



ELAFAX® 25-50-75 VENLAFAXINA 25-50-75 mg

Venta bajo receta archivada (PSI IV)
Industria Argentina

Comprimidos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de ELAFAX® 25 contiene:

Venlafaxina (como clorhidrato 28,25 mg) 25 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Croscaramelosa sódica, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio c.s.

Cada comprimido de ELAFAX® 50 contiene:

Venlafaxina (como clorhidrato 56,50 mg) 50 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Croscaramelosa sódica, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio c.s.

Cada comprimido de ELAFAX® 75 contiene:

Venlafaxina (como clorhidrato 84,75 mg) 75 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Croscaramelosa sódica, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo. Código ATC: N06AX23.

INDICACIONES

ELAFAX® está indicado para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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 venlafaxina como su metabolito activo O-desmetilvenlafaxina (ODV) son potentes inhibidores de la recaptación neuronal de serotonina y norepinefrina y débiles de la recaptación de dopamina. Venlafaxina y ODV no tienen, *in vitro*, una afinidad significativa por los receptores muscarínicos, histaminérgicos o alfa-adrenérgicos. Su actividad farmacológica en estos receptores, según hipótesis, está asociada con los diversos efectos anticolinérgicos, sedativos y cardiovasculares observados con otros psicotrópicos. Venlafaxina y ODV no poseen actividad inhibidora de la monoaminoxidasa (MAO).

FARMACOCINÉTICA

La absorción de venlafaxina es amplia (92%) y no se modifica por las comidas, es metabolizada en el hígado y O-desmetilvenlafaxina es el único metabolito principal. La principal vía de eliminación de venlafaxina y sus metabolitos es la excreción 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%). La biodisponibilidad relativa de venlafaxina a partir de un comprimido fue del 100% en comparación con la solución oral. La unión proteica plasmática de venlafaxina es del 27% ± 2% con concentraciones entre 2,5 a 2215 ng/ml y de ODV es de 30% ± 12% con concentraciones entre 100 y 500 ng/ml, valores que desechan la inducción de interacciones con venlafaxina. Las concentraciones plasmáticas en estado estable de venlafaxina y ODV se lograron dentro de los 3 días de la terapia con dosis múltiples. La cinética del fármaco y su metabolito es lineal con dosis diarias de 75 a 450 mg. La depuración plasmática de venlafaxina y ODV en estado estable es en promedio de 1,3 ± 0,6 y 0,4 ± 0,2 L/h/kg respectivamente; y el volumen de distribución en estado estable es 7,5 ± 3,7 y 5,7 ± 1,8 L/kg, respectivamente. La vida media de eliminación de venlafaxina y ODV es de 5 ± 2 y 11 ± 2 horas, respectivamente. La edad y el sexo no requieren ajustes en la dosis de venlafaxina. La enfermedad hepática altera la farmacocinética de venlafaxina y su metabolito activo prolongando la vida media de eliminación de venlafaxina un 30 y 60%, respectivamente, y disminuyendo su depuración cerca de un 50 y 30%, respectivamente, en los pacientes cirróticos. En estos pacientes se requiere ajuste de dosis (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). La enfermedad renal también prolonga un 50% la vida media de eliminación de venlafaxina y reduce su depuración un 24% en los pacientes con compromiso renal. En pacientes en diálisis, las vidas medias de eliminación de venlafaxina y de ODV se prolongan en un 180 y 142% respectivamente, mientras que el clearance se reduce cerca del 57 y 56% respectivamente, comparados con los valores de sujetos normales. Por consiguiente, los pacientes con compromiso renal requieren ajustes de dosis. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento inicial

La dosis inicial recomendada es de 75 mg/día administrado en dos o tres tomas fraccionadas con los alimentos. Dependiendo de la tolerancia y del efecto clínico, esta dosis podrá ser incrementada a 150 mg/día. Si es necesario, la dosis puede ser aumentada posteriormente a 225 mg/día. Cuando se incremente la dosis, los aumentos no deberán superar los 75 mg/día y serán realizados en intervalos no menores de 4 días. En pacientes ambulatorios no hubo evidencias de que fuera necesario administrar dosis mayores de 225 mg/día para los pacientes moderadamente deprimidos, pero los pacientes internados, con depresiones más severas, respondieron a una dosis media de 350 mg/día. Algunos pacientes, incluyendo los más severamente deprimidos pueden, por lo tanto, responder mejor a dosis mayores, hasta un máximo de 375 mg/día, generalmente fraccionadas en tres tomas.

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

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 (Índice de depuración plasmática de creatinina = 10-70 mL/min) es recomendable que la dosis diaria total se reduzca en un 25% en aquellos pacientes con alteraciones de la función renal de leve a moderada. En los pacientes sometidos a hemodiálisis, 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 antidepressivo, debe administrarse con precaución cuando se está individualizando la dosis. Se deben tomar cuidados especiales durante el aumento de la misma.

Dosis de mantenimiento o tratamiento prolongado

No existe evidencia disponible sobre el tiempo durante el cual un paciente debe continuar el tratamiento. Generalmente, se concuerda que los episodios agudos de depresión requieren varios meses de tratamiento. Se desconoce si la dosis necesaria para inducir la remisión es idéntica a la dosis necesaria para mantener y/o sostener la eutimia.

Interrupción del tratamiento

Han sido reportados síntomas asociados a la discontinuación de venlafaxina, de otros ISRSs e ISRNs. (Ver PRECAUCIONES). Los pacientes deberán ser monitoreados cuando discontinúen el tratamiento con venlafaxina. Se recomienda, siempre que fuera posible, una reducción gradual en la dosis en vez de un cese abrupto de la misma. Si los síntomas ocurrieran en la siguiente disminución de dosis, o sobre la discontinuación del tratamiento, se deberá considerar retomar la dosis previa. Posteriormente, se seguirá disminuyendo la dosis más gradualmente.

