

Venlifax XR 37,5 / 75 / 150

Venlafaxina
37,5 / 75 / 150 mg



Expendio bajo receta archivada (Lista IV)
Industria Argentina

Cápsulas de liberación prolongada

FORMULA:

Venlifax XR 37,5

Cada cápsula de liberación prolongada contiene: Venlafaxina clorhidrato (equivalente a 37,5 mg de Venlafaxina) 42,43 mg. Excipientes: almidón de maíz, azúcar, povidona, etilcelulosa, copovidona, talco, c.s.p. 1 cápsula.

Venlifax XR 75

Cada cápsula de liberación prolongada contiene: Venlafaxina clorhidrato (equivalente a 75 mg de Venlafaxina) 84,86 mg. Excipientes: almidón de maíz, povidona, etilcelulosa, copovidona, talco, c.s.p. 1 cápsula.

Venlifax XR 150

Cada cápsula de liberación prolongada contiene: Venlafaxina clorhidrato (equivalente a 150 mg de Venlafaxina) 169,72 mg. Excipientes: almidón de maíz, almidón glicolato de sodio, laurilsulfato de sodio, celulosa microcristalina, azúcar, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, trietilcitrate, c.s.p. 1 cápsula.

ACCION TERAPEUTICA:

Antidepresivo.

INDICACIONES:

- Trastorno depresivo mayor.
- Trastorno de ansiedad generalizada.
- Fobia social.
- Trastorno de angustia con o sin agorafobia.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

El mecanismo de la acción antidepresiva de venlafaxina se asocia con la potenciación de la actividad de los neurotransmisores en el sistema nervioso central. Tanto la venlafaxina como su metabolito activo O-desmetilvenlafaxina (ODV) son potentes inhibidores de la recaptación neuronal de serotonina y de noradrenalina, con mínimo efecto sobre la recaptación de dopamina.

La venlafaxina y la ODV no tienen, in vitro, afinidad significativa por los receptores muscarínicos, histamérgicos o alfa 1-adrenérgicos. Tampoco se ligan, in vitro, a receptores opiáceos, benzodiazepínicos, de la fenciclidina o del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA).

La venlafaxina y la ODV no poseen actividad inhibitoria de la monoaminooxidasa (MAO).

En los estudios preclínicos, se ha observado que la venlafaxina no posee más que una débil acción estimulante sobre el SNC y que no potencia los efectos psicomotores y psicométricos del alcohol.

En ensayos en animales se observa que la venlafaxina y la ODV reducen la respuesta β -adrenérgica luego de una administración aguda o crónica.

FARMACOCINETICA:

La absorción de venlafaxina es elevada (92%) y no es afectada por la ingesta simultánea de alimento.

Luego de la administración de 150 mg de venlafaxina/día en cápsulas de liberación prolongada, las $C_{máx}$ de venlafaxina y ODV se alcanzaron en promedio luego de 5,5 horas y 9 horas, con valores de 150 y 260 ng/ml, respectivamente. En comparación con la administración de comprimidos de liberación inmediata, se observó una $C_{máx}$ menor de venlafaxina (150 ng/ml vs. 225 ng/ml) y un retraso en su $T_{máx}$ (5,5 horas vs. 2 horas).

No obstante, al área bajo la curva de concentración plasmática (ABC) de venlafaxina y ODV fue similar cuando se administraron dosis diarias iguales en comprimidos de liberación inmediata y cápsulas de liberación prolongada. Se observó una menor fluctuación en las concentraciones plasmáticas luego del tratamiento con cápsulas de liberación prolongada. En consecuencia, las cápsulas de liberación prolongada proveen una absorción más lenta pero de igual magnitud que la de los comprimidos de liberación inmediata.

La unión a proteínas plasmáticas de venlafaxina es del 27% y de ODV es de 30%, valores que descartan la posibilidad de interacciones con otros fármacos a este nivel.

Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de venlafaxina y ODV se alcanzan dentro de los 3 días de tratamiento con dosis múltiples. La cinética de la droga y su metabolito es lineal con dosis diarias de 75 a 450 mg.

La venlafaxina es metabolizada en el hígado. La O-desmetilvenlafaxina es el único metabolito principal y su formación es catalizada por la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450.

La vida media de eliminación es 5 ± 2 y 11 ± 2 horas, respectivamente para venlafaxina y ODV, y el volumen de distribución en estado estacionario es de $7,5 \pm 3,7$ l/kg para venlafaxina y de $5,7 \pm 1,8$ l/kg para ODV.

La venlafaxina y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal: aproximadamente el 87% de la dosis se recupera en la orina dentro de las 48 horas como venlafaxina sin cambios (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) y otros metabolitos menores inactivos (27%).

Situaciones particulares:

Sexo y edad: la edad y el sexo del paciente no influyen de manera significativa en la farmacocinética de venlafaxina. No obstante, se ha observado una reducción del 20% del clearance del principal metabolito en pacientes mayores de 60 años, probablemente relacionada con la disminución de la función renal debido a la edad.

Disturbio hepático: en pacientes con cirrosis hepática, la disposición farmacocinética de venlafaxina y ODV se vio significativamente alterada. La vida media de eliminación se prolongó alrededor del 30% y el clearance de venlafaxina disminuyó alrededor del 50% en pacientes cirróticos en comparación con individuos sanos. La vida media de eliminación de ODV se prolongó alrededor del 60% y el clearance disminuyó alrededor del 30% en pacientes cirróticos en comparación con individuos sanos. Se observó un alto grado de variabilidad interindividual. Así en pacientes con cirrosis hepática el clearance de venlafaxina disminuyó en alrededor del 90% comparado con sujetos normales.

Disturbio renal: en pacientes con insuficiencia renal (Clear creat = 10-70 ml/min), la vida media de eliminación de venlafaxina oral se prolongó en aproximadamente un 50% y el clearance se redujo en alrededor del 24% en comparación con individuos sanos. Del mismo modo, la vida media de eliminación de ODV se prolongó alrededor del 40% aunque el clearance de creatinina permaneció sin cambios (10-70 ml/min). En pacientes dializados, la vida media de eliminación de venlafaxina se prolongó alrededor del 180% y el clearance se redujo alrededor del 57% comparada con sujetos sanos.

En estos pacientes, la vida media de eliminación de ODV se prolongó alrededor del 142% y el clearance se redujo alrededor del 56%, comparado con sujetos sanos. Se observó una elevada variabilidad entre sujetos.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Trastorno depresivo mayor: la dosis inicial recomendada es de 75 mg/día administrada en una única toma. En algunos pacientes, puede ser recomendable comenzar con 37,5 mg/día durante 4 a 7 días para permitirles una mejor adaptación al tratamiento, antes de incrementar la dosis a 75 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica, esta dosis podrá incrementarse hasta 225 mg/día. Los incrementos de dosis no deberán superar los 75 mg/día y deberán realizarse a intervalos no inferiores a 4 días.

La dosis diaria máxima recomendada de venlafaxina en comprimidos de liberación inmediata en pacientes ambulatorios con depresión moderada es 225 mg/día. Sin embargo, en un estudio clínico, pacientes internados con depresión más severa respondieron a una dosis media de 350 mg/día. La experiencia con cápsulas de liberación prolongada en dosis superiores a 225 mg/día es muy limitada; por lo tanto, se desconoce si pacientes con depresión más severa requieren dosis superiores.

Tratamiento de mantenimiento: la duración del tratamiento con venlafaxina no ha sido determinada. Existe consenso general en

que los episodios agudos del trastorno depresivo mayor requieren varios meses de tratamiento. La eficacia a largo plazo de la formulación de venlafaxina de liberación prolongada fue demostrada en un estudio clínico placebo controlado en el cual los pacientes que habían respondido al tratamiento agudo de 8 semanas de duración, continuaron el tratamiento con la misma dosis que la administrada durante la fase de estabilización aguda (75, 150, o 225 mg/día) durante 26 semanas.

Se desconoce si la dosis necesaria para inducir la remisión es idéntica a la dosis necesaria para mantener y/o sostener la eutimia. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de continuar con un tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para tal tratamiento.

Trastorno de ansiedad generalizada: la dosis inicial recomendada es de 75 mg/día administrada en una única toma. En algunos pacientes, puede ser recomendable comenzar con 37,5 mg/día durante 4 a 7 días para permitirles una mejor adaptación al tratamiento, antes de incrementar la dosis a 75 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica, esta dosis podrá incrementarse hasta 225 mg/día. Los incrementos de dosis no deberán superar los 75 mg/día y deberán realizarse a intervalos no inferiores a 4 días. Tratamiento de mantenimiento: la eficacia de la formulación de venlafaxina de liberación prolongada fue demostrada en un estudio clínico de 6 meses de duración. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Fobia social: la dosis inicial recomendada es de 75 mg/día administrada en una única toma. En algunos pacientes, puede ser recomendable comenzar con 37,5 mg/día durante 4 a 7 días para permitirles una mejor adaptación al tratamiento, antes de incrementar la dosis a 75 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica, esta dosis podrá incrementarse hasta 225 mg/día. Los incrementos de dosis no deberán superar los 75 mg/día y deberán realizarse a intervalos no inferiores a 4 días.

Tratamiento de mantenimiento: la eficacia de la formulación de venlafaxina de liberación prolongada fue demostrada en un estudio clínico de 12 semanas de duración. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Trastorno de angustia con o sin agorafobia: la dosis inicial recomendada es de 37,5 mg/día administrada en una única toma durante 7 días. Dependiendo de la respuesta clínica, esta dosis podrá incrementarse hasta 225 mg/día. Los incrementos de dosis no deberán superar los 75 mg/día y deberán realizarse a intervalos no inferiores a 7 días.

En estudios clínicos se demostró la eficacia de la administración de una dosis inicial de 37,5 mg/día durante una semana, seguido de un incremento de la dosis a 75 mg/día y subsecuentes incrementos semanales de la dosis de 75 mg/día hasta una dosis máxima de 225 mg/día.

Tratamiento de mantenimiento: la eficacia de la formulación de liberación prolongada para retrasar las recaídas en pacientes con

trastorno de angustia fue demostrada en un estudio controlado en el cual los pacientes enrolados, que habían respondido al tratamiento agudo de 12 semanas de duración, continuaron el tratamiento a la misma dosis (75,150, o 225 mg/día). El tiempo transcurrido hasta la recidiva en pacientes tratados con venlafaxina fue significativamente más largo que en los que recibieron placebo. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Transferencia desde un tratamiento con comprimidos de liberación inmediata a cápsulas de liberación prolongada: los pacientes con depresión bajo tratamiento con dosis terapéuticas de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a venlafaxina de liberación prolongada en la dosis diaria equivalente más cercana (mg/día); por ejemplo, de un tratamiento con 37,5 mg de venlafaxina dos veces al día puede pasarse al tratamiento con 75 mg de venlafaxina de liberación prolongada una vez al día. Sin embargo, puede ser necesario ajustes individuales de la dosis.

Pacientes con deterioro hepático: en pacientes con deterioro hepático moderado se recomienda reducir la dosis diaria total a la mitad. Dado que entre los pacientes con cirrosis existe gran variabilidad en el clearance, puede ser necesario reducir la dosis aún más que el 50% así como el ajuste de la misma en forma individual.

Pacientes con deterioro renal: en aquellos pacientes con alteraciones de la función renal de leves a moderadas se recomienda reducir la dosis diaria total en un 25%. En los pacientes sometidos a hemodiálisis, es recomendable que la dosis diaria total se reduzca a la mitad y que la misma no sea administrada hasta que se termine la sesión (4 horas). Dado que existen importantes variaciones interindividuales en el clearance plasmático de la droga en los pacientes con deterioro renal, es recomendable la individualización de la dosificación.

Pacientes ancianos: el esquema posológico será el mismo que en pacientes jóvenes, no obstante, se requiere una vigilancia particular durante los períodos iniciales y de titulación de la posología.

Discontinuación del tratamiento: cuando se desea discontinuar el tratamiento luego de más de una semana de tratamiento, en general es recomendable reducir la dosis en forma escalonada para minimizar el riesgo de síntomas de supresión.

Ante la aparición de síntomas intolerables luego de la disminución de la dosis o la discontinuación del tratamiento, puede considerarse reiniciar el tratamiento con la dosis previamente prescrita y luego aplicar un esquema más gradual de disminución de la dosis.

En estudios clínicos llevados a cabo con la formulación de liberación prolongada de venlafaxina, el tratamiento fue discontinuado en forma escalonada con disminuciones de 75 mg/día a intervalos de 1 semana.

Traspaso desde un tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) a un tratamiento con venlafaxina o viceversa: deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la discontinua-

ción de un IMAO y la iniciación del tratamiento con venlafaxina. Del mismo modo deberán dejarse transcurrir siete días desde la discontinuación del tratamiento con venlafaxina hasta el comienzo del tratamiento con un IMAO (Véase CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS).

Modo de administración:

El producto debe administrarse en una sola toma diaria con el desayuno o la cena, aproximadamente a la misma hora todos los días. Las cápsulas deben ingerirse enteras con líquido suficiente y no deben ser partidas, masticadas, ni disueltas en agua. Como modo alternativo de administración se recomienda abrir cuidadosamente las cápsulas y volcar el contenido en una cuchara sopera con compota de manzana. Tragar inmediatamente sin masticar los microgránulos seguido de un vaso de agua para asegurar la completa ingestión de los mismos.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la venlafaxina o a cualquiera de los componentes del producto. Tratamiento concomitante con antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa (Véase ADVERTENCIAS).

ADVERTENCIAS:

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

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

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

Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pa-

cientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada. La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

Trastorno Bipolar: un episodio de depresión mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. Generalmente se cree (aunque no se ha establecido en estudios clínicos) que el tratamiento de tales episodios con antidepresivos puede incrementar la probabilidad de precipitación de un episodio maniaco/mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Sin embargo, antes del inicio del tratamiento con antidepresivos, los pacientes deben ser evaluados adecuadamente para determinar si existe el riesgo de trastorno bipolar; tal evaluación deberá incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar, y depresión.

El producto no está indicado en depresión bipolar.

Inhibidores de la Monoaminooxidasa: se han reportado reacciones adversas, algunas de ellas serias, en pacientes que han discontinuado recientemente un tratamiento con un IMAO y han comenzado el tratamiento con venlafaxina, como así también en pacientes que han discontinuado recientemente un tratamiento con venlafaxina, y han comenzado la terapia con un IMAO. Estas reacciones incluyen: temblor, mioclonía, diaforesis, náuseas, vómitos, tuforadas, mareos, hipertermia con rasgos semejantes a los del síndrome neuroléptico maligno, convulsiones, y muerte. En pacientes tratados con antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a la venlafaxina en combinación con un IMAO se han informado reacciones serias, a veces fatales. Los síntomas de interacción medicamentosa entre un IRS y un IMAO incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad, agitación extrema, progresando a delirio y coma. Estas reacciones también se han reportado en pacientes que a poco de discontinuar un IRS han comenzado con un IMAO. Algunos casos se presentaron con rasgos semejantes al síndrome neuroléptico maligno.

Dado que los efectos del uso combinado de clorhidrato de venlafaxina y un IMAO no han sido evaluados aún en seres humanos ni en ensayos con animales, y que la venlafaxina es un inhibidor tanto de la noradrenalina como de la recaptación de serotonina, se recomienda, no solo evitar el uso concomitante de estos medicamentos, sino también dejar transcurrir un período de 14 días después de la suspensión de los IMAO, antes de iniciar un tratamiento con venlafaxina. De la misma manera, en función de la vida media de la venlafaxina y de su metabolismo activo se recomienda dejar transcurrir un lapso de por lo menos siete días después de haber suspendido la adminis-

tración de venlafaxina antes de iniciar el tratamiento con un IMAO.

Hipertensión arterial: el tratamiento con venlafaxina puede asociarse con un aumento sostenido de la presión arterial. En estudios clínicos pre-marketing con la formulación de liberación prolongada de venlafaxina, se reportó hipertensión sostenida con una incidencia de 0,9% - 3%, considerando las indicaciones en forma combinada y con dosis entre 75 y 375 mg de venlafaxina / día. En estudios clínicos placebo controlados, se reportaron aumentos promedio en la presión arterial diastólica supina de 0,3 - 1,3 mm Hg en el grupo tratado con la formulación de liberación prolongada de venlafaxina (75 - 225 mg/día), considerando las indicaciones en forma combinada, en comparación con los descensos de 0,2 - 1,3 mm Hg observados en el grupo placebo.

Al analizar los pacientes con hipertensión sostenida que interrumpieron el tratamiento con venlafaxina por hipertensión se evidenció que la mayoría de los aumentos de la presión arterial fueron moderados.

Dado que, aumentos sostenidos de esta magnitud podrían tener consecuencias adversas, se recomienda que los pacientes que reciben venlafaxina sean controlados. En los pacientes que presentan un aumento sostenido de la presión arterial mientras reciben venlafaxina, debe considerarse la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Miđriasis: se ha reportado miđriasis en asociación con venlafaxina. Por lo tanto, los pacientes con presión intraocular elevada o con riesgo de glaucoma de ángulo estrecho deben ser cuidadosamente monitoreados.

PRECAUCIONES:

Convulsiones: durante estudios pre-marketing en pacientes con trastorno depresivo mayor se informaron convulsiones en el 0,3% de los pacientes tratados con la formulación de liberación prolongada de venlafaxina. El producto debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y debe ser discontinuado en caso de presentarse convulsiones.

Nerviosismo e insomnio: los síntomas más comúnmente informados en los pacientes tratados con venlafaxina en comparación con los tratados con placebo son nerviosismo e insomnio. Estos efectos sólo llevaron a la interrupción del tratamiento en una baja proporción de los casos.

Manía / hipomanía: durante estudios pre-marketing en pacientes con trastorno depresivo mayor se ha reportado activación de la manía ó la hipomanía en aproximadamente 0,3 - 0,5% de los pacientes tratados con venlafaxina. Como con todos los antidepresivos el producto debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

Cambios en el apetito y el peso: en estudios a corto plazo, doble ciego, controlados con placebo, se reportó anorexia y una pérdida de peso \geq 5% con mayor incidencia en los pacientes tratados con venlafaxina que en los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, la interrupción del tratamiento por pérdida de peso

asociada a venlafaxina fue infrecuente.

Potencial de farmacodependencia: los estudios clínicos no han evidenciado una dependencia al fármaco, el desarrollo de tolerancia, o de la necesidad de escalonamiento de la dosis en pacientes tratados con venlafaxina. No obstante, dado que la experiencia clínica es limitada, se deberá evaluar la historia de abuso de drogas de los pacientes y controlar cuidadosamente a aquellos que pudieran presentar signos de mal uso, consumo abusivo o tolerancia con venlafaxina.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: la experiencia clínica con venlafaxina en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se aconseja precaución al administrar venlafaxina en pacientes con enfermedades o condiciones que puedan afectar el metabolismo o la respuesta hemodinámica.

La venlafaxina no ha sido evaluada ni utilizada suficientemente en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron sistemáticamente excluidos de varios estudios clínicos durante la investigación de la droga. En pacientes tratados con la formulación de liberación prolongada de venlafaxina en estudios clínicos, se reportó un leve incremento del intervalo QTc y de la frecuencia cardíaca en relación a los valores basales. En consecuencia, se recomienda administrar con precaución a pacientes con situaciones clínicas subyacentes que puedan ser agravadas por el aumento de la frecuencia cardíaca (hipertiroidismo, insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio reciente), especialmente durante la administración de dosis superiores a 200 mg/día.

En pacientes con deterioro de la función renal o cirrosis hepática, el clearance de venlafaxina y su metabolito activo disminuyeron, prolongándose las vidas medias de eliminación de ambas sustancias, pudiendo ser necesario administrar una dosis menor.

La venlafaxina, al igual que todos los antidepresivos, debe ser usada con precaución en estos pacientes.

Capacidad para conducir: en estudios clínicos, la venlafaxina no mostró tener influencia sobre las funciones psicomotoras o cognitivas, ni sobre las formas complejas del comportamiento. No obstante como con todos los medicamentos psicoactivos, deberá advertirse a aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental, que la administración de venlafaxina puede influir sobre la capacidad de reacción, debiendo por ello evitarse estas actividades hasta que este efecto indeseable pueda ser excluido (al menos 4 días).

Discontinuation del tratamiento: al igual que con antidepresivos tricíclicos la interrupción o reducción abrupta de la dosis se ha asociado en algunos pacientes a la aparición de síntomas de supresión, cuya frecuencia se eleva con el incremento de la dosis y la duración del tratamiento.

Los síntomas reportados incluyen: agitación, anorexia, ansiedad, confusión, trastornos de coordinación, diarrea, mareos, seque-

dad bucal, disforia, fasciculaciones, fatiga, cefaleas, hipomanía, insomnio, náuseas, nerviosismo, pesadillas, trastornos sensoriales, somnolencia, sudoración, temblor, vértigo y vómitos.

Hasta tanto se disponga de mayor información, se recomienda la discontinuación del tratamiento en forma gradual.

Hiponatremia: durante el tratamiento con venlafaxina puede presentarse hiponatremia y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Este secundarismo deberá tenerse en cuenta particularmente en pacientes ancianos, tratados con diuréticos o deplecionados de volumen.

Sangrado anormal: se han reportado casos de sangrado anormal, principalmente equimosis, en asociación con el uso de venlafaxina. Aunque la relación causal no es clara, es posible que la depleción de serotonina de las plaquetas produzca una disminución de la agregación plaquetaria que contribuya a esta situación.

Elevaciones del colesterol: en estudios clínicos placebo controlados, se reportaron incrementos clínicamente significativos en los niveles de colesterol en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina durante al menos 3 meses y en el 0% del grupo placebo. Durante el tratamiento prolongado con venlafaxina, se recomienda el control de los niveles séricos de colesterol.

Uso en geriatría: los estudios clínicos de venlafaxina en depresión no manifestaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de eventos adversos entre el grupo de pacientes de 65 años o más y el grupo de adultos jóvenes. No obstante, no pueden desecharse diferencias de sensibilidad a venlafaxina entre los pacientes de edad avanzada. Una reducción de la dosis puede ser necesaria en pacientes ancianos con insuficiencia hepática o renal (véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

Empleo pediátrico: no se ha establecido la eficacia y seguridad en este grupo etario.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad: en los estudios toxicológicos, no se observaron evidencias de carcinogénesis, mutagénesis o trastornos de la fertilidad.

Embarazo: en estudios experimentales en ratas con dosis 2,5 veces (mg/m²) la dosis diaria máxima en seres humanos se verificó una disminución en el peso de la cría, un aumento en el número de crías nacidas muertas y un aumento de la mortalidad de las crías durante los primeros cinco días de lactancia, cuando la medicación comenzó durante el embarazo y continuó hasta el destete. Se desconoce la causa de estas muertes. La dosis sin efecto sobre la mortalidad de las crías de rata fue 0,25 veces (mg/m²) la dosis en seres humanos.

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por lo tanto, no deberá utilizarse la venlafaxina durante el embarazo, a menos que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos para el feto.

Lactancia: se desconoce si la venlafaxina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Por lo tanto, se desaconseja el empleo de venlafaxina en mujeres que se encuentran en período de lactancia.

Interacciones medicamentosas:

Drogas con fuerte unión a proteínas plasmáticas: la venlafaxina sólo se liga débilmente a las proteínas plasmáticas, por lo tanto, la administración de VENLIFAX conjuntamente con drogas que se ligan fuertemente a las proteínas no debería ocasionar un aumento en las concentraciones libres de estas.

Inhibidores de la monoaminooxidasa: Véase CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS.

Litio: la farmacocinética de venlafaxina en el estado estacionario a la dosis de 150 mg/día no fue afectada por la administración de una dosis oral única de 600 mg de litio a 12 varones sanos. Tampoco se vio afectada la O-desmetilvenlafaxina. La venlafaxina no afectó la farmacocinética del litio.

Diazepam: una dosis única de 10 mg de diazepam administrada a 18 varones sanos bajo condiciones estables para venlafaxina (150 mg/día) no afectó aparentemente la farmacocinética de venlafaxina ni de ODV. La venlafaxina tampoco afectó la farmacocinética de diazepam ni la de su metabolito activo, desmetildiazepam. La administración de venlafaxina no modificó los efectos psicomotores y psicométricos inducidos por diazepam.

Haloperidol: la administración de una dosis única de 2 mg de haloperidol a 24 voluntarios sanos bajo tratamiento con venlafaxina a la dosis de 150 mg / día, en el estado estacionario, disminuyó el clearance total en un 42%, el cual resultó en un incremento del 70% del ABC. Además la C_{max} de haloperidol se incrementó un 88% cuando fue coadministrada con venlafaxina, pero la vida media de haloperidol permaneció sin cambios. El mecanismo de esta interacción se desconoce.

Alcohol: los perfiles farmacocinéticos de la venlafaxina y la ODV no se vieron alterados cuando se administraron concomitantemente venlafaxina y etanol a voluntarios sanos. La administración de venlafaxina en un régimen estable no aumentó los efectos psicomotores y psicométricos inducidos por el etanol previos al tratamiento con venlafaxina.

Cimetidina: la administración concomitante de cimetidina y venlafaxina en un estudio en que se alcanzó el estado estacionario para ambas drogas, dio por resultado una inhibición del metabolismo de primer paso de venlafaxina en 18 sujetos sanos. El ABC y la concentración máxima (C_{max}) de la droga se incrementaron en alrededor del 60%. Sin embargo, la co-administración de cimetidina no tuvo aparentemente efecto sobre la farmacocinética de ODV, la que se presenta en la circulación en cantidades mayores que venlafaxina. Consecuentemente, es esperable que la actividad farmacológica total de venlafaxina sumada a la de ODV se incremente sólo ligeramente, por lo que no es necesario efectuar un ajuste de la dosificación en la mayoría de los adultos normales. Sin embargo, en los pacientes con hipertensión preexistente, en los que presenten disfunción hepática y en los ancianos, se desconoce la interacción por el uso concomitante de venlafaxina y cimetidina. Por lo tanto, se recomienda precaución en estos pacientes.

Hipoglucemiantes / Drogas hipotensoras: en estudios clínicos re-

trospectivos, no se observaron evidencias de incompatibilidades entre el tratamiento con venlafaxina y la terapia concomitante con antidepresivos o hipoglucemiantes.

Otros agentes antidepresivos: no se han realizado estudios tendientes a evaluar seguridad y eficacia del empleo conjunto de venlafaxina con otro agente antidepresivo.

Drogas que inhiben las isoenzimas del citocromo P450:

Inhibidores de CYP2D6:

Los estudios in vitro indican que la venlafaxina se metaboliza a su metabolito activo, la O-desmetilvenlafaxina (ODV) a través del CYP2D6, la isoenzima responsable del polimorfismo genético observado en el metabolismo de muchos antidepresivos. En consecuencia, existe la posibilidad de que se produzca interacción entre venlafaxina y las drogas que inhiben el metabolismo del CYP2D6. Las interacciones de drogas que reducen el metabolismo de la venlafaxina a la ODV podrían potencialmente incrementar las concentraciones plasmáticas de venlafaxina y reducir las concentraciones del metabolito activo. Sin embargo, por ejemplo, aunque imipramina inhibe parcialmente el metabolismo de venlafaxina mediado por el CYP2D6, dando por resultado una concentración plasmática alta de venlafaxina y una baja concentración de ODV, la concentración total de compuesto activo (venlafaxina + ODV) no se vio afectada. Además, en un estudio clínico involucrando débiles y fuertes metabolizadores del CYP2D6, la concentración total de compuesto activo (venlafaxina + ODV) fue similar en los dos grupos. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de dosis cuando venlafaxina es administrada conjuntamente con inhibidores del CYP2D6.

Inhibidores del CYP3A4:

Estudios in vitro indican que venlafaxina es probablemente metabolizada a un metabolito menos activo, la N-desmetilvenlafaxina, a través del CYP3A4. Dado que el CYP3A4 es una vía menor que el CYP2D6 en la metabolización de la venlafaxina, el potencial de una interacción clínicamente significativa entre venlafaxina e inhibidores del CYP3A4 es pequeño.

Dado que no se dispone de estudios de interacción específicos con drogas que inhiban el CYP2D6 y el CYP3A4, las principales enzimas que metabolizan la venlafaxina, se recomienda precaución durante la administración concomitante de venlafaxina y agentes que inhiban ambos sistemas enzimáticos.

Drogas metabolizadas por las isoenzimas del citocromo P450:

CYP2D6:

Estudios in vitro indican que la venlafaxina es un inhibidor relativamente débil del CYP2D6. Este hallazgo ha sido confirmado en un estudio clínico comparando el efecto de venlafaxina y el de fluoxetina en el metabolismo del dextrometorfano y dextrotrifano mediado por el CYP2D6.

Imipramina: venlafaxina no afectó la farmacocinética de imipramina y 2-OH-imipramina. Sin embargo, el ABC, C_{max} y C_{min} de desipramina se incrementó alrededor del 35% en presencia de venlafaxina. EL ABC de 2-OH-desipramina se incrementó al menos 2,5 veces (con 37,5 mg de venlafaxina cada 12 horas) y 4,5

veces (con 75 mg de venlafaxina cada 12 horas). El significado clínico de esta interacción se desconoce.

Risperidona: la administración de venlafaxina bajo condiciones del estado estacionario de 150 mg/día inhibió levemente el metabolismo de risperidona (dosis oral única de 1 mg) mediado por el CYP2D6 a su metabolito activo, 9-hidroxisperidona, resultando en un incremento de aproximadamente el 32% en el ABC de risperidona. Sin embargo, la co-administración de venlafaxina no alteró el perfil farmacocinético del compuesto activo total (risperidona + 9-hidroxisperidona).

No se han estudiado las interacciones con otros inhibidores del CYP2D6 (haloperidol, levomepromazina, paroxetina, tioridazina), una potencial interacción no debe ser excluida.

CYP3A4:

In vitro, la venlafaxina no inhibe el CYP3A4. Este hallazgo fue confirmado *in vivo* donde venlafaxina no inhibió el metabolismo de varios sustratos del CYP3A4, incluyendo alprazolam, diazepam y terfenadina.

Indinavir: en un estudio con 9 voluntarios sanos, la administración de 150 mg/día de venlafaxina bajo condiciones del estado estacionario, resultó en una disminución del 28% del ABC de indinavir (800 mg en una dosis única) y una disminución del 36% del C_{máx} de indinavir. El significado clínico de este hallazgo se desconoce. Indinavir no afectó la farmacocinética de venlafaxina o de ODV.

CYP1A2: *In vitro* la venlafaxina no inhibe el CYP1A2. Este hallazgo fue confirmado *in vivo* mediante un estudio clínico en el que la venlafaxina no inhibió el metabolismo de la cafeína, un sustrato del CYP1A2.

CYP2C9: *In vitro*, la venlafaxina no inhibe el CYP2C9.

CYP2C19: Venlafaxina no inhibe el metabolismo de diazepam, el cual es parcialmente metabolizado por el CYP2C19.

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, ante la necesidad de administrar en forma concomitante venlafaxina y drogas de acción central se recomienda precaución.

Tratamiento electroconvulsivo: no existen datos clínicos que establezcan el beneficio del tratamiento electroconvulsivo en combinación con venlafaxina.

REACCIONES ADVERSAS:

Reacciones adversas que indujeron a la interrupción del tratamiento: con una frecuencia $\geq 1\%$ y dos veces superior a la observada con placebo y consideradas como relacionadas con la administración de la droga se ha reportado: cefaleas, astenia, náuseas, anorexia, sequedad bucal, vómitos, mareos, insomnio, somnolencia, temblor, ansiedad, vértigo, nerviosismo, impotencia y sudoración. Reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de venlafaxina independientemente de la indicación: con una frecuencia $\geq 5\%$ y al menos dos veces superior a

la observada con placebo se ha reportado:

Gastrointestinales: náuseas, sequedad bucal, anorexia, constipación, flatulencia.

Nerviosos: mareos, somnolencia, trastornos en el sueño, insomnio, nerviosismo, temblor, ansiedad, disminución de la libido.

Dermatológicos: sudoración.

Sensoriales: visión anormal.

Cardiovasculares: hipertensión, vasodilatación.

Respiratorios: bostezo.

Urogenitales: eyaculación anormal, impotencia (en el hombre), anorgasmia (en la mujer).

Otros: astenia.

A continuación se describen otras reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados, observadas con frecuencia $\geq 1\%$ y superior a placebo, considerando las indicaciones en forma combinada:

Gastrointestinales: vómito, eructos, incremento del apetito.

Metabólicos / Nutricionales: pérdida de peso, edema, aumento de peso.

Nerviosos: depresión, parestesia, agitación, hipertonia, amnesia, confusión, despersonalización, hipestesia, trastornos del pensamiento, trismos, vértigo.

Respiratorios: faringitis, sinusitis, incremento de la tos, disnea.

Cardiovasculares: palpitaciones, migraña, hipotensión postural, taquicardia.

Hematológicos: equimosis.

Musculoesqueléticos: artralgia.

Dermatológicos: prurito.

Sensoriales: anomalías de la acomodación, midriasis, perversión del gusto.

Urogenitales: trastornos prostáticos, trastorno de la micción.

Otros: cefalea, síndrome gripal, injuria accidental, dolor abdominal, dolor subesternal, escalofríos, fiebre, dolor de cuello.

Cambios en los signos vitales: el tratamiento con la formulación de liberación prolongada de venlafaxina se asoció con un aumento promedio de la frecuencia del pulso de aproximadamente 2 latidos por minuto.

Cambios en el ECG: Véase PRECAUCIONES.

Cambios en los exámenes de laboratorio: de los parámetros hematológicos monitoreados durante los ensayos clínicos, sólo se observó diferencia estadísticamente significativa con el placebo para el colesterol sérico.

Reportes post-comercialización: Desde la introducción de venlafaxina en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga): agranulocitosis, anafilaxia, anemia aplásica, cataratas, anomalías congénitas, incremento de la fosfoquinasa, tromboflebitis de venas profundas, delirium, anomalías ECG (tales como prolongación QT), arritmias cardíacas incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístole ventricular, y raros reportes de fibrilación ventricular y taquicardia ventricular, incluyendo *torsades de pointes*, necrosis epidérmica / síndrome de Stevens-Johnson, eritema mul-

tiforme, síntomas extrapiramidales (incluyendo disquinesia y disquinesia tardía), glaucoma de ángulo cerrado, hemorragia (incluyendo hemorragia gastrointestinal y ocular), eventos hepáticos (incluyendo elevación de la γ GT, anomalías en pruebas inespecíficas de la función hepática, daño, necrosis, o falla hepática, e hígado graso), enfermedad pulmonar intersticial, (incluyendo eosinofilia pulmonar), movimientos involuntarios, incremento de la LDH, efectos símil síndrome neuroléptico maligno, neutropenia, sudoración nocturna, pancreatitis, pancitopenia, pánico, aumento de la prolactina, insuficiencia renal, rabdomiolisis, síndrome de anorgasmia (en la mujer), confusión, despersonalización, hipestesia, trastornos del pensamiento, trismos, vértigo. En estudios prelanzamiento de la formulación de liberación inmediata de venlafaxina, hubo 14 informes de sobredosis aguda con clorhidrato de venlafaxina, sola o en combinación con otras drogas y/o alcohol. Se estimó que los tres pacientes que tomaron las dosis más altas ingirieron aproximadamente 6,75 g, 2,75 g y 2,5 g. Los 14 pacientes se recuperaron sin secuelas. La somnolencia fue el síntoma más comúnmente informado. Se observó que el paciente que ingirió 2,75 g de venlafaxina presentó convulsiones generalizadas y una prolongación QTc de hasta 500 mseg, en comparación con los 405 mseg basales. Se informó la aparición de taquicardia sinusal moderada en otros dos pacientes. En experiencias postmarketing, sobredosis con venlafaxina ha ocurrido predominantemente en combinación con alcohol y/o otras drogas. Se han reportado cambios en el electrocardiograma (por ej. prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del QRS), taquicardia sinusal y ventricular, bradicardia, hipotensión, niveles alterados de la conciencia (de somnolencia a coma), rabdomiolisis, convulsiones, vértigo, necrosis hepática y muerte.

SOBREDOSIFICACION:

La experiencia premarketing incluye 6 reportes de sobredosis aguda con la formulación de liberación prolongada de venlafaxina, sola o en combinación con otras drogas. La dosis máxima ingerida fue de 6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. Los eventos adversos reportados fueron: parestesia, mareos, náuseas, entumecimiento de manos y pies, períodos frío-calor.

En estudios prelanzamiento de la formulación de liberación inmediata de venlafaxina, hubo 14 informes de sobredosis aguda con clorhidrato de venlafaxina, sola o en combinación con otras drogas y/o alcohol. Se estimó que los tres pacientes que tomaron las dosis más altas ingirieron aproximadamente 6,75 g, 2,75 g y 2,5 g. Los 14 pacientes se recuperaron sin secuelas. La somnolencia fue el síntoma más comúnmente informado. Se observó que el paciente que ingirió 2,75 g de venlafaxina presentó convulsiones generalizadas y una prolongación QTc de hasta 500 mseg, en comparación con los 405 mseg basales. Se informó la aparición de taquicardia sinusal moderada en otros dos pacientes. En experiencias postmarketing, sobredosis con venlafaxina ha ocurrido predominantemente en combinación con alcohol y/o otras drogas. Se han reportado cambios en el electrocardiograma (por ej. prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del QRS), taquicardia sinusal y ventricular, bradicardia, hipotensión, niveles alterados de la conciencia (de somnolencia a coma), rabdomiolisis, convulsiones, vértigo, necrosis hepática y muerte.

Tratamiento: No se conocen sustancias antagonistas específicas ni antidotos de venlafaxina. En el tratamiento de la sobredosis, se deberá considerar la posibilidad de que estén involucradas varias drogas. El tratamiento consiste en medidas generales empleadas en el tratamiento de sobredosis por cualquier antidepressivo. Asegurar una adecuada vía respiratoria, ventilación, oxigenación. Monitoreo del ritmo cardíaco y de los signos vitales. También se recomienda soporte general y medidas sintomáticas. No se aconseja la inducción de la emesis. Lavado gástrico inmediatamente después de la ingestión. Se puede administrar car-

bón activado. Debido al gran volumen de distribución del clorhidrato de venlafaxina, la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la transfusión son de escasa utilidad.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247 / 6666).

PRESENTACION:

Venlifax XR 37,5: Envase con 14 cápsulas de liberación prolongada.



Cápsulas de gelatina verde, codificadas con isotipo de identificación Baliarda y VX R 37,5 en color negro.

Venlifax XR 75: Envase con 28 cápsulas de liberación prolongada.



Cápsulas de gelatina verde, codificadas con isotipo de identificación Baliarda y VX R 75 en color negro.

Venlifax XR 150: Envase con 28 cápsulas de liberación prolongada.



Cápsulas de gelatina verde, codificadas con isotipo de identificación Baliarda y VX R 150 en color negro.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura no superior a 30° C. Proteger de la humedad.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.611

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o efecto indeseable del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Última revisión: Junio 2007



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires