



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-9938-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 14 de Septiembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-009450-16-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009450-16-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: ELAFAX XR / VENLAFAXINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA, VENLAFAXINA 37,5 mg – 75 mg y 150 mg, autorizado por el Certificado N° 44.347.

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, Circular N° 004/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2017-18861324-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en el documento IF-2017-18862535-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: ELAFAX

XR / VENLAFAXINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA, VENLAFAXINA 37,5 mg – 75 mg y
150 mg, propiedad de la firma GADOR S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.347 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 el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

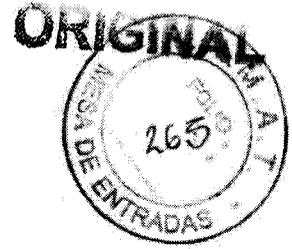
Expediente N° 1-0047-0000-009450-16-5

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.09.14 12:11:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.14 12:11:18 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DE ENVASE



**ELAFAX® XR 37,5 - ELAFAX® XR 75 - ELAFAX® XR 150
VENLAFAXINA 37,5 - VENLAFAXINA 75 - VENLAFAXINA 150 mg**

Comprimidos recubiertos de liberación controlada

Venta Bajo Receta Archivada -PSI IV

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de liberación controlada de **ELAFAX® XR 37,5** contiene:

Venlafaxina (como clorhidrato 42,43 mg)	37,50 mg
Manitol	5,00 mg
Povidona	6,22 mg
Polietilenglicol 400	5,22 mg
Celulosa microcristalina	99,41 mg
Anhídrido silícico	0,90 mg
Estearato de Magnesio	1,60 mg
Ester de celulosa	14,24 mg
Opadry ¹⁾	8,00 mg

¹⁾ Componentes del Opadry: Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Polisorbato y Polietilenglicol.

Cada comprimido recubierto de liberación controlada de **ELAFAX® XR 75** contiene:

Venlafaxina (como clorhidrato 84,86 mg)	75,00 mg
Manitol	10,00 mg
Povidona	7,00 mg
Polietilenglicol 400	5,93 mg
Celulosa microcristalina	70,34 mg
Anhídrido silícico	1,00 mg
Estearato de Magnesio	1,80 mg
Ester de celulosa	17,08 mg
Opadry ¹⁾	9,00 mg

¹⁾ Componentes del Opadry: Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Polisorbato y Polietilenglicol

1

GADOR S.A.
GUSTAVO A. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.853.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

IF-2017-18861324-APN-DERM#ANMAT



Cada comprimido recubierto de liberación controlada de ELAFAX® XR 150 contiene:

Venlafaxina (como clorhidrato 169,72 mg)	150,00 mg
Manitol	20,00 mg
Povidona	14,00 mg
Polietilenglicol 400	11,03 mg
Celulosa microcristalina.....	140,68 mg
Anhídrido silícico	2,00 mg
Estearato de Magnesio.....	3,60 mg
Ester de celulosa	18,98 mg
Opady ¹⁾	20,00 mg

¹⁾ Componentes del Opady: Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Polisorbato y Poliethylenglicol

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo. Código ATC: N06AX16.

INDICACIONES

ELAFAX® XR está indicado en:

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

Elafax® XR está indicado para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (según DSM-IV). La eficacia de venlafaxina de liberación controlada fue establecida, en pacientes adultos, en estudios a corto y largo plazo.

Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG)

Elafax® XR está indicado para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (según DSM-IV). La eficacia de venlafaxina de liberación controlada fue establecida en estudios a corto y largo plazo.

Trastorno de ansiedad social (Fobia Social-TAS).

Elafax® XR está indicado para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social (según DSM-IV). La eficacia de venlafaxina de liberación controlada fue establecida en estudios a corto y largo plazo.

Trastorno de Pánico con o sin agorafobia

Elafax® XR está indicado para el tratamiento del Trastorno de Pánico, con o sin agorafobia (según DSM-IV). La eficacia de venlafaxina de liberación controlada ha sido establecida en estudios a corto

2

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUN
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

IF-2017-18861324-APN-DERM#ANMAT

fueron más estables que venlafaxina de liberación inmediata. No obstante, la exposición a venlafaxina y ODV es semejante con la administración de ambas formulaciones.

Metabolismo y excreción

Venlafaxina es metabolizada en el hígado principalmente a O-desmetilvenlafaxina por acción de la isoenzima CYP2D6. Utilizando sistemas de liberación controlada, la vida media de eliminación plasmática de venlafaxina está influida por la cinética de absorción. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de venlafaxina ni la de su metabolito. La principal vía de eliminación de venlafaxina y sus metabolitos es la excreción renal. El 87% de la dosis de venlafaxina es recuperada en la orina dentro de las 48 hs como venlafaxina (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) u otros metabolitos inactivos menores (27%).

La edad y el sexo no determinan ajustes en la dosis de venlafaxina. Las concentraciones plasmáticas de venlafaxina son mayores en los metabolizadores lentos que en los metabolizadores extensivos. Sin embargo, no existe necesidad de realizar diferentes esquemas de dosificación en estos grupos.

Pacientes con deterioro hepático: La enfermedad hepática altera la farmacocinética de venlafaxina y su metabolito activo, con aumento de la concentración plasmática de ambos. Los pacientes cirróticos necesitan ajustes de dosis.

Pacientes con deterioro renal: La enfermedad renal también prolonga la vida media de eliminación de venlafaxina y ODV y reduce su depuración. Los pacientes con índice de depuración de creatinina <30 ml/min, requieren ajustes en la dosis de venlafaxina. En pacientes sometidos a diálisis la vida media de eliminación de la ODV se prolonga alrededor del 142% y la depuración se reduce alrededor del 56% comparado con pacientes con función normal. En estos pacientes se requiere un ajuste de dosis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos deben tomarse enteros, sin dividir, triturar o masticar. La cubierta externa que constituye la membrana semipermeable del comprimido de ELAFAX® XR no se disuelve en el tubo digestivo, aunque el contenido del principio activo, venlafaxina, es liberado progresivamente por el sistema osmótico de liberación. Por ello, la cubierta externa puede aparecer en la materia fecal con un aspecto parecido al comprimido, sin que éste hecho signifique una alteración en la eficacia terapéutica del producto. Elafax® XR debería ser administrado en una dosis con alimentos, a la mañana o a la tarde aproximadamente a la misma hora todos los días.

Trastorno Depresivo Mayor

La dosis inicial habitual es de 75 mg/día. En algunos pacientes puede ser conveniente comenzar con

4

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTONI
APODERADO
O.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N Greco
Directora Técnica
PRIMA 0001

IF-2017-18861324-APN-DE

una dosis de 37,5 mg/día durante 4 a 7 días, para observar la tolerabilidad antes de llegar a los 75 mg/día. Los pacientes que no respondan a la dosis de 75 mg/día pueden beneficiarse con incrementos de dosis hasta un máximo de 225 mg/día. Los incrementos en las dosis no deben sobrepasar los 75 mg/día y deben ser realizados en intervalos no menores a 4 días. Cuatro días es el tiempo necesario en la mayoría de los pacientes, para alcanzar el estado estacionario de venlafaxina y ODV en el plasma. Mientras que la dosis recomendada de venlafaxina de liberación inmediata para los pacientes ambulatorios con depresión moderada es de 225 mg/día, los pacientes con depresión severa internados han respondido a una dosis promedio de 350 mg/día (rango de 150 a 375 mg/día). Cabe notar que la experiencia con venlafaxina de liberación controlada a dosis mayores de 225 mg/día, es limitada.



Trastorno de Ansiedad Generalizada

En la mayoría de los pacientes, la dosis inicial es de 75 mg/día en una sola toma. En algunos casos puede ser conveniente comenzar con 37,5 mg/día, durante 4 a 7 días, para permitir que el paciente se habitúe al tratamiento antes de incrementar la dosis a 75 mg/día en una sola toma. En ausencia de respuesta, la dosis de 75 mg/día puede incrementarse hasta un máximo de 225 mg/día, efectuando los incrementos a razón de 75 mg/día, por vez, en intervalos no menores a 4 días.

Trastorno de Ansiedad Social (Fobia Social)

La dosis recomendada es de 75 mg/día en una sola toma. No hay evidencia que dosis más altas confieran un beneficio adicional.

Trastorno de Pánico con o sin agorafobia

Se recomienda administrar una dosis inicial de 37,5 mg/día durante 7 días. La dosis habitual es de 75 mg/día. Los pacientes que no respondan a la dosis de 75 mg/día pueden beneficiarse con incrementos de dosis hasta un máximo de 225 mg/día. Los incrementos en las dosis no deben sobrepasar los 75 mg/día y deben ser realizados en intervalos no menores a 7 días.

Cambio de ELAFAX® de liberación inmediata a ELAFAX® XR

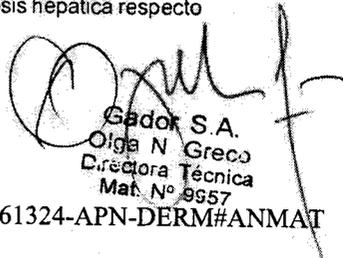
Los pacientes que están medicados con venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a ELAFAX® XR. Para ello, administrar en 1 sola toma diaria de ELAFAX® XR, la misma cantidad en mg/día de venlafaxina que recibía anteriormente en dosis divididas.

Pacientes con deterioro hepático

Considerando la disminución de la depuración y el incremento de la vida media de eliminación de venlafaxina y su metabolito activo ODV, que se observa en los pacientes con cirrosis hepática respecto

5

GADOL S.A.
GUSTAVO ALBERTINI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


Gadol S.A.
Olga N Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9557

IF-2017-18861324-APN-DERM#ANMAT

a los normales, es recomendable que la dosis diaria total se reduzca en un 50% en los pacientes con deterioro hepático moderado. Dado que se evidencia una marcada variación individual en el índice de depuración plasmática entre los pacientes cirróticos, puede ser necesario reducir la dosis más allá del 50% y que la misma sea individualizada para cada paciente.



Pacientes con deterioro renal

Dada la disminución en el índice de depuración plasmática y el aumento en la vida media de eliminación de venlafaxina y ODV observados en pacientes con deterioro renal, es recomendable que la dosis diaria total se reduzca en un 25% en aquellos pacientes con alteraciones de la función renal de leve ($CL_{cr}=60-89$ mL/min) a moderada ($CL_{cr}=30-59$ mL/min). En los pacientes sometidos a hemodiálisis o con insuficiencia renal severa ($CL_{cr}<30$ mL/min), es recomendable que la dosis diaria total se reduzca en un 50% y que la misma no sea administrada hasta que se termine la sesión (4 horas). Al evidenciarse mucha variación individual en el índice de depuración plasmática entre los pacientes con deterioro renal, puede ser deseable la individualización de la dosis para cada paciente.

Pacientes ancianos

En los ancianos, no se recomiendan ajustes de dosis. Sin embargo, como con cualquier antidepresivo, debe administrarse con precaución cuando se está individualizando la dosis. Se deben tomar cuidados especiales durante el aumento de la misma.

Tratamiento de mantenimiento

No hay evidencia disponible de estudios clínicos controlados, que indiquen durante cuánto tiempo un paciente con TDM, TAG, TAS o Trastorno de Pánico, debe ser tratado con venlafaxina de liberación controlada. Es conocido que después del episodio agudo de TDM, se requiere un tratamiento farmacológico a largo plazo. Se ha demostrado que los pacientes que respondieron al tratamiento con venlafaxina de liberación controlada, mantuvieron la respuesta durante 52 semanas a la misma dosis. En pacientes con TAG y TAS, venlafaxina de liberación controlada, ha mostrado ser efectiva a los 6 meses de tratamiento. Los pacientes con Trastorno de Pánico, que continuaron el tratamiento con venlafaxina de liberación controlada luego de 12 semanas, experimentaron un período más largo sin síntomas hasta la recaída, que aquellos tratados con placebo.

La necesidad de continuar el tratamiento en los pacientes que mejoraron con venlafaxina de liberación controlada, debería ser periódicamente reevaluada.

Discontinuación del tratamiento

Han sido reportados síntomas asociados a la discontinuación de ELAFAX® XR, de otros ISRSs e

6

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTEN
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Distribuidora S.A.
Mat. N° 9957

IF-2017-18861324-APN-19/07/17-AR



IRSs (Ver *PRECAUCIONES*). Al suspender el tratamiento con venlafaxina de liberación controlada, los pacientes deberán ser sometidos a un monitoreo de estos síntomas. Siempre que sea posible, se recomienda una reducción gradual de la dosis antes que una suspensión abrupta. Si se presentan síntomas intolerables al disminuir la dosis o al suspender el tratamiento, podrá considerarse la posibilidad de retomar la dosis anterior prescrita. Luego el médico podrá seguir disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual. En trabajos clínicos llevados a cabo con venlafaxina de liberación controlada, el tratamiento fue discontinuado en forma escalonada con disminuciones de 75 mg/día en intervalos de 1 semana.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al fármaco o a alguno de los excipientes de la formulación. Administración concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) debido al aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico. También está contraindicado tomar venlafaxina dentro del periodo de 14 días desde la discontinuación de un IMAO o tomar un IMAO dentro de los 7 días de haber discontinuado venlafaxina. (Ver *ADVERTENCIAS*).

Está contraindicado tomar venlafaxina en pacientes que están siendo tratados con IMAOs tales como linezolid o azul de metileno intravenoso.

ADVERTENCIAS

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

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

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

7

GADOR S.A.
GUSTAVO H. ORTIZ
APODERADO
D.N.I. 13.853.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

IF-2017-18861324-APN-DERM#ANMAT



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 no han sido establecidas en pacientes menores de 18 años.

Análisis combinados de fármacos antidepresivos (ISRSs y otros) a corto plazo, controlados con placebo, mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18-24 años) con TDM y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un incremento del riesgo de suicidalidad con antidepresivos, comparado con placebo en adultos mayores de 24 años; ha habido una reducción con antidepresivos comparado con placebo en adultos ≥ 65 años.

No han ocurrido suicidios en ningún estudio clínico pediátrico. En estudios clínicos con adultos ha habido suicidios, pero el número no fue suficiente para alcanzar una conclusión sobre el efecto del fármaco en suicidio.

Pacientes con Trastorno Bipolar

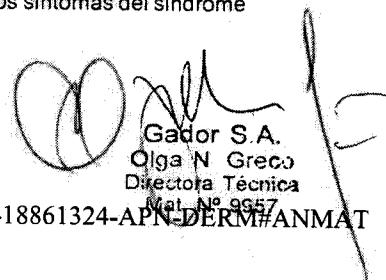
Un Trastorno Depresivo Mayor puede ser la manifestación inicial de un Trastorno Bipolar. Antes de comenzar el tratamiento con un antidepresivo, se deberá examinar atentamente a los pacientes con síntomas depresivos para determinar si están en riesgo de padecer Trastorno Bipolar; tal examinación debería incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Síndrome serotoninérgico

El desarrollo de un potencial síndrome serotoninérgico con riesgo de vida puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de drogas serotoninérgicas (incluyendo los ISRSs, IRSNs, triptanes, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, tramadol, litio, triptófano, buspirona y Hierba de San Juan) y con drogas que dañan el metabolismo de la serotonina (en particular los IMAOs, tales como linezolid y azul de metileno intravenoso). Los síntomas del síndrome

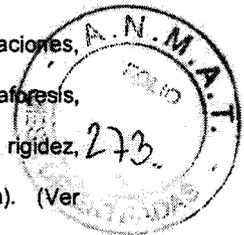
8

GADOR S.A.
GUSTAVO OSTU
APODERADO
D.N.I. 13.853.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

IF-2017-18861324-APN-DERM#ANMAT

serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo agitación, alucinaciones, delirium, coma) inestabilidad autonómica (taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia, diaforesis, rubor, mareos), anormalidades neuromusculares (hipereflexia, incoordinación, temblor, rigidez, mioclonias), convulsiones y síntomas gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea). (Ver



PRECAUCIONES, Interacciones medicamentosas)

Está contraindicado el uso concomitante de venlafaxina con IMAOs para el tratamiento de trastornos psiquiátricos. No se debe comenzar tratamiento con venlafaxina en los pacientes que están siendo tratados con IMAOs como linezolid o azul de metileno intravenoso. Todos los reportes con azul de metileno fueron referidos a la vía de administración intravenoso y en un rango de dosis de 1 a 8 mg/kg. No hubo reportes en la que la vía de administración era diferente o a dosis menores. Si fuera necesario comenzar un tratamiento con linezolid o azul de metileno intravenoso, venlafaxina debe ser discontinuada antes de iniciar el tratamiento (Ver *CONTRAINDICACIONES*).

Si el tratamiento concomitante de venlafaxina con un ISRS, un IRSN o con otra droga serotoninérgica (triptanes, antidepresivos tricíclicos, mirtazapina, fentanilo, tramadol, litio, triptófano, buspirona y Hierba de San Juan), está clínicamente justificado, se requiere una observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los incrementos de dosis. (Ver *PRECAUCIONES, Interacciones medicamentosas*)

El uso concomitante de venlafaxina con agentes serotoninérgicos debe ser discontinuado inmediatamente si ocurre alguno de los eventos descritos arriba, y debería iniciarse un tratamiento sintomático de soporte.

Hipertensión arterial

El tratamiento con venlafaxina puede asociarse con un aumento de la presión arterial en algunos pacientes. Se debe realizar un monitoreo de la presión arterial antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el mismo. Chequear en los pacientes si tienen hipertensión pre-existente antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina de liberación controlada, y utilizar con precaución en estos pacientes o en los que tengan alteraciones cardiovasculares o cerebrovasculares. Si apareciera un aumento sostenido de la presión arterial durante el tratamiento con venlafaxina, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

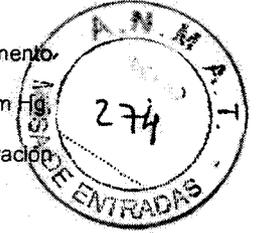
Se han reportado que el 1,4% de los pacientes tratados con venlafaxina de liberación controlada, tuvieron un incremento ≥ 15 mm Hg de la presión arterial diastólica en posición supina con una presión arterial ≥ 105 mm Hg, comparado al 0,9% de los pacientes tratados con placebo. También se observó

GADOR S.A.
GLORIA BERON
APODERADO
D.N.I. 13.853.713

Gador S.A.
Olga N. Beron
Directora Técnica
Mat. N° 9957

IF-2017-18861324-APN-DPMA/NMAT

que el 1% de los pacientes tratados con venlafaxina de liberación controlada, tuvieron un incremento ≥ 20 mm Hg de la presión arterial sistólica en posición supina con una presión arterial ≥ 180 mm Hg comparado al 0,3% de los pacientes tratados con placebo. El tratamiento con venlafaxina de liberación controlada estuvo asociada con hipertensión sostenida.



Glaucoma de Ángulo Cerrado

La midriasis que puede ocurrir en pacientes medicados con drogas antidepresivas, incluyendo venlafaxina de liberación controlada, puede desencadenar un ataque de ángulo cerrado en un paciente con ángulos estrechos anatómicamente que no tenga una iridectomía evidente.

PRECAUCIONES

Discontinuación del tratamiento con venlafaxina de liberación controlada

Se ha reportado la aparición de algunos síntomas con la discontinuación abrupta o la reducción de la dosis de venlafaxina. Los síntomas reportados incluyen agitación, anorexia, ansiedad, confusión, fallas en la coordinación, diarrea, mareos, sequedad de boca, humor disfórico, fasciculaciones, fatiga, síntomas similares a la gripe, cefalea, hipomanía, insomnio, náuseas, nerviosismo, pesadillas, disturbios sensoriales (incluyendo sensaciones tipo shock eléctrico), somnolencia, sudoración, temblor, vértigo y vómitos.

Cuando se suspende el tratamiento, los pacientes deberían ser monitoreados por si aparece alguno de los síntomas descriptos. Cuando sea posible, se recomienda una reducción gradual de la dosis. Si aparecen síntomas intolerables después de la discontinuación o disminución de la dosis, considerar restablecer la dosis prescrita previamente.

Cambios en el peso

En estudios en TDM, TAG, TAS y Trastorno de Pánico con o sin agorafobia, se observó en el 3-7% de los pacientes tratados con venlafaxina de liberación controlada, comparado al 0,4-2% de los pacientes que recibieron placebo, una pérdida de peso que varió entre el 5 y el 7%. La tasa de discontinuación asociada a este evento varió entre el 0 y 1%.

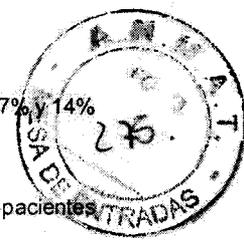
La seguridad y eficacia de venlafaxina de liberación controlada en combinación con agentes reductores de peso, no ha sido establecida, por lo tanto no se recomienda la co-administración. ELAFAX® XR no está indicado para pérdida de peso solo o en combinación con otros productos.

En pacientes pediátricos que participaron en estudios en TDM y TAG, la incidencia de pacientes que experimentaron un descenso de peso de 3,5% o más fue de 18 y 3,6% en los tratados con venlafaxina de liberación controlada y placebo, respectivamente. La incidencia de pacientes que experimentaron

10
GADOR S.A.
GUSTAVO GARCÍA
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga W. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

IF-2017-18861324-APN-DERM#ANMAT



un descenso de peso de 3,5% o más, en estudios en TAS en población pediátrica fue de 47% y 14% en los tratados con venlafaxina de liberación controlada y placebo respectivamente.

El cambio promedio del peso corporal desde el comienzo del tratamiento en los estudios en pacientes pediátricos con TDM y TAG, con venlafaxina de liberación controlada vs. placebo fue de -0,45 y +0,77 kg respectivamente. En los estudios en TAS el cambio promedio del peso corporal fue de -0,75 y +0,76 kg en los pacientes tratados con venlafaxina de liberación controlada vs. placebo respectivamente.

Se evaluaron los riesgos asociados con el uso a largo plazo (6 meses) de venlafaxina de liberación controlada en niños y adolescentes. Ellos tuvieron incrementos en el peso menor que el esperado, basado en datos de compañeros del mismo sexo y edad. La diferencia entre la ganancia de peso observada y esperada fue mayor en niños (<12 años) que en adolescentes (>12 años).

Cambios en el apetito

En estudios en TDM, TAG y Trastorno de Pánico con o sin agorafobia, se informó anorexia en el 8% de los pacientes tratados con venlafaxina de liberación controlada, comparado con el 2-4% de los pacientes que recibieron placebo. En estudios de Trastorno de Ansiedad Social, se informó anorexia en el 17% de los pacientes tratados con venlafaxina de liberación controlada, comparado con el 2% de los pacientes que recibieron placebo. La tasa de discontinuación debido a este evento varió entre el 0,4 y el 1%.

En pacientes pediátricos que participaron en estudios en TDM y TAG, se observó disminución del apetito en el 10% de los pacientes tratados con venlafaxina de liberación controlada comparado al 3% de los pacientes que recibieron placebo. En los estudios en Fobia Social, se observó disminución del apetito en el 22% y 3% de los pacientes que recibieron venlafaxina de liberación controlada o placebo respectivamente.

La tasa de discontinuación por pérdida de peso fue del 0,7% tanto para los pacientes que recibieron venlafaxina de liberación controlada como los que recibieron placebo.

Cambios en la altura en pacientes pediátricos

El aumento promedio en altura, en estudios pediátricos en TDM fue de 0,8 cm en pacientes tratados con venlafaxina de liberación controlada comparado a 0,7 cm en pacientes que recibieron placebo; en estudios en TAG fue de 0,3 cm y 1 cm en pacientes tratados con venlafaxina de liberación controlada y placebo respectivamente; y en estudios en TAS, 1 cm tanto en pacientes tratados con venlafaxina de liberación controlada o con placebo. Las diferencias en incremento de altura en los estudios en TDM y

11

GADOR S.A.
GUSTAVO M. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.712

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

IF-2017-18861324-APN-DERM#ANMAT



TAG fue más notable en pacientes <12 años. A los 6 meses del estudio, los niños y adolescentes tuvieron un incremento de la altura menor del esperado, basado en datos de compañeros el mismo sexo y edad. La diferencia entre la tasa de crecimiento observada y esperada fue mayor para los niños (<12 años) que los adolescentes (>12 años).

Activación de la manía/hipomanía

En estudios previos a la comercialización en TDM, TAG, TAS y Trastorno de Pánico con o sin agorafobia, se informó manía/hipomanía en el 0-0,3% de los pacientes tratados con venlafaxina de liberación controlada comparado con el 0-0,2% de los pacientes que recibieron placebo. También se ha reportado hipomanía o manía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del humor que fueron tratados con otros antidepresivos. ELAFAX® XR debe ser utilizado cautelosamente en pacientes con antecedentes de manía o hipomanía.

Hiponatremia

Con el uso de ISRS e IRSN, incluyendo venlafaxina puede ocurrir hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Se han reportado casos con sodio sérico ≤ 110 mmol/L. Esto debe ser tomado en consideración en pacientes ancianos, pacientes con depleción de volumen o que toman diuréticos. Considerar la discontinuación de ELAFAX® XR en pacientes con hiponatremia sintomática y la derivación a un centro médico apropiado.

Convulsiones

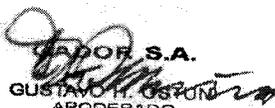
Se informaron convulsiones en el 0,3% de los pacientes tratados con venlafaxina. Como sucede con otros antidepresivos, ELAFAX® XR debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. El tratamiento debe ser discontinuado en caso de presentarse un síndrome convulsivo.

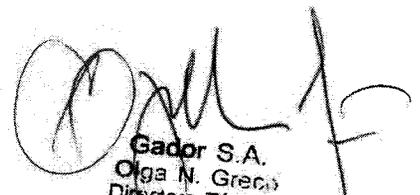
Sangrado anormal

Ha habido reportes de sangrado anormal (desde equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragia gastrointestinal, a hemorragias que amenazan la vida), asociado con el tratamiento con ISRS o IRSN, incluido venlafaxina. Si bien la relación con el uso de venlafaxina no está clara, el deterioro de la agregación plaquetaria, puede ser el resultado de la depleción de serotonina de las plaquetas. Tener precaución en pacientes que concomitantemente tomen AINEs, aspirina y otras drogas que afecten la coagulación. Informar de esto último a los pacientes que estén tratados con ELAFAX® XR.

Elevación del colesterol sérico

12


GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSPINA
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

IF-2017-18861324-APN-DERM#ANMAT



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

Enfermedad pulmonar intersticial y neumonía eosinofílica

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

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes

La experiencia clínica con venlafaxina de liberación controlada en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se aconseja precaución al administrar ELAFAX® XR en pacientes con enfermedades o trastornos hemodinámicos o metabólicos.

Venlafaxina no ha sido evaluada ni utilizada suficientemente en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad coronaria inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron sistemáticamente excluidos de varios estudios clínicos durante la investigación de la droga. Sin embargo, la evaluación electrocardiográfica de 769 pacientes que recibieron venlafaxina en ensayos a doble ciego, de 4 a 6 semanas de duración, no mostró anomalías en la conducción del estímulo eléctrico. En los pacientes tratados con venlafaxina, la frecuencia cardíaca aumentó en alrededor de 4 latidos por minuto en relación a la basal.

En pacientes con deterioro de la función renal (índice de depuración plasmática de creatinina de 10 a 70 mL/min) o cirrosis hepática, la depuración de venlafaxina y su metabolito activo disminuyeron, prolongándose las vidas medias de eliminación de ambas sustancias, pudiendo ser necesario administrar una dosis menor. ELAFAX® XR, al igual que todos los antidepresivos, debe ser usado con precaución en estos pacientes.

Exámenes de laboratorio

No se recomiendan pruebas de laboratorio específicas.

Interacciones medicamentosas

Drogas que se ligan fuertemente a las proteínas plasmáticas: Venlafaxina no se liga fuertemente a las proteínas plasmáticas; en consecuencia, la administración de venlafaxina a un paciente que recibe

13

GADOR S.A.
GUSTAVO H. ORTIZ
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. No 9967

IF-2017-18861324-APN-DERM/ANMAT

otras drogas con fuerte ligadura a las proteínas no debería ocasionar un aumento en las concentraciones libres de éstas.

Cimetidina: En la administración concomitante de cimetidina con venlafaxina, se observó una reducción del clearance oral de venlafaxina en un 43% y aumento del área bajo la curva y C_{max} del 60% aproximadamente. Sin embargo no se observaron efectos aparentes sobre la ODV, la cual está presente mayormente en la circulación. La actividad farmacológica en conjunto de venlafaxina y ODV se espera que aumente ligeramente, por lo cual no es necesario un ajuste de dosis. Sin embargo, para los pacientes con hipertensión pre-existente, ancianos o pacientes con disfunción hepática, la interacción asociada por el uso concomitante de venlafaxina con cimetidina se desconoce y podría ser más pronunciada.

Alcohol: La administración de venlafaxina en un régimen estable, no aumentó los efectos psicomotores y psicométricos, inducidos por el etanol.

Drogas que inhiben la isoenzima del citocromo P450:

Inhibidores de la CYP2D6: No es necesaria la modificación de la dosis de venlafaxina cuando se administran concurrentemente.

Ketoconazol: En un estudio en metabolizadores extensivos y lentos, en los que se asoció ketoconazol con venlafaxina, se observó aumento de la concentración plasmática, C_{max} y área bajo la curva de venlafaxina y ODV, en ambos tipos de metabolizadores. El área bajo la curva, combinada de venlafaxina y ODV aumentó en promedio aproximadamente 23% en metabolizadores extensivos y 53% en metabolizadores lentos.

Inhibidores de la CYP3A4: La administración conjunta con venlafaxina puede incrementar los niveles de venlafaxina y ODV. Por lo tanto se recomienda precaución si el paciente está tomando concomitantemente venlafaxina con inhibidores de la CYP3A4.

Drogas metabolizadas por las isoenzimas del citocromo P450: Dado que venlafaxina es un inhibidor relativamente débil del CYP2D6; por no afectar la actividad de los CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, no deben esperarse interacciones con fármacos metabolizados por estas isoenzimas.

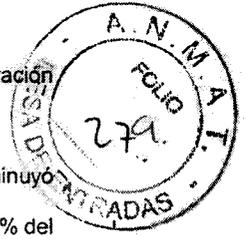
Drogas activas sobre el SNC: El riesgo de utilizar venlafaxina en combinación con otras drogas activas sobre el SNC no ha sido evaluado sistemáticamente, excepto con litio y diazepam. Consecuentemente, se recomienda precaución en caso de ser necesaria la administración concomitante de venlafaxina y dichas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

14

Gador S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica

IF-2017-18861324-APN-DEPM#ANMAT



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

Haloperidol: La administración de venlafaxina concomitantemente con haloperidol, disminuyó aproximadamente en un 42% la depuración de este último, conjuntamente con aumento del 70% del área bajo la curva y del 88% en la concentración máxima de haloperidol.

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

Clozapina: La asociación con venlafaxina determinó una elevación temporal de los niveles de clozapina y la aparición de reacciones adversas, incluyendo convulsiones.

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

Inhibidores de la Monoamino-oxidasa: Se han reportado reacciones adversas, algunas serias, en pacientes que han discontinuado el tratamiento con IMAOs y comenzado tratamiento con antidepresivos ISRSs o IRSNs, o quienes han recientemente discontinuado tratamiento con ISRSs o IRSNs e iniciado tratamiento con IMAOs (Ver **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS, Síndrome Serotoninérgico**). No debe utilizarse venlafaxina al menos dentro de los 14 días desde la interrupción del tratamiento con un IMAO. Se estima, según el T_{1/2} de venlafaxina, que debe dejarse transcurrir al menos un período de 7 días luego de la suspensión del tratamiento con ELAFAX[®] XR, antes de iniciar la terapia con un IMAO.

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

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

Drogas que interfieren con la hemostasis (AINEs, aspirina y warfarina)

15

Gador S.A.
GUSTAVO OSTON
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Digna N. Greco
Directora Técnica
vizi. Nº 9957

IF-2017-18861324-APN-DERM#ANMAT

La liberación de serotonina por las plaquetas juega un rol importante en la hemostasis. El uso de drogas psicotrópicas que interfieren con la recaptación de serotonina se asocia con la aparición de sangrado gastrointestinal, y el uso concomitante de AINEs o aspirina puede potenciar el riesgo de sangrado (ver **PRECAUCIONES**).



Warfarina: Se registraron informes de aumentos del tiempo de protrombina, del tiempo parcial de tromboplastina o INR (Ratio Internacional Normalizado), cuando se administró venlafaxina a pacientes que estaban recibiendo tratamiento anticoagulante. Los pacientes que reciben warfarina e inician o discontinúan el tratamiento con venlafaxina deben ser cuidadosamente controlados.

Agentes reductores de peso: la seguridad y eficacia de venlafaxina combinada con agentes reductores de peso, incluyendo fentermina, no ha sido establecida. No se recomienda el uso de venlafaxina con agentes reductores de peso. ELAFAX® XR no está indicado para el descenso de peso, solo o en combinación con otros productos.

Interacciones con análisis de laboratorio: Se han reportado falsos positivos en análisis de inmunoensayo para la detección de anfetaminas o feneciclidina en orina, en pacientes que toman venlafaxina. Estos análisis pueden continuar dando positivos después de varios días de haber suspendido la terapia con venlafaxina. Los análisis confirmatorios para distinguir venlafaxina de anfetaminas y feneciclidina son la espectrometría de masas o cromatografía gaseosa.

Carcinogénesis

Se administró venlafaxina por sonda oral a ratones durante 18 meses en dosis de hasta 120 mg/kg diarios, la cual fue 1,7 veces la dosis máxima recomendada para humanos sobre una base en mg/m². Asimismo se administró venlafaxina a ratas por sonda oral durante 24 meses en dosis de hasta 120 mg/kg diarios. En las ratas que recibieron la dosis de 120 mg/kg, las concentraciones plasmáticas de venlafaxina en la necropsia fueron 1 vez (ratas machos) y 6 veces (ratas hembras) las concentraciones plasmáticas de pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada para humanos. Los niveles plasmáticos del metabolito O-desmetilado fueron menores en las ratas que en los pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada para humanos. Los tumores no aumentaron por el tratamiento con venlafaxina en ratones o ratas.

Mutagénesis

Venlafaxina y su principal metabolito, no fueron mutagénicos en la prueba de mutación reversa de Ames en bacterias Salmonella o en la prueba de mutaciones genéticas avanzadas de células de mamíferos en ovarios de hámster chinos/HGPRT. Asimismo, venlafaxina no fue mutagénica en el

16


GADOR S.A.
GUILLERMO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.853.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

IF-2017-18861324-APN-DERM#ANMAT



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

Deterioro de la fertilidad

Los estudios sobre reproducción y fertilidad en ratas no mostraron efectos sobre la fertilidad de machos o hembras con dosis orales hasta 2 veces la dosis máxima recomendada para humanos de 225 mg/d en base a mg/m². Sin embargo, se observó reducción de la fertilidad en un estudio en el cual ratas hembras y machos fueron tratadas con ODV, el principal metabolito de la venlafaxina, previo a y durante el apareamiento y gestación. Esto ocurrió en una exposición a ODV (área bajo la curva) aproximadamente de 2 a 3 veces que la asociada con una dosis de venlafaxina en humanos de 225 mg/d.

Embarazo

Efectos teratogénicos

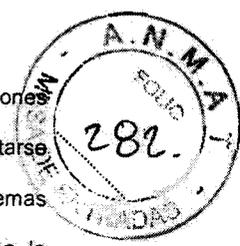
Venlafaxina no produjo malformaciones en la descendencia de ratas o conejos a los que se les administró hasta 2,5 veces (ratas) ó 4 veces (conejos) la dosis máxima recomendada para humanos sobre una base en mg/m². Sin embargo, en las ratas se registró una disminución en el peso corporal de las crías, un aumento de las crías nacidas muertas y de la muerte de las crías durante los 5 primeros días de la lactancia, cuando la dosificación comenzó durante el embarazo y continuó hasta el destete. Se desconoce la causa de estas muertes. Estos efectos ocurrieron con 2,5 veces (mg/m²) la dosis máxima recomendada para humanos. La dosis que no presentó efectos sobre la mortalidad de la cría de ratas fue de 0,25 veces la dosis máxima recomendada para humanos, sobre una base de mg/m². No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre la reproducción de animales no siempre predicen la respuesta humana, deberá utilizarse este fármaco durante el embarazo sólo si los beneficios esperados superan cualquier riesgo posible.

Efectos no teratogénicos

Los neonatos expuestos a venlafaxina de liberación controlada, otros IRSNs (Inhibidores de la Recaptación de Norepinefrina y Serotonina), o ISRSs (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de

17 GADOR S.A.
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Digna N. Gadea
Directora Técnica
Mat. N° 9957
IF-2017-18861971-APN/DERM#ANMAT



Serotonina) durante el tercer trimestre, han tenido complicaciones que requirieron hospitalizaciones prolongadas, apoyo respiratorio y alimentación por sonda. Estas complicaciones pueden presentarse inmediatamente después del parto. Los hallazgos clínicos informados han incluido problemas respiratorios, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura, dificultad en la alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonia, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad y llanto constante. Estas características son compatibles con un efecto tóxico directo de los IRSNs o de los ISRSs o posiblemente, un síndrome por suspensión del fármaco. Cabe notar que, en algunos casos, el cuadro clínico es compatible con el síndrome de serotoninérgico. Al tratar a una mujer embarazada con venlafaxina de liberación controlada durante el tercer trimestre, el médico deberá considerar detenidamente los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento.

Trabajo de parto y parto

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

Lactancia

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

Uso en pediatría

Venlafaxina no se recomienda para uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en geriatría

No se manifestaron diferencias en la efectividad o seguridad entre los pacientes con 65 o más años de edad y los más jóvenes. Sin embargo, no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores. Al igual que con otros antidepresivos ISRSs o IRSNs, se han informado diversos casos de hiponatremia en ancianos, quienes pueden tener un mayor riesgo para este evento. La farmacocinética de venlafaxina y de ODV no se encuentra sustancialmente alterada en los ancianos. No se recomiendan ajustes posológicos para los ancianos por la edad solamente, a pesar de que otras circunstancias clínicas, algunas de las cuales pueden ser más comunes en los ancianos - tales como disfunción renal o hepática - pueden justificar una reducción de la dosis.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se encuentran en más detalle en otras secciones de este prospecto: Hipersensibilidad, Pensamientos y comportamiento suicida, Síndrome serotoninérgico,

18

GADOR S.A.
GUSTAVO H. GAZDAR
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

IF-2017-18861324-APN-DERM#ANMAT



Hipertensión arterial, Sangrado anormal, Glaucoma de ángulo cerrado, Activación de la manía/hipomanía, Síndrome de discontinuación, Disfunción renal, Disfunción hepática, Convulsiones, Hiponatremia, Cambios de peso y altura, Cambios en el apetito, Enfermedad pulmonar intersticial y Neumonía eosinofílica.

Las reacciones adversas más comunes son náuseas (30%), somnolencia (15,3%), boca seca (14,8%), sudoración (11,4%), eyaculación anormal (9,9%), anorexia (9,8%), constipación (9,3%), impotencia (5,3%) y disminución de la libido (5,1%).

Reacciones adversas reportadas como razones para discontinuar el tratamiento:

El 12% de los pacientes que recibieron venlafaxina de liberación controlada en estudios clínicos a corto plazo, en las cuatro indicaciones, discontinuó el tratamiento por eventos adversos comparado al 4% que estaba tratado con placebo. Las reacciones adversas más comunes fueron: astenia, cefalea, náuseas, mareos, insomnio, somnolencia y sudoración.

En estudios controlados en pacientes con TDM, TAG, TAS y Trastorno de Pánico, los eventos adversos que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con venlafaxina de liberación controlada y que fueron más frecuentes que el placebo son:

Generales: astenia.

Cardiovasculares: vasodilatación, hipertensión, palpitaciones.

Digestivos: náuseas, anorexia, constipación, vómitos, diarrea, boca seca.

Sistema Nervioso: vértigo, insomnio, somnolencia, nerviosismo, sueños anormales, temblor, parestesias, disminución de la libido.

Respiratorios: bostezos.

Dermatológicos: sudoración.

Órganos de los sentidos: visión anormal.

Sistema Urogenital: eyaculación anormal, impotencia, anorgasmia.

Otras reacciones adversas observadas fueron las siguientes:

General: reacción de fotosensibilidad.

Cardiovascular: hipotensión postural, síncope, hipotensión, taquicardia.

Digestivo: hemorragia gastrointestinal, bruxismo.

Hemáticos: equimosis.

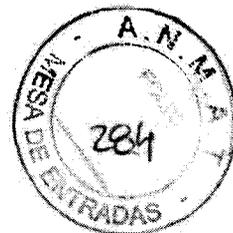
Metabólicos/nutricionales: hipercolesterolemia, aumento o pérdida de peso.

Sistema Nervioso: convulsiones, agitación, confusión, acatisia, alucinaciones, hipertonia, mioclonías,

19

GADOR S.A.
GUSTAVO MORALES
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
IF-2017-18861327-1 DERMA#ANMAT



despersonalización, apatía, reacción maníaca.

Dermatológicos: urticaria, prurito, rash, alopecia.

Sentidos especiales: midriasis, anormalidad de la acomodación, tinitus, perversión del gusto.

Urogenital: retención urinaria, incontinencia urinaria, aumento de la frecuencia urinaria, trastornos menstruales asociados con incremento del sangrado o aumento del sangrado irregular (ej. menorragia, metrorragia).

Cambios en los signos vitales

El tratamiento con venlafaxina de liberación controlada (promediando los grupos que recibieron diferentes dosis en los ensayos clínicos) fue asociado con un aumento promedio de la frecuencia del pulso de aproximadamente 2 latidos por minuto, comparado con 1 latido por minuto en el grupo placebo.

El tratamiento con venlafaxina de liberación controlada fue asociado con aumento de la presión arterial, sistólica y diastólica, en posición supina relacionado a la dosis. El 1,4% de los pacientes tratados con venlafaxina de liberación controlada, tuvieron un incremento ≥ 15 mm Hg de la presión arterial diastólica con una presión arterial ≥ 105 mm Hg, comparado al 0,9% de los pacientes tratados con placebo. También se observó que el 1% de los pacientes tratados con venlafaxina de liberación controlada, tuvieron un incremento ≥ 20 mm Hg de la presión arterial sistólica con una presión arterial ≥ 180 mm Hg, comparado al 0,3% de los pacientes tratados con placebo.

Cambios en el ECG

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

Cambios en los exámenes de laboratorio

El tratamiento con venlafaxina de liberación controlada fue asociado con un incremento en las concentraciones del colesterol sérico. Los pacientes tratados con venlafaxina sufrieron un incremento en los valores de colesterol total entre 1,5 y 7,9 mg/dL (8-24 semanas de tratamiento). Este incremento fue dependiente de la duración del tratamiento, y tiende a ser mayor a dosis más altas. El tratamiento con venlafaxina de liberación controlada también estuvo asociado con incremento de triglicéridos séricos en ayunas en estudios en TAS y trastorno de pánico. El incremento fue entre 5,9 y 11,8 mg/dl (12-24 semanas de tratamiento).

Informes posteriores a la comercialización

20

GADOR S.A.
GUSTAVO A. ORTIZ
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greci
Directora Técnica
Mat. N° 9957

IF-2017-18861324-APN-DERM#ANMAT



Ha habido informes voluntarios de otros eventos adversos asociados con el uso de venlafaxina, y podrían no tener una relación causal con el uso de la misma, estos incluyen:

Generales: anafilaxia, angioedema.

Cardiovascular: prolongación del QT, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluyendo torsada de punta).

Digestivo: pancreatitis.

Hemático: sangrado de la membrana mucosa, discrasias sanguíneas (agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia, y pancitopenia), prolongación del tiempo de sangrado, trombocitopenia.

Metabólico/nutricional: hiponatremia, Síndrome inapropiado de hormona antidiurética, tests de función hepática anormal, aumento de prolactina.

Musculoesquelético: rabdomiólisis.

Sistema Nervioso: Síndrome Neuroléptico Maligno, Síndrome serotoninérgico, delirium, síntomas extrapiramidales (disonía, disquinesia), deterioro de la coordinación y el balance, disquinesia tardía.

Respiratorio: eosinofilia pulmonar.

Dermatológicos: Síndrome de Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme.

Sentidos especiales: glaucoma de ángulo cerrado.

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas: Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html y/o al

Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a

farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

ABUSO Y DEPENDENCIA

ELAFAX® XR (clorhidrato de venlafaxina) no es una sustancia controlada.

Abuso

Mientras que en estudios clínicos venlafaxina no ha sido estudiada sistemáticamente respecto de su potencial de abuso, en los estudios clínicos no se registró ninguna indicación de conducta de búsqueda del fármaco. Sin embargo, no es posible predecir sobre la base de la experiencia previa a la comercialización, el alcance con el cual un fármaco activo del SNC podría ser mal utilizado, desviado

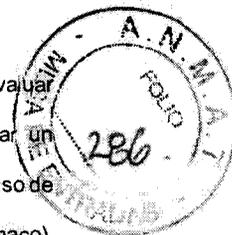
21

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUM
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
APODERADO
Mat. N° 9957

IF-2017-18861324-APN-DERMA-ANMAT

y/o abusado una vez comercializado el medicamento. En consecuencia, los médicos deberán evaluar cuidadosamente a los pacientes respecto de su historia de abuso de fármacos, y realizar un seguimiento minucioso de aquellos pacientes, observando en ellos los signos de mal uso o abuso de venlafaxina (por ej., desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis, conducta de búsqueda del fármaco).



DEPENDENCIA FÍSICA Y PSICOLÓGICA

Estudios *in vitro* revelaron que venlafaxina no tiene virtualmente ninguna afinidad con los opiáceos, las benzodiazepinas, la fenciclidina (PCP) o con los receptores del ácido aspártico N-metil-D (NMDA). Se estableció que venlafaxina no ejerce ninguna actividad estimulante significativa del SNC en roedores. En estudios sobre discriminación de la droga en primates, venlafaxina no presentó una responsabilidad de abuso estimulante o depresivo importante.

Los efectos producidos por la suspensión del fármaco han sido informados por los pacientes que recibieron venlafaxina.

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia en humanos

Se han reportado algunos casos de sobredosis en los estudios previos a la comercialización de venlafaxina de liberación controlada (en pacientes con TDM, TAG, TAS y Trastornos por Pánico). Estos casos reportados incluían venlafaxina de liberación controlada sola o en combinación con otros medicamentos del SNC (paroxetina, lorazepam y zolpidem) y/o alcohol. La dosis máxima ingerida de venlafaxina de liberación controlada fue de 6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

La somnolencia fue el síntoma más comúnmente informado. Otros síntomas reportados fueron parestesias de los cuatro miembros, mareos moderados, náuseas, entumecimientos de manos y pies, y sensación frío-calor 5 días posteriores a la sobredosis. Un paciente que ingirió 2,75 g de venlafaxina tuvo 2 convulsiones generalizadas y una prolongación de QTc de 500 mseg, en comparación con 405 mseg al inicio del tratamiento. En otros pacientes se reportó taquicardia sinusal leve.

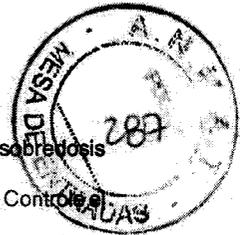
Posterior a la comercialización se han registrado casos de sobredosis con venlafaxina fundamentalmente en combinación con alcohol y/u otros fármacos. Los síntomas reportados más comúnmente fueron taquicardia, cambios en el nivel de conciencia (desde somnolencia hasta coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Se han registrado cambios en el electrocardiograma (por ej., prolongación del intervalo QT, bloqueo de las ramas del haz, prolongación de QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, rabdomiólisis, vértigo, necrosis hepática, síndrome serotoninérgico y muerte.

22

GADOR S.A.
GUSTAVO CASTELLINI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

IF-2017-18861324-APN-DERM#ANMAT



Manejo de la sobredosis

El tratamiento debe consistir en aquellas medidas generales utilizadas para el control de sobredosis con cualquier antidepressivo. Asegure una vía aérea, oxigenación y ventilación adecuadas. Controle el ritmo cardíaco y los signos vitales. Se recomiendan, asimismo, medidas generales sintomáticas y de apoyo. No se recomienda la inducción de emesis. En caso de necesidad puede indicarse lavado gástrico con un tubo de diámetro ancho con una protección adecuada de la vía aérea, si se lo realiza poco después de la ingestión, o en pacientes sintomáticos. Deberá administrarse carbón activado. Debido al amplio volumen de distribución de este fármaco, es probable que no resulten beneficiosas la diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y la transfusión de intercambio. No se conocen antidotos específicos para venlafaxina. Al tratar la sobredosis, considere la posibilidad de un compromiso de múltiples drogas. No se conocen sustancias antagónicas específicas ni antidotos de venlafaxina.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Opativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

PRESENTACIONES

ELAFAX® XR 37,5: envases conteniendo 7, 14, 28, 56, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de liberación controlada, siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

ELAFAX® XR 75 y 150: envases conteniendo 14, 28, 56, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de liberación controlada, siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente (entre 15°C y 30 °C), en lugar seco.

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

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI – C.A.B.A. – Tel: 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.347

Fecha de última revisión: / /

23 **GADOR S.A.**
GUSTAVO A. BUSTINI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

IF-2017-18861324-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18861324-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Septiembre de 2017

Referencia: 9450-16-5 PROSPECTO ELAFAX XR 44347

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.01 12:08:58 -03'00'

Rosa Maria Bisio
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.01 12:08:58 -03'00'