHOENIX

Si se justifica clínicamente un tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un ISRN o un agonista de los receptores de la serotonina (triptano), se recomienda una estrecha observación del paciente, en especial, durante el comienzo del tratamiento y los aumentos de dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de la serotonina, como los suplementos de triptófano.

Sustancias activas sobre el SNC

Todavía no se ha evaluado sistemáticamente el riesgo de utilizar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC. En consecuencia, se recomienda precaución al administrar venlafaxina combinada con otras sustancias activas sobre el SNC.

Ketoconazol (inhibidor de la CYP3A4)

Un estudio farmacocinético realizado con ketoconazol en metabolizadores rápidos (MR) y lentos (ML) de la CYP2D6 tuvo como resultado un ABC superior de venlafaxina (del 70% y del 21% en ML y MR de la CYP2D6, respectivamente) y O-desmetilvenlafaxina (del 33% y del 23% en ML y MR de la CYP2D6, respectivamente) después de la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores de la CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina) y venlafaxina puede aumentar los niveles de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por lo tanto, se recomienda precaución si el tratamiento de un paciente incluye la administración concomitante de un inhibidor de la CYP3A4 con venlafaxina.

Efecto de la venlafaxina sobre otros medicamentos

Litio

Puede manifestarse el síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de venlafaxina y litio.

Diazepam

La venlafaxina no afecta la farmacocinética ni la farmacodinamia del diazepam ni de su metabolito activo, el desmetildiazepam. El diazepam no parece afectar la farmacocinética de la venlafaxina ni de la O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce si existe una interacción farmacocinética y/o farmacodinámica con otras benzodiazepinas.

Imipramina

La venlafaxina no afectó la farmacocinética de la imipramina ni de la 2-OH-imipramina. Se observó un aumento dependiente de la dosis de 2,5 a 4,5 veces del ABC de la 2-OH-desipramina cuando se administraron 75 mg a 150 mg diarios de venlafaxina. La imipramina no afectó la farmacocinética de la venlafaxina ni de la O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción. Se debe ser cauto al coadministrar venlafaxina e imipramina.

Haloperidol

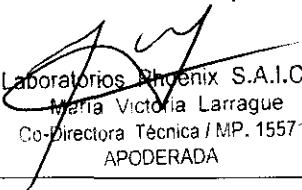
Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol demostró un aumento del 42% en la depuración oral total, un aumento del 70% en el ABC, un aumento del 88% en la $C_{máx.}$, pero ningún cambio en la vida media del haloperidol. Esto se debe tener en cuenta en los pacientes tratados concomitantemente con haloperidol y venlafaxina. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

Risperidona

La venlafaxina aumentó el ABC de la risperidona en un 50%, pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la molécula activa total (risperidona más 9-hidroxisperidona). Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

Metoprolol

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de venlafaxina y metoprolol, la administración concomitante de ambos fármacos a voluntarios sanos tuvo como resultado un aumento de aproximadamente el 30% al 40% en las concentraciones plasmáticas del metoprolol, sin alterar las


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, el α -hidroximetoprolol. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo para los pacientes hipertensos. El metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de la venlafaxina ni de su metabolito activo, la O-desmetilvenlafaxina. Se debe ser cauto al coadministrar venlafaxina y metoprolol.

Indinavir

Un estudio farmacocinético realizado con indinavir demostró un aumento del 28% en el ABC y una disminución del 36% en la $C_{m\acute{a}x.}$ de indinavir. El indinavir no afectó la farmacocinética de la venlafaxina ni de la O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias

Etanol

Se ha demostrado que venlafaxina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y motrices causado por el etanol. No obstante, al igual que con todas las sustancias activas sobre el SNC, se debe indicar a los pacientes que eviten el consumo de alcohol.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Los estudios realizados con venlafaxina en ratas y en ratones no revelaron evidencias de carcinogénesis. La venlafaxina no resultó mutagénica en una amplia variedad de pruebas *in vitro* e *in vivo*.