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 período 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 antidepressivos 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 y pediátricos tratados con antidepressivos ISRS o con otros antidepressivos 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 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 descriptos 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 antidepressivos (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 antidepressivos, comparado con placebo en adultos mayores de 24 años; ha habido una reducción con antidepressivos comparado con placebo en adultos \geq 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. Se desconoce si el riesgo de suicidalidad se extiende al uso a largo plazo (varios meses). Sin embargo hay evidencia sustancial que en los estudios de mantenimiento con antidepressivos en TDM pueden demorar la recurrencia de la depresión. Todos los pacientes que están siendo tratados con antidepressivos por alguna indicación deberían ser monitoreados estrechamente para observar empeoramiento clínico, suicidalidad y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante el inicio de la terapia o cambios de dosis (incremento o disminución).

Pacientes con trastorno bipolar

Un Trastorno Depresivo Mayor puede ser la manifestación inicial de un Trastorno Bipolar. Se cree generalmente (aunque no ha sido establecido en estudios controlados) que el tratamiento de este episodio con un antidepressivo sólo puede aumentar la probabilidad de aparición de episodio mixto/maníaco en pacientes en riesgo de trastorno bipolar. Antes de comenzar el tratamiento con un antidepressivo, 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 ISRSs e IRNSs, incluyendo venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de drogas serotoninérgicas (incluyendo triptanes, antidepressivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona y Hierba de San Juan) y con drogas que dañan el metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAOs, linezolid y azul de metileno intravenoso). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (agitación, alucinaciones, delirium, coma) inestabilidad autonómica (taquicardia, presión sanguínea lábil, mareos, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), anomalías

neuromusculares (temblor, rigidez, mioclonías, hiperreflexia, incoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea). Los pacientes deberían ser monitoreados por si ocurre un síndrome serotoninérgico. 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 Y ADVERTENCIAS). Si el tratamiento concomitante de venlafaxina con otros drogas serotoninérgicas, incluyendo tripanes, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, triptófano o 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, por potencial incremento de síndrome serotoninérgico (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 sostenido de la presión arterial. En un estudio comparativo de las tres dosis fijas de venlafaxina (75, 225 y 375 mg/día) y placebo, se observó un aumento promedio en la presión arterial diastólica supina de 7,2 mm Hg en el grupo que recibió 375 mg/día a la 6ª semana y cambios no sustanciales con 75 y 225 mg/día y una disminución promedio de 2,2 mm Hg en el grupo placebo. Del análisis de los pacientes con hipertensión arterial (definida como una presión arterial diastólica supina ≥ 90 mm Hg y ≥ 10 mm Hg por encima de los valores basales en tres controles consecutivos durante el tratamiento) surgió un aumento dosis-dependiente en la incidencia de la hipertensión arterial con venlafaxina. La incidencia fue del 3, 5, 7 y 13% con dosis < 100 mg/día, entre 101-200 mg/día, entre 201-300 mg/día y > 300 mg/día, respectivamente. Al analizar los pacientes con hipertensión sostenida y los 19 pacientes con venlafaxina que interrumpieron el tratamiento por hipertensión (menos del 1% del grupo tratado con venlafaxina) se evidenció que la mayoría de los aumentos de la presión arterial fueron moderados (10-15 mm Hg en la presión sanguínea diastólica supina). Sin embargo, aumentos sostenidos de esta magnitud podrían tener consecuencias adversas. Por ende, se recomienda que los pacientes que reciben venlafaxina sean controlados regularmente. 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. Los pacientes que tienen hipertensión arterial pre-existente deben ser controlados antes de comenzar el tratamiento con venlafaxina.

Midriasis

Ha sido reportado midriasis en asociación con el uso de venlafaxina, por lo tanto, aquellos pacientes con presión ocular elevada o riesgo de glaucoma agudo de ángulo cerrado deberán ser monitoreados.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

Generales

Discontinuación del tratamiento con venlafaxina. 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 y el equilibrio, diarrea, mareos, sequedad de boca, humor disforico, fasciculación, síntomas simil gripales, fatiga, cefalea, hipomanía, insomnio, náuseas, nerviosismo, pesadillas, disturbios sensoriales (incluyendo sensaciones tipo shock eléctrico), somnolencia, sudoración, temblor, vértigo y vómitos. Durante la comercialización de venlafaxina, otros IRNSs e ISRSs se han reportado eventos adversos debido a discontinuación brusca incluyendo: estado de ánimo disforico, irritabilidad, agitación, mareos, disturbios sensoriales (por ejemplo parestesias tales como sensaciones de descarga eléctrica), ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. Aunque estos eventos son generalmente autolimitados, ha habido informes de síntomas de discontinuación graves. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar estos síntomas al interrumpir el tratamiento con venlafaxina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de la interrupción brusca. Ante la aparición de síntomas intolerables tras una disminución de dosis o la discontinuación del tratamiento, deberá considerarse el restablecimiento de la dosis prescrita con anterioridad. Posteriormente, el médico podrá continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Ansiedad e insomnio. La ansiedad, el nerviosismo y el insomnio fueron informados comúnmente en los pacientes tratados con venlafaxina. Estos efectos llevaron a la interrupción del tratamiento en el 2%, 2% y 3% respectivamente, de los pacientes tratados con venlafaxina.

Cambios en el apetito y el peso. En los estudios en depresión, a corto plazo, doble ciego, controlados con placebo, se informó anorexia con mayor frecuencia en los pacientes tratados con venlafaxina (11%) que en aquellos tratados con placebo (2%). Una pérdida de peso dependiente de la dosis fue observada en los pacientes tratados con venlafaxina durante varias semanas. Sin embargo, la interrupción del tratamiento por pérdida de peso asociada a venlafaxina fue infrecuente. Venlafaxina, sólo o combinado con otros productos, no está indicado para el tratamiento de pérdida de peso.

Activación de la manía/Hipomanía. Hipomanía o manía se presentaron en el 0,5% de los pacientes tratados con venlafaxina. También se informó activación de la manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos afectivos mayores tratados con otros antidepresivos. Como con todos los antidepresivos, ELAFAX® debe ser utilizado cuidadosamente en los pacientes con antecedentes de manía.

Hiponatremia. Con el uso de venlafaxina puede ocurrir hiponatremia. En algunos casos dicha hiponatremia ocurre como resultado del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Ha habido casos con sodio sérico menor a 110 mmol/L. Pacientes ancianos pueden tener mayor riesgo de desarrollar hiponatremia cuando están medicados con ISRSs e IRNSs. También tienen mayor riesgo los pacientes que toman diuréticos o quienes padezcan de depleción de volumen. Deberá discontinuarse el tratamiento con venlafaxina en los pacientes que tengan hiponatremia sintomática e instituirse tratamiento médico adecuado. Los signos y síntomas de la hiponatremia incluyen cefalea, dificultad en la concentración, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad, que pueden conducir a caídas. Los signos y síntomas asociados con los casos más severos y/o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

Convulsiones. Se informaron convulsiones en el 0,26% de los pacientes tratados con venlafaxina. La mayoría de las convulsiones se presentaron en pacientes que recibieron dosis de 150 mg/día o menores. ELAFAX® debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y debe ser discontinuado si algún paciente presenta convulsiones.

Sangrado anormal. Con el uso de los ISRSs y los IRNSs, incluyendo venlafaxina, ha habido reportes de sangrado anormal (que van de un rango desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias que amenacen la vida). 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. El uso concomitante de aspirina, antiinflamatorios no esteroides, warfarina y otros anticoagulantes, puede aumentar el riesgo. Por lo tanto, los pacientes deben tener precaución al asociar dichos medicamentos.

Elevación del colesterol sérico. 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 asociadas 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 en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se aconseja precaución al administrar ELAFAX[®] 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. 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[®], 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 otras drogas con fuerte ligadura a las proteínas no debería ocasionar un aumento en las concentraciones libres de éstas.

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 un aumento del 70% de su área bajo la curva y del 88% en la concentración máxima. La vida media de eliminación del haloperidol no cambió.

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

Cimetidina. El clearance oral de venlafaxina se redujo un 43%, y el área bajo la curva y la concentración máxima de la droga, se incrementó en un 60%. Sin embargo la coadministración de cimetidina aparentemente no produjo efecto sobre la farmacocinética del ODV, el cual está presente en mayor cantidad en la circulación que la venlafaxina. Se espera que la actividad farmacológica en conjunto de venlafaxina y ODV incremente ligeramente, y no sea necesario un ajuste de dosis para la mayoría de los pacientes adultos. Sin embargo, los pacientes con hipertensión arterial preexistente, pacientes ancianos o pacientes con disfunción hepática, la interacción asociada con el uso concomitante de venlafaxina y cimetidina no se conoce y potencialmente podría ser más pronunciada, por lo tanto tener precaución en estos pacientes.

Alcohol. Una dosis simple de etanol (0,5 g/kg) no afectó la farmacocinética de venlafaxina u ODV cuando la venlafaxina fue administrada en dosis de 150 mg/día en sujetos sanos. Adicionalmente la administración de venlafaxina en un régimen estable, no aumentó los efectos psicomotores y psicométricos, inducidos por el etanol en los mismos sujetos cuando no estuvieron recibiendo venlafaxina.

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 farmacocinético con ketoconazol en metabolizadores rápidos y metabolizadores lentos del CYP2D6, dio como resultado una elevación en las concentraciones plasmáticas de venlafaxina y ODV, en muchos pacientes a los que se les administró ketoconazol.

Inhibidores de la CYP3A4: La administración conjunta con venlafaxina no determina riesgo significativo. Sin embargo, debe evaluarse cuidadosamente el uso concomitante de venlafaxina y cualquier otro agente capaz de inhibir significativamente estos sistemas. No ha sido estudiado el uso concomitante de venlafaxina con inhibidores potentes de la CYP2D6 y CYP3A4 en conjunto por lo que debería tenerse precaución al administrarse simultáneamente.

Drogas metabolizadas por las isoenzimas del citocromo P450. CYP2D6: Estudios *in vitro* y clínicos de interacción de drogas indican que venlafaxina es un inhibidor relativamente débil del CYP2D6.

Imipramina. Venlafaxina no afectó la farmacocinética de imipramina y 2-OH-imipramina, sin embargo el área bajo la curva, las concentraciones máximas y mínimas de desipramina aumentaron 35% en presencia de venlafaxina. El área bajo la curva de la 2-OH-desipramina aumentó 2,5 y 4,5 veces con venlafaxina 37,5 y 75 mg, respectivamente, la significancia clínica de esta elevación es desconocida. Imipramina no afectó la farmacocinética de venlafaxina y ODV.

Metoprolol. La administración concomitante de venlafaxina con metoprolol incrementó en un 30-40% las concentraciones plasmáticas de este último sin alterar las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hidroximetoprolol. Metoprolol no alteró la farmacocinética de venlafaxina y ODV. En un estudio venlafaxina redujo el efecto de metoprolol en la reducción de la presión arterial. La relevancia clínica de este hallazgo en pacientes hipertensos es desconocida, por lo cual se debería tener precaución al coadministrarse ambas drogas.

Risperidona. La administración de venlafaxina resulta en un incremento del área bajo la curva de risperidona de un 32%. 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.

CYP3A4. Venlafaxina no inhibe *in vitro* el CYP3A4. Esto fue confirmado en estudios clínicos de interacción de drogas, en los cuales venlafaxina no inhibe el metabolismo de varios sustratos de la CYP3A4, incluyendo alprazolam, diazepam y terfenadina.

Indinavir. En estudios en voluntarios sanos la administración de venlafaxina disminuyó un 28% el área bajo la curva y un 36% la concentración máxima de indinavir. La administración de indinavir no afecta la farmacocinética de venlafaxina y de ODV. La significancia clínica de este encuentro es desconocida. Venlafaxina no inhibe *in vitro* la actividad de los CYP1A2, CYP2C9, y CYP2C19, por lo cual, no deben esperarse interacciones con fármacos metabolizados por estas isoenzimas.

Inhibidores de la monoaminoxidasa. Deben transcurrir al menos 14 días entre la discontinuación de un IMAO y el inicio del tratamiento con venlafaxina. También deberán transcurrir 7 días entre la discontinuación de venlafaxina y el comienzo de un IMAO, debido al aumento del riesgo potencial de síndrome serotoninérgico. (Ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS).

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 en las drogas descritas anteriormente. Consecuentemente, se recomienda precaución en caso de ser necesaria la administración concomitante de venlafaxina y dichas drogas.

Clozapina: Ver Informes posteriores a la comercialización.

Warfarina: Ver Informes posteriores a la comercialización.

Drogas serotoninérgicas. Basados en el mecanismo de acción de venlafaxina y el potencial para causar síndrome serotoninérgico, se debe tener precaución cuando sea co-administrada con otras drogas que puedan afectar el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos, tales como, triptanes, ISRSs, otros IRNSs, linezolid, litio, tramadol o Hierba de San Juan y azul de metileno. 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 triptofanos.

Triptanes. Ha habido reportes post-comercialización aislados de síndrome serotoninérgico con el uso de un ISRS y un triptán. Si el tratamiento concomitante de venlafaxina con un triptán 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).

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

Análisis de laboratorio. Se han reportado en pacientes que tomaron venlafaxina, falsos positivos en análisis de selección de drogas urinarias por inmunoensayo para fenilclidina y anfetaminas. Esto es debido a la falta de especificidad del test de selección. Pueden esperarse los resultados falsos positivos varios días después de la discontinuación de venlafaxina. Análisis confirmatorios como cromatografía gaseosa/espectrometría de masas deberán realizarse para distinguir la venlafaxina de la fenilclidina y anfetamina.

Carcinogénesis

Se administró venlafaxina por sonda oral a ratones durante 18 meses en dosis de hasta 120 mg/kg diarios, la cual era 16 veces sobre una base de mg/kg y 1,7 veces sobre una base de mg/m² de la dosis máxima recomendada para humanos. 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 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-demetilado 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 de hámster/HGPRT. Asimismo, venlafaxina no fue mutagénica en el 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. La ODV no fue mutagénica en la prueba *in vitro* de aberraciones cromosómicas celulares de ovarios de hámsters chinos, pero produjo 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 con venlafaxina en ratas no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad de machos o hembras con dosis orales hasta 2 veces la dosis máxima recomendada para humanos de 225 mg/día sobre la base a mg/m². Sin embargo, se observó una reducción de la fertilidad en ratas machos y hembras cuando se las trató con ODV, previo a y durante el apareamiento y gestación. Esto ocurrió a una exposición de ODV aproximadamente de 2 a 3 veces que la asociada con la dosis humana de venlafaxina de 225 mg/día.

Embarazo

Efectos teratogénicos - Embarazo Categoría C. Venlafaxina no produjo malformaciones en la descendencia de ratas o conejos a los que se les administró hasta 11 veces (ratas) ó 12 veces (conejos) la dosis máxima diaria recomendada para humanos sobre una base de mg/kg. 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 10 veces (mg/kg) la dosis máxima recomendada para humanos. La dosis que no presentó efectos sobre la mortalidad de la cría de ratas fue de 1,4 veces la dosis máxima diaria recomendada para humanos, sobre una base de mg/kg. 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 en humanos, no se recomienda la utilización de venlafaxina durante el embarazo, a menos que el médico lo considere claramente necesario.

Efectos no teratogénicos. Los neonatos expuestos a venlafaxina, otros IRNSs (inhibidores de la recaptación de norepinefrina y serotonina), o ISRSs (inhibidores selectivos de la recaptación de 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 IRNSs 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 serotoninérgico. Al tratar a una mujer embarazada con venlafaxina durante el tercer trimestre, el médico deberá considerar detenidamente los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento.

Trabajo de parto y alumbramiento

Se desconoce el efecto de venlafaxina en el trabajo de parto y el alumbramiento.

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, 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

No han sido establecidas la seguridad ni la eficacia en individuos menores de 18 años.

Uso en geriatría

En los estudios preclínicos con venlafaxina en depresión, el 12% de los pacientes tenía 65 ó más años de edad. No se manifestaron diferencias especiales en las respuestas entre los pacientes con 65 o más años de edad y en los más jóvenes. Sin embargo, no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

REACCIONES ADVERSAS

Efectos adversos comúnmente observados en ensayos clínicos controlados

Los efectos adversos más comúnmente observados asociados con el uso de venlafaxina (incidencia del 5% o mayor) y no observados con una incidencia equivalente entre los pacientes tratados con placebo fueron: astenia, aumento de la sudoración, náuseas, constipación, anorexia, vómitos, somnolencia, sequedad bucal, vértigo, nerviosismo, ansiedad, temblor y visión borrosa, eyaculación u orgasmos anormales e impotencia en los hombres. Las reacciones adversas serán clasificadas acorde a la Disposición 5904/96 de la ANMAT como frecuentes (>10%), ocasionales (1-10%) y raras (<1%), teniendo en cuenta la frecuencia del evento en el grupo activo vs. placebo.

Entre los pacientes tratados con venlafaxina a dosis entre 75 y 375 mg/día que participaron en ensayos a corto plazo (4 a 8 semanas), las frecuencias de efectos adversos manifestados en algún momento durante el tratamiento fueron:

Generales. *Ocasionales:* cefaleas, astenia, infecciones, escalofríos, dolor torácico, traumatismos.

Cardiovasculares. *Ocasionales:* vasodilatación, hipertensión, taquicardia, hipotensión postural.

Dermatológicos. *Ocasionales:* sudoración, prurito, rash.

Gastrointestinales. *Frecuentes:* náuseas. *Ocasionales:* constipación, anorexia, diarrea, vómitos, dispepsia, flatulencia.

Metabólicos. *Ocasionales:* pérdida de peso.

Sistema Nervioso. *Frecuentes:* somnolencia, sequedad bucal, vértigo. *Ocasionales:* insomnio, nerviosismo, ansiedad, temblor, sueños anormales, hipertonia muscular, parestesias, disminución en la libido, agitación, confusión, pensamiento anormal, despersonalización, depresión, retención urinaria, sacudidas espasmódicas.

Respiratorios. *Ocasionales:* bostezos.

Organos de los sentidos. *Ocasionales:* visión borrosa, disgeusia, tinnitus, midriasis.

Sistema Urogenital. *Frecuentes:* eyaculación u orgasmo anormal. *Ocasionales:* impotencia, urgencia miccional, detritorio miccional, trastornos orgásmicos.

Dependencia de la dosis para los eventos adversos

Se observó en algunos estudios clínicos, la relación de la dosis de venlafaxina (75, 225 y 375 mg/día) asociada con los siguientes eventos adversos más comunes: escalofríos, hipertensión, anorexia, náuseas, agitación, vértigo, somnolencia, temblor, bostezo, sudoración y anomalías en la eyaculación.

Adaptación a ciertos eventos adversos

Hubo evidencia de adaptación a algunos eventos adversos por encima de un período de seis semanas de terapia continua, como el vértigo y las náuseas, siendo menor en otros como la eyaculación anormal y la sequedad bucal.

Reacciones adversas asociadas con la interrupción del tratamiento

Los efectos adversos más comunes (>1%) asociados con la interrupción del tratamiento en los estudios clínicos y considerados como relacionados con la administración de la droga (e.g. aquellos asociados con un abandono, a una frecuencia aproximadamente el doble o mayor para venlafaxina en comparación con placebo) incluyeron: somnolencia, insomnio, vértigo, nerviosismo, sequedad bucal, ansiedad, náuseas, eyaculación anormal, cefaleas, astenia y sudoración.

Cambios en los signos vitales

El tratamiento con venlafaxina (promediando los grupos que recibieron diferentes dosis en los ensayos clínicos) fue asociado con un aumento promedio de la frecuencia del pulso de aproximadamente 3 latidos por minuto, comparado con la ausencia de cambios con el placebo. Ello estuvo asociado además, con un aumento medio de la presión arterial diastólica que varió entre 0,7 y 2,5 mm Hg, promediando todas las dosis, en comparación con una media de disminución que varió entre 0,9 y 3,8 mm Hg con el placebo. Sin embargo, existe una relación dosis dependiente en el aumento de la presión arterial.

Cambios en los exámenes de laboratorio

De los parámetros de química sérica y hematológicos monitoreados durante los ensayos clínicos, se observó una diferencia estadísticamente significativa con el placebo sólo para el colesterol sérico. Los pacientes tratados con venlafaxina tuvieron aumentos promedio en relación a los valores basales de 3 mg/dL, cambio éste de significación clínica desconocida. Los pacientes tratados con venlafaxina por al menos 3 meses en estudios vs. placebo de 12 meses de extensión, el colesterol total aumentó 9,1 mg/dL comparada con una disminución de 7,1 mg/dL en los pacientes tratados con placebo. Este incremento fue dependiente de la duración del estudio y fue más importante con las dosis más altas. El incremento del colesterol sérico clínicamente relevante, fue registrado en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y 0% de los pacientes tratados con placebo.

Cambios en el ECG

En estudios clínicos controlados con placebo, la única diferencia estadísticamente significativa fue un incremento en la frecuencia cardíaca promedio de 4 latidos por minuto, en relación con la basal entre los pacientes tratados con venlafaxina. 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.

Otros eventos observados durante la evaluación previa a la comercialización de venlafaxina

Un evento es *frecuente* cuando aparece al menos en 1/100 pacientes; es *ocasional* cuando ocurre en 1/100 a 1/1000 pacientes; y es *raro* cuando se presenta en menos de 1/1000.

Generales. *Frecuentes:* lesiones accidentales, dolor torácico subesternal, dolor de cuello. *Ocasionales:* edema facial, lesiones intencionales, malestar, moniliasis, rigidez de cuello, dolor pélvico, fotosensibilidad, intento de suicidio, síndrome de abstinencia. *Raros:* apendicitis, bacteriemia, carcinoma, celulitis.

Cardiovasculares. *Frecuentes:* migraña. *Ocasionales:* angina de pecho, arritmia, extrasístoles, hipotensión, trastorno vascular periférico (fundamentalmente pies y/o manos frías), síncope, tromboflebitis. *Raros:* aneurisma aórtico, arteritis, bloqueo atrioventricular de primer grado, bigeminitas, bradicardia, bloqueos de las ramas del haz, fragilidad capilar, trastorno de la válvula mitral y trastornos circulatorios, isquemia cerebral, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardíaco, hemorragia mucocutánea, infarto de miocardio, palidez.

Digestivos. *Frecuentes:* eructos. *Ocasionales:* bruxismo, colitis, disfagia, edema de lengua, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, úlcera gástrica, gingivitis, glositis, hemorragia rectal, hemorroides, melena, moniliasis oral, estomatitis, úlcera bucal. *Raros:* queilitis, colelitiasis, coledocolitiasis, duodenitis, espasmos esofágicos, hematemesis, hemorragia gastrointestinal, hepatitis, ileitis, ictericia, obstrucción intestinal, parotitis, periodontitis, proctitis, incremento de la sali-

vación, deposiciones blandas, decoloración de la lengua, hemorragia de encías.

Sistema endócrino: *Raros:* bocio, hipertiroidismo, hipotiroidismo, nódulo en la tiroides, tiroiditis.

Sistema hemático y linfático. *Frecuentes:* equimosis. *Ocasionales:* anemia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, trombocitemia, trombocitopenia. *Raros:* basofilia, aumento del tiempo de hemorragia, cianosis, eosinofilia, linfocitosis, mieloma múltiple, púrpura.

Metabólicos y nutricionales. *Frecuentes:* edema, aumento del peso. *Ocasionales:* aumento de la fosfatasa alcalina, deshidratación, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipemia, hipokalemia, aumento de la TGO (AST), aumento de la TGP (ALT), sed. *Raros:* intolerancia al alcohol, bilirrubinemia, aumento de la uremia, aumento de la creatinina, diabetes mellitus, glucosuria, gota, cicatrización anormal, hemocromatosis, hipercalcemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipocolesterolemia, hipoglucemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoproteinemia, uremia.

Sistema musculoesquelético. *Ocasionales:* artritis, artrosis, dolor óseo, bursitis, calambres en las piernas, miastenia, tenosinovitis, osteofitos. *Raros:* fracturas patológicas, miopatías, osteoporosis, osteoesclerosis, fascitis plantar, artritis reumatoidea, rotura de tendones.

Sistema nervioso. *Frecuentes:* trismus, vértigo. *Ocasionales:* acatisia, apatía, ataxia, parestesias periorales, estimulación del SNC, inestabilidad emocional, euforia, alucinaciones, hostilidad, hiperestesias, hiperquinesias, hipotonía, incoordinación, incremento de la libido, reacción maniaca, mioclonías, neuralgia, neuropatía, psicosis, convulsiones, anomalía en el habla, estupor. *Raros:* aquinesia, abuso de alcohol, afasia, bradiquinesia, síndrome buccoglosal, accidente cerebrovascular, pérdida del conocimiento, delirios, demencia, distonía, parálisis facial, sensación de borrachera, aumento de la energía, marcha anormal, Síndrome de Guillain-Barre, hiperclorhidia, hipoqueñesia, dificultad en el control de los impulsos, neuritis, nistagmus, reacción paranoide, parestias, depresión psicótica, disminución de los reflejos, aumento de los reflejos, ideación suicida, torticolis.

Aparato respiratorio. *Frecuentes:* bronquitis, disnea. *Ocasionales:* asma, congestión del pecho, epistaxis, hiperventilación, laringismo, laringitis, neumonía, alteración de la voz. *Raros:* atelectasia, hemoptisis, hipoventilación, hipoxia, edema de laringe, pleuresia, embolia pulmonar, apnea del sueño.

Piel y anexos. *Ocasionales:* acné, alopecia, uñas quebradizas, dermatitis por contacto, piel seca, eccema, hipertrofia cutánea, rash máculopapular, psoriasis, urticaria. *Raros:* eritema nudoso, dermatitis exfoliativa, dermatitis liquenoide, decoloración del cabello, decoloración cutánea, furunculosis, hirsutismo, leucodermia, rash petequeal, rash pustular, rash vesiculobuloso, seborrea, atrofia cutánea, estrías.

Sentidos especiales. *Frecuentes:* acomodación anormal, visión anormal. *Ocasionales:* cataratas, conjuntivitis, lesión corneal, diplopía, sequedad de ojos, dolor en los ojos, hiperacusia, otitis media, parosmia, fotofobia, pérdida del gusto, defecto en el campo visual. *Raros:* blefaritis, cromatopsia, edema conjuntival, sordera, exoftalmia, glaucoma, hemorragia retinal, hemorragia subconjuntival, queratitis, laberintitis, miosis, papiledema, disminución del reflejo pupilar, otitis externa, escleritis, uveítis.

Aparato urogenital. *Frecuentes:* metrorragia*, trastornos prostáticos (prostatitis y agrandamiento de la próstata)*, vaginitis*. *Ocasionales:* albuminuria, amenorrea*, cistitis, disuria, hematuria, leucorrea*, menorragia*, nocturia, dolor de vejiga, dolor mamario, poliuria, piuria, incontinencia urinaria, urgencia miccional, hemorragia vaginal*. *Raros:* abortos*, anuria, balanitis*, supuración mamaria, agrandamiento mamario, endometriosis*, mamas fibroquísticas, cristalluria cálcica, cervicitis*, quistes ováricos*, erecciones prolongadas*, ginecomastia (masculina)*, hipomenorrea*, cálculos renales, dolor renal, anomalía de la función renal, lactancia femenina*, mastitis, menopausia*, oliguria, orquitis*, pielonefritis, salpingitis*, urolitiasis, hemorragias uterinas*, espasmos uterinos*, sequedad vaginal*.

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

Informes posteriores a la comercialización

Han habido informes voluntarios de otros eventos adversos asociados con el uso de venlafaxina, y que podrían no tener una relación causal con el uso de la misma, estos incluyen: agranulocitosis, anafilaxia, angioedema, anemia aplásica, catatonía, anomalías congénitas, deterioro de la coordinación, aumento de la creatinofosfoquinasa, tromboflebitis profundas, delirio, anomalías en el electrocardiograma tales como prolongación del intervalo QT; arritmias cardíacas incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístole ventricular, e informes raros de fibrilación ventricular y taquicardia ventricular, incluyendo torsade de pointes, necrosis epidérmica/síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, glaucoma de ángulo estrecho, síntomas extrapiramidales (incluyendo disquinesias y disquinesia tardía), hemorragias (incluyendo hemorragia ocular y gastrointestinal), eventos hepáticos (incluyendo aumento de la GGT, anomalías en las pruebas no específicas del funcionamiento hepático; daño hepático, necrosis o insuficiencia hepática; e hígado graso), movimientos involuntarios, incremento de la LDH, eventos similares al síndrome neuroleptico maligno, neutropenia, sudor nocturno, pancreatitis, pancitopenia, pánico, aumento de la prolactina, enfermedad pulmonar intersticial, insuficiencia renal, rbdomiólisis*, sensaciones eléctricas similares al shock o tinnitus (en algunos casos, como consecuencia de la suspensión de venlafaxina o de la disminución de la dosis) y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (generalmente en los ancianos). Se registraron informes de niveles elevados de clozapina que fueron asociados temporalmente con eventos adversos, incluyendo convulsiones, tras la adición de venlafaxina. 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 un tratamiento con warfarina.

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. Han sido reportados efectos de discontinuación por pacientes que recibieron venlafaxina. Dado que venlafaxina no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos, respecto de su potencial de abuso, 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 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).

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia en humanos

Previo a la comercialización del producto, han habido algunos reportes de sobredosis aguda con venlafaxina, ya sea sola o en combinación con otros fármacos y/o alcohol. Las 3 dosis más altas reportadas fueron de aproximadamente

6,75 g, 2,75 g, y 2,5 g. Los niveles plasmáticos máximos resultantes de venlafaxina para los 2 últimos casos fueron 6,24 y 2,35 µg/ml respectivamente, y los niveles plasmáticos máximos de la O-demetilvenlafaxina fueron 3,37 y 1,30 µg/ml, respectivamente. No se obtuvieron los niveles plasmáticos de venlafaxina del paciente que ingirió 6,75 g de venlafaxina. En todos los casos reportados, los pacientes se recuperaron sin secuelas. La somnolencia fue el síntoma más comúnmente informado. El 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 2 de los 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 eventos más comúnmente reportados en sobredosis fueron taquicardia, alteración del nivel de conciencia (entre somnolencia y coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Han sido reportados cambios en el electrocardiograma (por ej., prolongación del intervalo QT, bloqueo de las ramas del haz, prolongación de QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, rhabdomiólisis, vértigo, necrosis hepática, síndrome serotoninérgico y muerte. Estudios retrospectivos publicados reportaron que la sobredosis de venlafaxina puede estar asociada con un incremento del riesgo de consecuencias fatales comparado a otros antidepresivos ISRSs, pero más bajo que los antidepresivos tricíclicos. Estudios epidemiológicos han mostrado que los pacientes tratados con venlafaxina tenían una carga preexistente más alta de factores de riesgo de suicidio que los pacientes tratados con ISRSs. Debería prescribirse la menor cantidad de comprimidos de ELAFAX® para evitar la sobredosis.

Control de la sobredosis

El tratamiento debe consistir en aquellas medidas generales utilizadas para el control de sobredosis con cualquier antidepresivo. Asegurar una vía aérea, oxigenación y ventilación adecuadas. Monitoreo del 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.

"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.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

PRESENTACIONES

ELAFAX® 25 - 50 y 75: envases conteniendo 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener el envase bien cerrado a temperatura ambiente inferior a 25°C, en lugar seco.

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

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Su médico le ha prescrito ELAFAX®. Antes de empezar a tomar este medicamento, lea la siguiente información detenidamente. La misma tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este medicamento. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico. Si usted posee alguna pregunta sobre ELAFAX®, consulte a su médico.

Qué es ELAFAX®?

ELAFAX® contiene venlafaxina, que es un antidepresivo perteneciente a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSNS). Este grupo de medicamentos se utiliza para tratar la depresión.

ANTES DE USAR ELAFAX®

Antes de comenzar a tomar ELAFAX®, coménteles a su médico sobre sus antecedentes de salud, incluyendo si usted:

- tiene problemas oculares tales como ciertos tipos de glaucoma (aumento de la presión en el ojo)
- Tiene antecedentes de tensión arterial alta
- Tiene antecedentes de problemas de corazón
- Tiene antecedentes de convulsiones
- Tiene antecedentes de bajos niveles de sodio en la sangre (hiponatremia)
- Tiene tendencia a sangrar fácilmente (antecedentes de trastornos hemorrágicos), o si está usando otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado (hemorragia)
- Sus niveles de colesterol son altos
- Tiene antecedentes de manía o trastorno bipolar (sentirse sobreexcitado o eufórico), o si alguien de su familia ha tenido alguna de estas enfermedades
- Tiene antecedentes de comportamiento agresivo
- Tiene diabetes
- Está embarazada o planea estarlo
- Está amamantando (dándole el pecho a su bebé)
- Utiliza otros medicamentos tomados de manera concomitante con ELAFAX®

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos aquellos que se compran sin receta, vitaminas y suplementos dietarios. Los medicamentos pueden tener interacciones entre sí, que pueden causar efectos adversos serios.

Informe a su médico especialmente si toma:

- Inhibidores de la monoaminoxidasa (medicamentos que se utilizan para la depresión o la enfermedad de Parkinson)
 - Algunos medicamentos al administrarse con venlafaxina pueden producir **síndrome serotoninérgico**, que es un estado potencialmente mortal. *Los medicamentos potenciales de producir este síndrome al asociarse con venlafaxina son:*
 - Triptanes (usados para la migraña)
 - Medicamentos para tratar la depresión, por ejemplo, ISRN, ISRS, antidepresivos tricíclicos o medicamentos que contienen litio.
 - Medicamentos que contienen el antibiótico linezolid (usado para tratar infecciones).
 - Medicamentos que contienen moclobemida, un IMAO reversible (usado para tratar la depresión).
 - Medicamentos que contienen mibutramina (usado para la pérdida de peso).
 - Medicamentos que contienen tramadol (un analgésico).
 - Productos que contienen hierba de San Juan (también denominada "Hypericum perforatum", un remedio natural o a base de hierbas usado para tratar la depresión leve).
 - Productos que contienen triptófano (usados para problemas tales como el sueño y la depresión).
- Los signos y síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir una combinación de los siguientes:** inquietud, alucinaciones, pérdida de coordinación, latido cardíaco rápido, aumento de la temperatura corporal, cambios rápidos en la tensión arterial, reflejos hiperactivos, diarrea, náuseas, vómitos y coma. Consiga atención médica inmediatamente si cree que está experimentando el síndrome serotoninérgico.
- Los siguientes medicamentos también pueden interactuar con Venlafaxina y se deben usar con precaución. *Es especialmente importante mencionar a su médico si está tomando medicamentos que contienen:*
- Ketoconazol (un medicamento antifúngico, para tratar las infecciones por hongos)
 - Haloperidol o risperidona (medicamentos para tratar estados psiquiátricos)
 - Metoprolol (un betabloqueante para tratar la tensión arterial elevada y problemas cardíacos)
- Si necesita información adicional consulte a su médico.

QUIÉNES NO DEBEN TOMAR ELAFAX®?

No tome ELAFAX®:

- Si es alérgico (hipersensible) a venlafaxina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si toma o ha tomado en los últimos 14 días inhibidores irreversibles de la monoaminoxidasa (IMAOs), usados para tratar la depresión o la enfermedad de Parkinson. Tomar IMAOs junto con otros medicamentos, incluida venlafaxina, puede causar graves efectos adversos e incluso algunos que pueden ser mortales. Se deben esperar al menos 7 días tras interrumpir la toma de venlafaxina antes de tomar un IMAO.
- Si tiene menos de 18 años

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

- Tome ELAFAX® exactamente como se lo prescribió su médico.
- La dosis recomendada inicial es de 75 mg por día en dosis divididas, dos o tres veces al día. Su médico puede aumentar gradualmente la dosis si fuera necesario, y le indicará como hacerlo.
- Si tiene problemas hepáticos o renales, hable con su médico ya que puede ser necesario que su dosis de venlafaxina sea diferente.
- Ingiera los comprimidos a la misma hora cada día.
- Debe tomar los comprimidos con alimentos.
- Nunca cambie usted mismo la dosis que le ha recetado su médico. Si estima que la acción de este medicamento es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico.
- Si olvidó tomar alguna dosis, tómela en cuanto lo recuerde. Sin embargo, si ya es la hora de su siguiente dosis, deje de lado la dosis perdida y tome sólo una única dosis como habitualmente. No tome una dosis doble para compensarla.
- Si usted toma demasiado ELAFAX® o sobrepasa la dosis, consulte con su médico o acuda al hospital más cercano inmediatamente, o llame al Servicio de Información Toxicológica indicando el medicamento y la cantidad ingerida. Los síntomas de una posible sobredosis pueden incluir palpitaciones, cambios en el nivel de vigilancia (que van desde somnolencia a coma), visión borrosa, mareos o convulsiones, y vómitos.
- No deje de tomar ELAFAX® ni reduzca la dosis sin consultarlo con su médico, aun cuando se sienta mejor. Si su médico cree que ya no necesita la medicación, él/ella puede pedirle que reduzca la dosis lentamente antes de detener el tratamiento totalmente. Se sabe que se producen efectos adversos cuando las personas dejan de utilizar venlafaxina, especialmente cuando se deja de tomar repentinamente o si la dosis se reduce demasiado rápido. Los síntomas más comunes ante la interrupción o la reducción de la dosis son: somnolencia, astenia (sensación de cansancio) vértigo (sensación que las cosas dan vuelta), cefaleas, insomnio, sequedad de boca, náuseas, nerviosismo, ansiedad, sudoración, eyaculación anormal. Su médico le aconsejará sobre cómo debe interrumpir gradualmente el tratamiento con ELAFAX®. Si experimenta cualquiera de éstos u otros síntomas que le resulten molestos, consulte a su médico para que le dé más consejos.
- Si tiene cualquier otra pregunta sobre el uso de este producto, consulte a su médico.

EFFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, ELAFAX® puede producir efectos indeseables o adversos, aunque no todas las personas los sufran. *Los eventos adversos más comúnmente observados son:*

- Problemas sexuales (eyaculación u orgasmos anormales e impotencia en los hombres).
- Anorexia, constipación, náuseas o vómitos, boca seca.
- Astenia (sensación de cansancio), somnolencia.
- Temblor.
- Vértigo (sensación que las cosas dan vuelta) visión borrosa).
- Aumento de la sudoración.
- Sensación de ansiedad, nerviosismo.

Estos no son todos los efectos adversos de ELAFAX®. Pregunte a su médico para más información.

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

RECORDATORIO

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ELAFAX®

Pensamientos de suicidio y empeoramiento de su depresión o trastorno de ansiedad. Si está deprimido y/o padece trastornos de ansiedad en ocasiones puede haber pensado en autolesionarse o suicidarse. Estos pensamientos pueden aumentar cuando comienza a tomar antidepresivos, puesto que estos medicamentos tardan un tiempo en actuar, normalmente unas dos semanas, pero a veces más tiempo. *Puede tener más probabilidades de pensar de esta forma:*

- Si ha tenido previamente pensamientos suicidas o de autoagresión.
- Si es un adulto joven, ya que puede haber un aumento del riesgo de comportamiento suicida en adultos jóvenes (menos de 25 años de edad) con estados psiquiátricos que se trataron con antidepresivos.

Si tiene pensamientos de autoagresión o suicidas en cualquier momento, póngase en contacto con su médico o acuda a un hospital directamente. Puede encontrar útil contarle a un familiar o amigo íntimo que está deprimido y pedirles que lean este prospecto. Podría preguntarles si creen que su depresión está empeorando, o si están preocupados acerca de los cambios en su comportamiento.

Sequedad bucal. Se ha informado de sequedad bucal en el 10% de pacientes tratados con venlafaxina. Esto puede incrementar el riesgo de caries. Por lo tanto, debe tener cuidado con su higiene bucal.

Diabetes. Si tiene diabetes, su médico puede ajustar su dosis de insulina y/o su medicación antidiabética oral después de que inicie su tratamiento con venlafaxina.

Conducción y uso de máquinas. Durante el tratamiento con venlafaxina puede que se sienta somnoliento o mareado. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que sepa cómo le afecta el tratamiento con venlafaxina.

Intolerancia a la lactosa o a ciertos azúcares. Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

MODO DE CONSERVACIÓN

- Conserve el envase de ELAFAX® a temperatura ambiente inferior a 25°C, en lugar seco.
- Mantener en su envase original bien cerrado.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.
- Mantenga ELAFAX® lejos del alcance de los niños

PRESENTACIONES

ELAFAX® 25 - 50 y 75: envases conteniendo 30 comprimidos.

Gador

Al Cuidado de la Vida

Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com.ar
o solicítela por correo electrónico: info@gador.com.ar

Gador

GADOR S.A.
Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. - Tel: 4858-9000
Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.
E.M.A.M.S. Certificado N° 44.166
Producto Registrado en Bolivia, Paraguay y Rep. Dominicana.
Fecha de última revisión: 07/2014

G00076701-08

Material



Reciclable