Los estudios sobre toxicidad reproductiva realizados en animales revelaron que, en las ratas, disminuye el peso de las crías, aumentan los casos de muerte intrauterina y aumenta la mortalidad de las crías durante los primeros 5 días de lactancia. Se desconoce la causa de estas muertes. Estos efectos se observaron con 30 mg/kg/día, 4 veces la dosis diaria humana de 375 mg de venlafaxina (sobre una base de mg/kg). En relación con estos hallazgos, la dosis sin efecto fue 1,3 veces la dosis humana. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Se observó una reducción de la fertilidad en un estudio en que ratas macho y hembra fueron expuestas a ODV. Esta exposición fue de aproximadamente 1 a 2 veces la de una dosis de venlafaxina para seres humanos de 375 mg por día. Se desconoce la importancia de este hallazgo para los seres humanos.

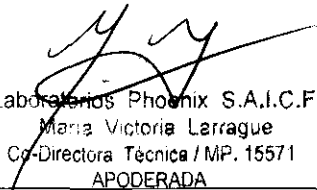
Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de venlafaxina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. La venlafaxina solamente se debe administrar a mujeres embarazadas si los beneficios previstos superan cualquier posible riesgo.

Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS/ISRN), pueden aparecer síntomas de abstinencia en los neonatos si se utiliza venlafaxina hasta el nacimiento o poco antes del nacimiento. Algunos neonatos expuestos a la venlafaxina en la última etapa del tercer trimestre del embarazo han desarrollado complicaciones que requirieron alimentación por sonda, soporte respiratorio y hospitalización prolongada. Dichas complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto.

Los datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS durante el embarazo, especialmente, en la última etapa, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN). Si bien no se han realizado estudios para investigar la asociación de la HPPN con el tratamiento con ISRS, si se tiene en cuenta el mecanismo de acción relacionado (inhibición de la recaptación de la serotonina), no se puede descartar este posible riesgo con el uso de venlafaxina.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



Si la madre utilizó un ISRS/ISRN en la última etapa del embarazo, pueden observarse los siguientes síntomas en los neonatos: irritabilidad, temblores, hipotonía, llanto persistente y dificultad para succionar o dormir. Estos síntomas pueden deberse a efectos serotoninérgicos o a síntomas de exposición. En la mayoría de los casos, estas complicaciones se observan inmediatamente después del parto o en el transcurso de las 24 horas posteriores a éste.

Lactancia

La venlafaxina y su metabolito activo, la O-desmetilvenlafaxina, se excretan en la leche. Se han elaborado informes, posteriores a la comercialización, de lactantes que experimentaban llanto, irritabilidad y patrones de sueño anormales. También se informaron síntomas que coinciden con los que aparecen ante la discontinuación del tratamiento con venlafaxina después de interrumpir la lactancia. No puede excluirse un riesgo para el lactante. Por lo tanto, se debe decidir si continuar o discontinuar la lactancia o el tratamiento con venlafaxina, teniendo en cuenta las ventajas de la lactancia para el bebé y las ventajas del tratamiento con venlafaxina para la madre.

Uso en pediatría

La venlafaxina no debe utilizarse para tratar a niños ni adolescentes menores de 18 años.

Uso en ancianos

No se considera necesario realizar ajustes específicos de dosis de venlafaxina solamente en función de la edad de los pacientes. No obstante, se debe ser cauto al tratar a pacientes ancianos (por ejemplo, debido a la posibilidad de insuficiencia renal y el potencial de cambios en la afinidad y la sensibilidad de los neurotransmisores que ocurren con el envejecimiento). Siempre se debe utilizar la dosis eficaz más baja, y los pacientes deben ser controlados cuidadosamente cuando se necesita un ajuste de dosis.

Uso en insuficiencia hepática y renal

Pacientes con insuficiencia hepática

En los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B), las vidas medias de la venlafaxina y la ODV fueron prolongadas en comparación con los sujetos normales. La depuración oral de venlafaxina y ODV fue reducida. Se observó una gran variabilidad interindividual. Se dispone de datos limitados de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

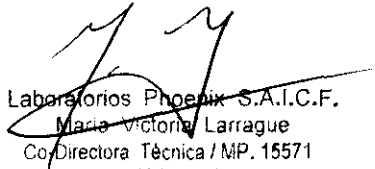
En los pacientes que reciben diálisis, la vida media de eliminación de la venlafaxina aumentó en aproximadamente un 180% y la depuración se redujo en aproximadamente un 57%, en comparación con los sujetos normales, mientras que la vida media de eliminación de la ODV aumentó en aproximadamente un 142% y la depuración se redujo en aproximadamente un 56%. Es necesario realizar un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal grave y en los que requieren hemodiálisis.

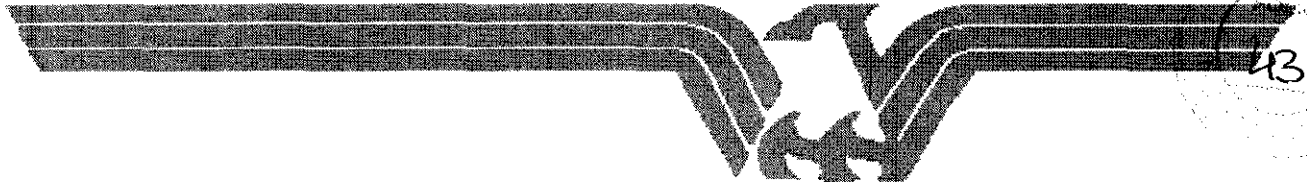
Reacciones adversas

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia ($> 1/10$) en los estudios clínicos fueron náuseas, sequedad de boca, cefalea y sudoración (incluidos los sudores nocturnos).

A continuación, se enumeran las reacciones adversas por sistema - órgano y frecuencia.

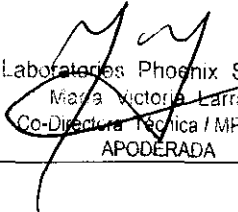
Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponible).

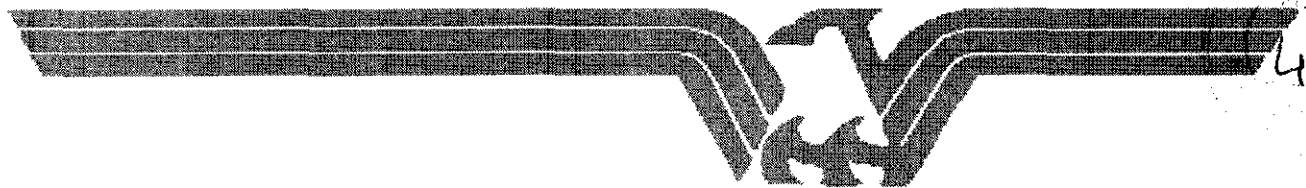

 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



PHOENIX

Sistema - órgano	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Desconocido
Hematológico/ Linfático			Equimosis, hemorragia gastrointestinal		Sangrado de las mucosas, sangrado prolongado, trombocitopenia, discrasias sanguíneas, (incluida la agranulocitosis, la anemia aplásica, la neutropenia y la pancitopenia)
Metabólico/ Nutricional		Aumento en los niveles de colesterol sérico, pérdida de peso	Aumento de peso		Resultados anormales en las pruebas de función hepática, hiponatremia, hepatitis, síndrome de secreción inadecuada de ADH, aumento en los niveles de prolactina
Nervioso	Sequedad de boca (10,0%), cefalea (30,3%)*	Sueños anormales, disminución de la libido, mareos, aumento del tono muscular (hipertonía), insomnio, nerviosismo, parestesia, sedación, temblores, confusión, despersonaliza- ción	Apatía, alucinaciones, mioclonía, agitación, falta de coordinación y equilibrio	Acatisia/ inquietud psicomotriz, convulsiones, reacción de manía	Síndrome neuroléptico maligno (SNM), síndrome serotoninérgico, delirios, reacciones extrapiramidales (incluidas la distonía y la discinesia tardía, ideación y comportamientos suicidas**, vértigo, agresividad
Órganos de los sentidos		Insuficiencia de acomodación, midriasis, trastornos visuales	Alteración en el sentido del gusto, zumbido de oídos		Glaucoma de ángulo agudo
Cardiovascular		Hipertensión, vasodilatación (principalmente, sofocos/rube-	Hipotensión postural, desmayos, taquicardia		Hipotensión, prolongación del intervalo QT, fibrilación ventricular,

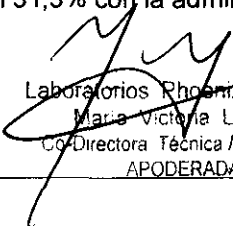

 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

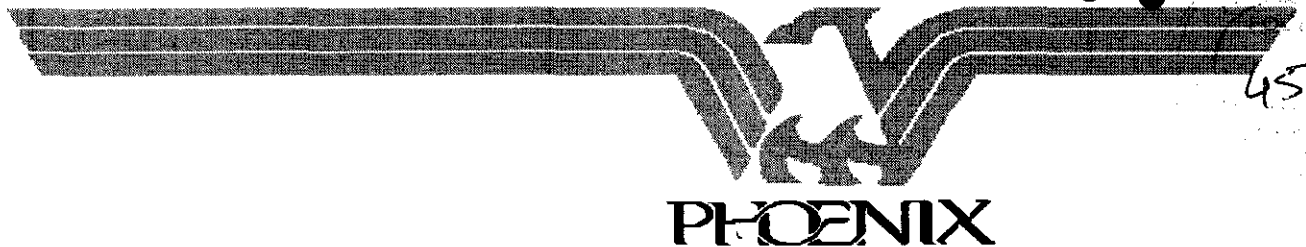


PHOENIX

		facción), palpitaciones			taquicardia ventricular (incluida la torsade de pointes)
Respiratorio		Bostezos			Eosinofilia pulmonar
Digestivo	Náuseas (20,0%)	Disminución del apetito (anorexia), estreñimiento, vómitos	Bruxismo, diarrea		Pancreatitis
Piel	Sudoración (incluidos sudores nocturnos) [12,2%]		Erupción cutánea, alopecia		Eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, prurito, urticaria
Musculo esque- lético					Rabdomiólisis
Genitourinario		Eyaculación/ orgasmo anormales (varones), anorgasmia, disfunción eréctil (impotencia), disfunción miccional (principalmente, dificultad para iniciar la micción), trastornos menstruales asociados con aumento del sangrado o aumento del sangrado irregular (p. ej., menorragia, metrorragia), polakiuria	Orgasmo anormal (mujeres), retención urinaria	Incontinencia urinaria	
Sistémico		Astenia (cansancio), escalofríos	Angioedema, reacción de fotosensibilidad		Anafilaxia

* En los estudios clínicos agrupados, la incidencia de la cefalea fue del 30,3% con la administración de venlafaxina, en comparación con el 31,3% con la administración de placebo.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Maria Victoria Larrague
 CO-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



** Se informaron casos de ideación y comportamientos suicidas durante el tratamiento con venlafaxina o poco después de la discontinuación del tratamiento.

La discontinuación del tratamiento con venlafaxina (especialmente, cuando es abrupta) suele producir síntomas de abstinencia. Las reacciones informadas con mayor frecuencia son mareos, trastornos sensitivos (incluida la parestesia), trastornos del sueño (incluido el insomnio y los sueños vívidos) agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, vértigo, cefalea y síndrome gripal. Generalmente, estos episodios son leves a moderados, y autolimitantes; no obstante, en algunos pacientes, pueden ser graves y/o prolongados. Por lo tanto, se recomienda que cuando ya no se necesite el tratamiento con venlafaxina, la discontinuación sea gradual, mediante una disminución de la dosis.

Pacientes pediátricos

En general, el perfil de reacciones adversas de la venlafaxina (en estudios clínicos controlados con placebo) observado en niños y adolescentes (de 6 a 17 años) fue similar al observado en adultos. Al igual que con los adultos, se observaron disminución del apetito, pérdida de peso, aumento de la presión arterial y aumento en los niveles de colesterol sérico.

En estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos, se observó ideación suicida. También se observaron más casos de hostilidad y, especialmente, en el trastorno de depresión mayor, autolesiones.

En los pacientes pediátricos se observaron, especialmente, las siguientes reacciones adversas: dolor abdominal, agitación, dispepsia, equimosis, epistaxis y mialgia.

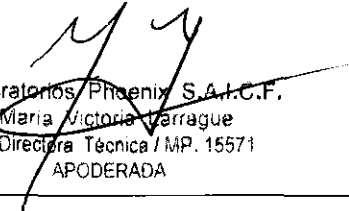
Sobredosificación

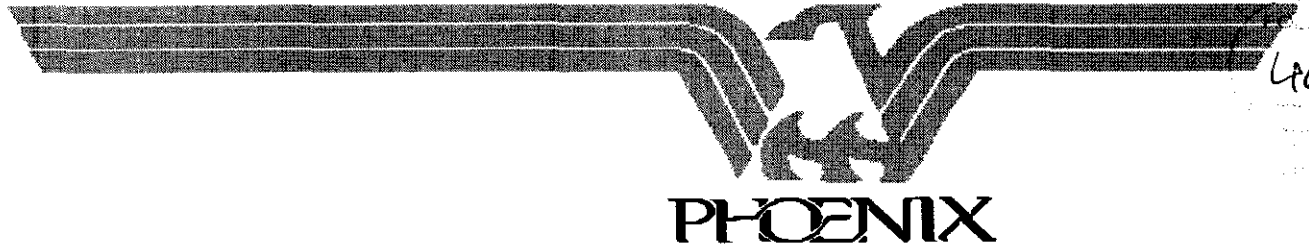
En la experiencia posterior a la comercialización, se informaron casos de sobredosis con venlafaxina, principalmente, en combinación con alcohol y/u otros medicamentos. Los episodios más frecuentemente informados en los casos de sobredosis incluyen taquicardia, cambios en los niveles de conciencia (desde la somnolencia hasta el coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Otros episodios informados incluyen cambios electrocardiográficos (por ejemplo: prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del intervalo QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo y la muerte.

Según los estudios retrospectivos publicados, la sobredosis con venlafaxina puede estar asociada con un mayor riesgo de resultados mortales, en comparación con los observados con los ISRS, pero con un menor riesgo, en comparación con los antidepresivos tricíclicos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes tratados con venlafaxina presentan más factores de riesgo de suicidio que los que reciben un ISRS. Se desconoce en qué medida puede atribuirse a la toxicidad de la venlafaxina el hallazgo de un mayor riesgo de resultados mortales en los casos de sobredosis, en comparación con los casos de pacientes tratados con dosis normales. Conforme a un buen tratamiento del paciente, la venlafaxina debe recetarse en la menor dosis posible, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Tratamiento recomendado

Se recomienda adoptar medidas sintomáticas y de apoyo general. Se deben controlar la frecuencia cardíaca y los signos vitales. No se recomienda la inducción del vómito cuando existe riesgo de aspiración. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza inmediatamente después de la toma o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado también puede limitar la absorción del principio activo. Es improbable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la transfusión por intercambio sean beneficiosas. No se conocen antidotos específicos contra la venlafaxina.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Maria Victoria Varrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



Ante la eventualidad de una 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. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

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

Conservación

Conservar a temperatura no mayor a 25°C, en lugar seco.

Presentación

Se presenta en envases conteniendo 7, 14, 28, 30, 56, 60, 500 y 1000 comprimidos de liberación modificada, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO
PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.: 49.695.

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

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

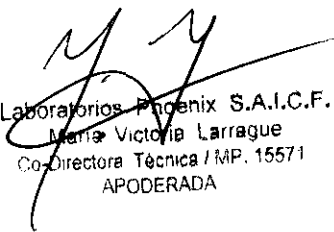
Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.

E-mail: info@phoenix.com.ar

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

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

Fecha de última revisión: .../.../... - Disp. N°


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA