

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA
PROLONGADA 225 mg**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
SUBELAN Comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada
Venlafaxina**

Comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Subelan Comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada 37,5 mg

Subelan Comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada 75 mg

Subelan Comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada 150 mg

Subelan Comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada 225 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

SUBELAN 37,5 mg comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada

Cada comprimido recubierto de liberación osmótica prolongada contiene 37,5 mg de venlafaxina (como clorhidrato).

SUBELAN 75 mg comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada

Cada comprimido recubierto de liberación osmótica prolongada contiene 75 mg de venlafaxina (como clorhidrato).

SUBELAN 150 mg comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada

Cada comprimido recubierto de liberación osmótica prolongada contiene 150 mg de venlafaxina (como clorhidrato).

SUBELAN 225 mg comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada

Cada comprimido recubierto de liberación osmótica prolongada contiene 225 mg de venlafaxina (como clorhidrato).

Excipiente con efecto conocido: lactosa De acuerdo la fórmula autorizada en el registro.

Para ver la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

37,5 mg comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada: comprimidos redondos, biconvexos.

75 mg comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada: comprimidos redondos, biconvexos, blancos.

150 mg comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada: comprimidos redondos, biconvexos, blancos.

225 mg comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada: comprimidos redondos, biconvexos, blancos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de episodios depresivos mayores.

Para la prevención de la recurrencia de episodios depresivos mayores.

Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

Tratamiento del trastorno de ansiedad social.

Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA
PROLONGADA 225 mg

4.2 Posología y método de administración**Posología**Episodios depresivos mayores

La dosis inicial recomendada para SUBELAN comprimidos recubiertos de liberación osmótica **prolongada** es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 375 mg/día. Se pueden realizar aumentos de dosis a intervalos de 2 semanas o más. Si está clínicamente justificado debido a la gravedad del síntoma, los aumentos de dosis se pueden realizar a intervalos más frecuentes, pero no menos de 4 días.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, los incrementos de la dosis deben hacerse solo después de una evaluación clínica (ver sección 4.4). La dosis efectiva más baja debe mantenerse.

Los pacientes deben recibir tratamiento durante un período de tiempo suficiente, generalmente varios meses o más. El tratamiento debe volver a evaluarse periódicamente caso por caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de la recurrencia de episodios depresivos mayores (MDE). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada para prevenir la recurrencia de MDE es la misma que la utilizada durante el episodio actual.

Los medicamentos antidepresivos deben continuar durante al menos seis meses después de la remisión.

Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis inicial recomendada para SUBELAN comprimidos recubiertos de liberación osmótica **prolongada** es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Se pueden realizar aumentos de dosis a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, los incrementos de la dosis deben hacerse solo después de una evaluación clínica (ver sección 4.4). La dosis efectiva más baja debe mantenerse.

Los pacientes deben recibir tratamiento durante un período de tiempo suficiente, generalmente varios meses o más. El tratamiento debe reevaluarse regularmente, caso por caso.

Trastorno de ansiedad social

La dosis recomendada para SUBELAN comprimidos recubiertos de liberación osmótica **prolongada** es de 75 mg administrados una vez al día. No hay evidencia de que dosis más altas le otorguen ningún beneficio adicional.

Sin embargo, en pacientes individuales que no responden a los 75 mg/día inicial, se pueden considerar aumentos hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Se pueden realizar aumentos de dosis a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, los incrementos de la dosis deben hacerse solo después de una evaluación clínica (ver sección 4.4). La dosis efectiva más baja debe mantenerse.

Los pacientes deben recibir tratamiento durante un período de tiempo suficiente, generalmente varios meses o más. El tratamiento debe reevaluarse regularmente, caso por caso.

Trastorno de pánico

Se recomienda usar una dosis de 37,5 mg/día de SUBELAN comprimidos recubiertos de liberación osmótica **prolongada** durante 7 días. La dosis debe aumentarse a 75 mg/día. Los pacientes que no responden a la dosis de 75 mg/día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Se pueden realizar aumentos de dosis a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, los incrementos de la dosis deben hacerse solo después de una evaluación clínica (ver sección 4.4). La dosis efectiva más baja debe mantenerse.

Los pacientes deben recibir tratamiento durante un período de tiempo suficiente, generalmente varios meses o más. El tratamiento debe reevaluarse regularmente, caso por caso.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA
PROLONGADA 225 mg

Personas de edad avanzada

No se consideran necesarios ajustes de dosis específicos de venlafaxina en función de la edad del paciente solo. Sin embargo, se debe tener precaución al tratar a los ancianos (por ejemplo, debido a la posibilidad de insuficiencia renal, el potencial de cambios en la sensibilidad del neurotransmisor y la afinidad que ocurre con el envejecimiento). Siempre se debe usar la dosis efectiva más baja, y los pacientes deben controlarse cuidadosamente cuando se requiera un aumento en la dosis.

Población pediátrica

Venlafaxina no se recomienda para uso en niños y adolescentes.

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no lograron demostrar su eficacia y no respaldan el uso de venlafaxina en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 4.8).

No se ha establecido la eficacia y seguridad de venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, en general, se debe considerar una reducción de la dosis del 50%. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, puede ser deseable la individualización de la dosificación.

Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución y se debe considerar una reducción de la dosis de más del 50%. El beneficio potencial debe sopesarse contra el riesgo en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Aunque no es necesario cambiar la dosis en pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) entre 30-70 ml/minuto, se recomienda precaución. Para los pacientes que requieren hemodiálisis y en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min), la dosis debe reducirse en un 50%. Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, la individualización de la dosificación puede ser deseable.

Síntomas de abstinencia observados al suspender la venlafaxina

La interrupción brusca debe evitarse. Al suspender el tratamiento con venlafaxina, la dosis debe reducirse gradualmente durante un período de al menos una a dos semanas para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia (ver secciones 4.4 y 4.8). Si aparecen síntomas intolerables después de una disminución en la dosis o al suspender el tratamiento, se puede considerar la reanudación de la dosis prescrita anteriormente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual.

Método de administración

Para uso oral.

Se recomienda que los comprimidos de SUBELAN comprimidos recubiertos de liberación osmótica **prolongada** se tomen con alimentos, aproximadamente a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben tragarse enteras con líquido y no dividirse, triturarse, masticarse ni disolverse.

Los pacientes tratados con venlafaxina comprimidos de liberación inmediata pueden cambiarse a SUBELAN comprimidos recubiertos de liberación osmótica **prolongada** a la dosis diaria equivalente más cercana. Por ejemplo, venlafaxina comprimidos de liberación inmediata 37,5 mg dos veces al día pueden cambiarse a SUBELAN comprimidos recubiertos de liberación osmótica **prolongada** 75 mg una vez al día. Los ajustes de dosis individuales pueden ser necesarios.

El comprimido de liberación osmótica **prolongada** mantiene su forma durante toda la digestión liberando el ingrediente activo y se elimina intacta en las heces.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA
PROLONGADA 225 mg

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

El tratamiento concomitante con inhibidores irreversibles de la monoaminoxidasa (IMAO) está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con síntomas como agitación, temblor e hipertermia. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días después de la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible. La venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO irreversible (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de usoSuicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no ocurrir durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben controlarse de cerca hasta que se produzca dicha mejoría. Es una experiencia clínica general que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras afecciones psiquiátricas para las que se prescribe venlafaxina también pueden asociarse con un mayor riesgo de eventos relacionados con el suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas cuando se trata a pacientes con trastorno depresivo mayor deben, por lo tanto, observarse cuando se tratan pacientes con otros trastornos psiquiátricos. Se sabe que los pacientes con antecedentes de eventos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideación suicida antes del inicio del tratamiento corren un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir un control cuidadoso durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con el placebo en pacientes menores de 25 años.

La estrecha supervisión de los pacientes, y en particular los de alto riesgo, debe acompañar a la terapia con medicamentos, especialmente en el tratamiento temprano y después de los cambios de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de controlar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento, y consultar a un médico de inmediato si presentan estos síntomas.

Población pediátrica

Venlafaxina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos relacionados con el suicidio (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de oposición y enojo) se observaron con mayor frecuencia en los ensayos clínicos entre niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si, de acuerdo con la necesidad clínica, se toma una decisión de tratar, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente para detectar la aparición de síntomas suicidas. Además, faltan datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes sobre el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el tratamiento con venlafaxina puede ocasionar síndrome de serotonina, una afección potencialmente mortal, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos (incluidos triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, ~~St~~ Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (como MAOI, por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (como

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA
PROLONGADA 225 mg

los suplementos de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina (ver secciones 4.3 y 4.5).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (p. Ej., Agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (p. Ej., Taquicardia, presión arterial inestable, hipertermia), aberraciones neuromusculares (p. Ej., Hiperreflexia, falta de coordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome de serotonina en su forma más severa, puede parecerse al NMS, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que pueden afectar los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos y/o dopaminérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y el aumento de la dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

Glaucoma de ángulo estrecho

La midriasis puede ocurrir en asociación con venlafaxina. Se recomienda vigilar de cerca a los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado).

Presión sanguínea

Los aumentos relacionados con la dosis en la presión arterial se informaron comúnmente con venlafaxina. En algunos casos, se ha informado de una presión arterial severamente elevada que requiere tratamiento inmediato en la experiencia posterior a la comercialización. Todos los pacientes deben ser examinados cuidadosamente para detectar presión arterial alta y la hipertensión preexistente debe controlarse antes de iniciar el tratamiento. La presión arterial debe revisarse periódicamente, después del inicio del tratamiento y después de que la dosis aumente. Se debe tener precaución en pacientes cuyas afecciones subyacentes podrían verse comprometidas por aumentos en la presión sanguínea, por ejemplo, aquellos con función cardíaca deteriorada.

Ritmo cardíaco

Pueden ocurrir incrementos en la frecuencia cardíaca, particularmente con dosis más altas. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes podrían verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca.

Enfermedad cardíaca y riesgo de arritmia

Venlafaxina no se ha evaluado en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Por lo tanto, debe usarse con precaución en estos pacientes.

En la experiencia posterior a la comercialización, se han notificado casos de prolongación del QTc, Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardíacas mortales con el uso de venlafaxina, especialmente en sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del QTc/TdP. Debe considerarse el equilibrio de riesgos y beneficios antes de recetar venlafaxina a pacientes con alto riesgo de arritmia cardíaca grave o prolongación del intervalo QTc.

Convulsiones

Pueden ocurrir convulsiones con la terapia con venlafaxina. Al igual que con todos los antidepresivos, la venlafaxina debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones, y los pacientes deben ser estrechamente controlados. El tratamiento debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA
PROLONGADA 225 mg

Hiponatremia

Los casos de hiponatremia y/o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) pueden ocurrir con venlafaxina. Esto se ha informado con mayor frecuencia en pacientes desprovistos de volumen o deshidratados. Los pacientes de edad avanzada, los pacientes que toman diuréticos y los pacientes que de otra manera están agotados en volumen pueden tener un mayor riesgo de este evento.

Sangrado anormal

Los medicamentos que inhiben la captación de serotonina pueden reducir la función plaquetaria. Los episodios hemorrágicos relacionados con el uso de ISRS y IRSN varían desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias gastrointestinales y potencialmente mortales. El riesgo de hemorragia puede aumentar en pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de la serotonina, la venlafaxina debe usarse con precaución en pacientes predispuestos a la hemorragia, incluidos los pacientes que toman anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.

Colesterol sérico

Se registraron aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y en el 0,0% de los pacientes tratados con placebo durante al menos 3 meses en los ensayos clínicos controlados con placebo. La medición de los niveles de colesterol sérico se debe considerar durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes de pérdida de peso

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con venlafaxina en combinación con agentes para perder peso, incluida la fentermina. No se recomienda la administración conjunta de venlafaxina y agentes de pérdida de peso. Venlafaxina no está indicado para perder peso solo o en combinación con otros productos.

Manía / hipomanía

Manía / hipomanía puede ocurrir en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido antidepresivos, incluida la venlafaxina. Al igual que con otros antidepresivos, la venlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes o antecedentes familiares de trastorno bipolar.

Agresión

La agresión puede ocurrir en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluida la venlafaxina. Esto se informó en inicio, cambios de dosis e interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros antidepresivos, la venlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de agresión.

Interrupción del tratamiento

Los síntomas de abstinencia, cuando se interrumpe el tratamiento, son comunes, especialmente si la interrupción es abrupta (ver sección 4.8). En ensayos clínicos, los eventos adversos observados en la interrupción del tratamiento (disminución progresiva y disminución gradual) se produjeron en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaron placebo.

El riesgo de síntomas de abstinencia puede depender de varios factores, incluida la duración y la dosis de la terapia y la tasa de reducción de la dosis. Los mareos, las alteraciones sensoriales (que incluyen parestesia), los trastornos del sueño (como el insomnio y los sueños intensos), la agitación o la ansiedad, las náuseas y/o los vómitos, el temblor y el dolor de cabeza son las reacciones informadas con mayor frecuencia. En general, estos síntomas son de leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser severos en intensidad. Por lo general, ocurren en los primeros días después de suspender el tratamiento, pero ha habido informes muy raros de dichos síntomas en pacientes que han omitido una dosis inadvertidamente. Generalmente, estos síntomas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA
PROLONGADA 225 mg

son autolimitados y generalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se recomienda que la venlafaxina se reduzca gradualmente al interrumpir el tratamiento durante un período de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente (ver sección 4.2).

Acatisia / inquietud psicomotora

El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, que se caracteriza por una inquietud o aflicción subjetivamente desagradable y la necesidad de moverse a menudo acompañada de una incapacidad para sentarse o pararse. Esto es más probable que ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial.

Boca seca

La boca seca se informa en el 10% de los pacientes tratados con venlafaxina. Esto puede aumentar el riesgo de caries, y se debe advertir a los pacientes sobre la importancia de la higiene dental.

Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con ISRS o venlafaxina puede alterar el control glucémico. Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o antidiabética oral.

Interacciones de prueba de fármaco-laboratorio

Se han notificado pruebas de detección de inmunoensayo de orina falsos positivos para fenciclidina (PCP) y anfetamina en pacientes que toman venlafaxina. Esto se debe a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Se pueden esperar resultados de prueba falsos positivos durante varios días después de la interrupción del tratamiento con venlafaxina. Las pruebas de confirmación, como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, distinguirán la venlafaxina de la PCP y la anfetamina.

Potencial de obstrucción gastrointestinal

Debido a que SUBELAN comprimidos recubiertos de liberación osmótica **prolongada** no es deformable y no cambia de forma apreciable en el tracto gastrointestinal (GI), normalmente no debe administrarse a pacientes con estrechamiento GI grave preexistente (patológico o iatrogénico) o en pacientes con disfagia o dificultad significativa para tragar comprimidos. Ha habido informes raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas en asociación con la ingestión de fármacos en formulaciones de liberación osmótica **prolongada** no deformables.

Debido al diseño de liberación **prolongada** del comprimido, SUBELAN comprimidos recubiertos de liberación osmótica **prolongada** solo se debe usar en pacientes que puedan tragar el comprimido entero (ver sección 4.2). SUBELAN comprimidos recubiertos de liberación osmótica **prolongada** contiene lactosa.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

IMAOs irreversibles no selectivos

Venlafaxina no debe usarse en combinación con IMAO irreversibles no selectivos. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días después de la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. La venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Inhibidor de MAO-A reversible y selectivo (moclobemida)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA
PROLONGADA 225 mg

Debido al riesgo de síndrome de serotonina, no se recomienda la combinación de venlafaxina con un IMAO reversible y selectivo, como moclobemida. Después del tratamiento con un inhibidor MAO reversible, se puede usar un período de abstinencia más corto de 14 días antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Se recomienda suspender la administración de venlafaxina durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO reversible (ver sección 4.4).

IMAO reversible y no selectivo (linezolid)

El antibiótico linezolid es un IMAO reversible y no selectivo débil y no debe administrarse a pacientes tratados con venlafaxina (ver sección 4.4).

Se han notificado reacciones adversas graves en pacientes que recientemente se suspendieron de un IMAO y comenzaron con venlafaxina, o se les suspendió recientemente la terapia con venlafaxina antes del inicio de un IMAO. Estas reacciones incluyen temblor, mioclono, diaforesis, náuseas, vómitos, rubores, mareos e hipertermia con características similares al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el tratamiento con venlafaxina puede provocar el síndrome de serotonina, una afección potencialmente mortal, en particular con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico (incluidos triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, ~~St~~ Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (como los IMAO, por ejemplo, azul de metileno), con precursores de la serotonina (como el triptófano suplementos) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina (ver secciones 4.3 y 4.4).

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un IRSN o un agonista del receptor de serotonina (triptano) está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y el aumento de la dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano) (ver sección 4.4).

Sustancias activas SNC

El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas del sistema nervioso central no se ha evaluado sistemáticamente. En consecuencia, se recomienda precaución cuando venlafaxina se toma en combinación con otras sustancias activas del SNC.

Etanol

Se ha demostrado que la venlafaxina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y motoras causadas por el etanol. Sin embargo, como con todas las sustancias activas del SNC, se debe advertir a los pacientes que eviten el consumo de alcohol.

Fármacos que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación del QTc y/o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. La administración concomitante de dichos medicamentos debe evitarse (ver sección 4.4).

Las clases relevantes incluyen:

- antiarrítmicos de clase Ia y III (por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina)
- algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina)
- algunos antihistamínicos
- algunos antibióticos quinolónicos (por ejemplo, moxifloxacina)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA
PROLONGADA 225 mg

La lista anterior no es exhaustiva y se deben evitar otros medicamentos individuales que se sabe que aumentan significativamente el intervalo QT.

Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

Un estudio farmacocinético con ketoconazol en CYP2D6 extensa (EM) y metabolizadores lentos (PM) dio como resultado un AUC mayor de venlafaxina (70% y 21% en CYP2D6 PM y sujetos EM, respectivamente) y O-desmetilvenlafaxina (33% y 23% en CYP2D6 Sujetos PM y EM, respectivamente) después de la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 (p. Ej., Atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina puede aumentar los niveles de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por lo tanto, se recomienda precaución si la terapia de un paciente incluye un inhibidor de CYP3A4 y venlafaxina concomitantemente.

Efecto de la venlafaxina en otros medicamentos

Litio

El síndrome serotoninérgico puede ocurrir con el uso concomitante de venlafaxina y litio (vea el síndrome de serotonina).

Diazepam

Venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y la farmacodinamia del diazepam y su metabolito activo, el desmetildiazepam. Diazepam no parece afectar la farmacocinética de venlafaxina u O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce si existe una interacción farmacocinética y/o farmacodinámica con otras benzodiazepinas.

Imipramina

Venlafaxina no afectó la farmacocinética de imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis de AUC de 2-OH-desipramina de 2,5 a 4,5 veces cuando se administró venlafaxina de 75 mg a 150 mg diarios. La imipramina no afectó la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. El significado clínico de esta interacción es desconocido. Se debe tener precaución con la administración conjunta de venlafaxina e imipramina.

Haloperidol

Un estudio farmacocinético con haloperidol ha mostrado una disminución del 42% en el aclaramiento oral total, un aumento del 70% en el AUC, un aumento del 88% en la C_{máx}, pero ningún cambio en la vida media del haloperidol. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes tratados con haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. El significado clínico de esta interacción es desconocido.

Risperidona

La venlafaxina aumentó el AUC de risperidona en un 50%, pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético del resto activo total (risperidona más 9-hidroxirisperidona). El significado clínico de esta interacción es desconocido.

Metoprolol

La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol a voluntarios sanos en un estudio de interacción farmacocinética para ambos medicamentos dio como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de metoprolol en aproximadamente 30-40% sin alterar las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hidroximetolol. La relevancia clínica de este hallazgo en pacientes hipertensos es desconocida. Metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de venlafaxina o su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Se debe tener precaución con la administración conjunta de venlafaxina y metoprolol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA
PROLONGADA 225 mg

Indinavir

Un estudio farmacocinético con indinavir ha demostrado una disminución del 28% en el AUC y una disminución del 36% en la C_{máx} para indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. El significado clínico de esta interacción es desconocido.

Efecto de venlafaxina en otros medicamentos metabolizados por las isoenzimas del Citocromo P450

Los estudios in vivo indican que venlafaxina es un inhibidor relativamente débil del CYP2D6. Venlafaxina no inhibió in vivo al CYP3A4 (alprazolam y carbamazepina), CYP1A2 (cafeína), y CYP2C9 (tolbutamida) o CYP2C19 (diazepam).

Anticonceptivos orales

En la experiencia post-comercialización, se ha informado de embarazos no deseados en sujetos en tratamiento con anticonceptivos orales mientras tomaban venlafaxina. No hay evidencias claras de que esos embarazos se produjeran como resultado de la interacción del medicamento con venlafaxina. No se han llevado a cabo estudios de interacción con anticonceptivos hormonales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**Embarazo**

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

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). El riesgo potencial para los humanos es desconocido. Venlafaxina solo debe administrarse a mujeres embarazadas si los beneficios esperados superan cualquier posible riesgo.

Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS/IRSN), pueden ocurrir síntomas de interrupción en los recién nacidos si la venlafaxina se usa hasta o poco antes del nacimiento. Algunos recién nacidos expuestos a venlafaxina al final del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requieren alimentación por sonda, soporte respiratorio o hospitalización programada. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto.

Los datos epidemiológicos han sugerido que el uso de ISRS en el embarazo, particularmente al final del embarazo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPPRN). Aunque ningún estudio ha investigado una asociación entre el tratamiento con PPHN y el IRSN, este riesgo potencial no puede descartarse con SUBELAN comprimidos recubiertos de liberación osmótica **prolongada** teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (inhibición de la recaptación de serotonina).

Los siguientes síntomas pueden observarse en recién nacidos si la madre ha usado un SSRI/IRSN en el final del embarazo: irritabilidad, temblor, hipotonía, llanto persistente y dificultad para succionar o para dormir. Estos síntomas pueden deberse a efectos serotoninérgicos o a los síntomas de exposición. En la mayoría de los casos, estas complicaciones se observan de inmediato o dentro de las 24 horas posteriores al parto.

Lactancia

La valafaxina y su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina, se excretan en la leche materna. Ha habido informes posteriores a la comercialización de bebés amamantados que experimentaron llanto, irritabilidad y patrones de sueño anormales. También se han informado síntomas consistentes con la interrupción de la droga venlafaxina después de suspender la lactancia. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Por lo tanto, se debe tomar la decisión de continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con venlafaxina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia de venlafaxina para la mujer.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA
PROLONGADA 225 mg

Fertilidad

En el marco de un estudio en el que se expuso a ratas macho y hembra a O-desmetilvenlafaxina, se observó una reducción en la fertilidad. No obstante, se desconoce la relevancia de este hallazgo para el ser humano (ver la sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cualquier medicamento psicoactivo puede afectar el juicio, el pensamiento y las habilidades motoras. Por lo tanto, cualquier paciente que reciba venlafaxina debe ser advertido sobre su capacidad para conducir u operar maquinaria peligrosa.

4.8 Efectos indeseablesResumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (> 1/10) en estudios clínicos fueron náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluso sudores nocturnos).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clase de órgano del sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), **frecuentes** ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), **muy raras (<10000)**, **frecuencia** no conocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocido
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis* , anemia aplásica* , pancitopenia* , neutropenia*	Trombocitopenia*	
Trastornos del sistema inmunitario				Reacción anafiláctica*		
Trastornos endocrinos				Secreción inadecuada de hormona antidiurética*	Aumento de la prolactina en sangre*	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Disminución del apetito		Hiponatremia*		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado de confusión*, Despersonalización*, Sueños anormales, Nerviosismo, Disminución de la libido, Agitación* , Anorgasmia,	Manía , Hipomanía, Alucinaciones, Desrealización, Orgasmo anormal (femenino), Bruxismo*, Apatía	Delirio*		Ideación y conductas suicidas ^{a)} , Agresión ^{b)}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA
PROLONGADA 225 mg

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocido
Trastornos del sistema nervioso	cefalea * c), Mareos, <u>Sedación</u>	Acatisia*, temblores, parestesia, disgeusia	síncope, mioclono, trastorno del equilibrio*, coordinación anormal*, <u>discinesia*</u>	<u>Síndrome neuroléptico o maligno (SNM)*</u> , <u>síndrome serotoninérgico*</u> , <u>convulsiones, distonía*</u>	<u>Discinesia tardía*</u>	
Trastornos oculares		<u>Alteración visual, Trastornos en la acomodación incluyendo visión borrosa, midriasis</u>		<u>Glaucoma de ángulo cerrado*</u>		
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>		Tinnitus*				Vertigo
Trastornos cardíacos		<u>Taquicardia, Palpitaciones*</u>		<u>Torsade de Pointes*, taquicardia ventricular*, fibrilación ventricular, intervalo QT prolongado en el electrocardiograma*</u>		
Trastornos vasculares		Hipertensión, <u>sofoco</u>	Hipotensión ortostática, <u>hipotensión*</u>			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		<u>Diasnea*</u> , Bostezos		<u>Enfermedad pulmonar intersticial*, eosinofilia pulmonar*</u>		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, sequedad de boca, <u>estreñimiento</u>	Vómitos, diarrea*	Hemorragia gastrointestinal*	<u>Pancreatitis*</u>		
Trastornos hepatobiliares			<u>Pruebas de función hepática anormales*</u>	<u>Hepatitis*</u>		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA
PROLONGADA 225 mg

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocido
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis* (incluyendo sudores nocturnos)*	<u>Erupción cutánea</u> , <u>prurito*</u>	<u>Urticaria*</u> , <u>alopecia*</u> , <u>equimosis</u> , <u>angioedema*</u> , <u>reacción de fotosensibilidad</u>	<u>Síndrome de Stevens Johnson*</u> , <u>necrólisis epidérmica tóxica*</u> , <u>eritema multiforme*</u>		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		<u>Hipertonía</u>		<u>Rabdomiolisis*</u>		
Trastornos renales y urinarios		Disuria (principalmente vacilación urinaria), polaquiuria*				
Trastornos del sistema reproductivo y <u>de la mama</u>		<u>Menorragia*</u> , <u>metrorragia*</u> , <u>disfunción eréctil</u> , <u>trastornos en la eyaculación</u>				
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Fatiga, Astenia, Escalofríos*			<u>Hemorragia de mucosa*</u>	
Investigaciones <u>complementarias</u>		<u>Pérdida de peso</u> , <u>aumento de peso</u> , <u>aumento de</u> Colesterol sanguíneo			<u>Tiempo de hemorragia prolongado*</u>	

* Reacciones adversas identificadas durante la etapa post comercialización

a Se han notificado casos de ideación suicida y de comportamientos suicidas durante el tratamiento con venlafaxina o inmediatamente después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4.)

b Ver sección 4.4

c En ensayos clínicos conjuntos, la incidencia de cefalea con venlafaxina y placebo fue similar.

Interrupción del tratamiento

La interrupción de la venlafaxina (particularmente cuando es abrupta) comúnmente conduce a síntomas de abstinencia. Los mareos, las alteraciones sensoriales (incluida la **parestesia**, los trastornos del sueño (como el insomnio y los sueños intensos), la agitación o la ansiedad, las náuseas y/o los vómitos, el temblor, el vértigo, el dolor de cabeza y el síndrome gripal son las reacciones más frecuentes. En general, estos eventos son de leves a moderados y son autolimitantes; sin embargo, en algunos pacientes, pueden ser graves y/o prolongados. Por lo tanto, se recomienda que cuando ya no se requiera el tratamiento con venlafaxina, se debe llevar a cabo una interrupción gradual mediante el estrechamiento de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA
PROLONGADA 225 mg

Población pediátrica

En general, el perfil de reacciones adversas de venlafaxina (en ensayos clínicos controlados con placebo) en niños y adolescentes (de 6 a 17 años) fue similar al observado en adultos. Al igual que con los adultos, se observó disminución del apetito, pérdida de peso, aumento de la presión arterial y aumento del colesterol sérico (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos pediátricos se observó la ideación suicida de reacción adversa. También hubo un aumento en los informes de hostilidad y, especialmente en el trastorno depresivo mayor, autolesiones. En particular, se observaron las siguientes reacciones adversas en pacientes pediátricos: dolor abdominal, agitación, dispepsia, equimosis, epistaxis y mialgia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Informar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el seguimiento continuo del equilibrio beneficio/riesgo del medicamento.

4.9 SobredosisSíntomas

En la experiencia posterior a la comercialización, se informó sobredosis de venlafaxina predominantemente en combinación con alcohol y/u otros medicamentos. Los eventos más comúnmente reportados en una sobredosis incluyen taquicardia, cambios en el nivel de conciencia (desde somnolencia hasta coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Otros eventos informados incluyen cambios electrocardiográficos (por ejemplo, prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama del haz, prolongación del QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo y muerte.

Los estudios retrospectivos publicados informan que la sobredosis de venlafaxina puede estar asociada con un mayor riesgo de resultados fatales en comparación con la observada con los productos antidepresivos ISRS, pero menor que la de los antidepresivos tricíclicos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes tratados con venlafaxina tienen una mayor carga de factores de riesgo de suicidio que los pacientes ISRS. No está claro hasta qué punto el hallazgo de un mayor riesgo de desenlaces fatales puede atribuirse a la toxicidad de la venlafaxina en una sobredosis, a diferencia de algunas características de los pacientes tratados con venlafaxina. Las prescripciones de venlafaxina deben redactarse para la menor cantidad de medicamento compatible con un buen manejo del paciente a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Tratamiento recomendado

Se recomiendan medidas generales de apoyo y sintomáticas; ritmo cardíaco y signos vitales deben ser monitoreados. Cuando existe riesgo de aspiración, no se recomienda la inducción de la emesis. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza poco después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado también puede limitar la absorción de la sustancia activa. Es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión sean beneficiosas. No se conocen antidotos específicos para venlafaxina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros antidepresivos

Código ATC: NO6A X16

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA
PROLONGADA 225 mg

Mecanismo de acción

El mecanismo de la acción antidepresiva de la venlafaxina en humanos se cree que está asociado a su potenciación de la actividad neurotransmisora en el sistema nervioso central. Estudios preclínicos han demostrado que la venlafaxina y su principal metabolito, la O-desmetilvenlafaxina (ODV), son inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. La venlafaxina también inhibe débilmente la absorción de dopamina. La venlafaxina y su metabolito activo reducen la capacidad de respuesta β -adrenérgica después de la administración tanto aguda (dosis única) como crónica. Venlafaxina y ODV son muy similares con respecto a su acción global sobre la recaptación de neurotransmisores y la unión del receptor.

La venlafaxina prácticamente no tiene afinidad por los receptores muscarínicos, colinérgicos, H1-histaminérgicos o α 1-adrenérgicos del cerebro de rata in vitro. La actividad farmacológica en estos receptores puede estar relacionada con diversos efectos secundarios observados con otros medicamentos antidepresivos, tales como efectos secundarios anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares.

La venlafaxina no posee actividad inhibitoria de la monoaminoxidasa (MAO).

Los estudios in vitro revelaron que la venlafaxina prácticamente no tiene afinidad por los receptores sensibles a los opiáceos o las benzodiazepinas.

Eficacia clínica y seguridadEpisodios depresivos mayores

La eficacia de venlafaxina de liberación inmediata como un tratamiento para episodios depresivos mayores se demostró en cinco ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, a corto plazo, con una duración de 4 a 6 semanas, para dosis de hasta 375 mg/día. La eficacia de SUBELAN comprimidos recubiertos de liberación osmótica **prolongada** como tratamiento para episodios depresivos mayores se estableció en dos estudios controlados con placebo, a corto plazo, de 8 y 12 semanas de duración, que incluyeron un rango de dosis de 75 a 225 mg/día.

En un estudio a más largo plazo, pacientes ambulatorios adultos que habían respondido durante un ensayo abierto de 8 semanas sobre SUBELAN comprimidos recubiertos de liberación osmótica **prolongada** (75, 150 o 225 mg) fueron asignados al azar a la continuación de su misma dosis de venlafaxina de liberación **prolongada** o placebo, para hasta 26 semanas de observación por recaída.

En un segundo estudio a más largo plazo, la eficacia de la venlafaxina en la prevención de episodios depresivos recurrentes durante un período de 12 meses se estableció en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo en adultos ambulatorios con episodios depresivos mayores recurrentes que habían respondido al tratamiento con venlafaxina. (100 a 200 mg/día, en un horario de oferta) en el último episodio de depresión.

Trastorno de ansiedad generalizada

La eficacia de la venlafaxina como un tratamiento para el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se estableció en dos estudios de dosis fija de 8 semanas controladas por placebo (75 a 225 mg/día), uno de 6 meses, controlado con placebo, estudio de dosis (75 a 225 mg/día), y un estudio de dosis flexible controlado por placebo de 6 meses (37,5, 75 y 150 mg/día) en pacientes ambulatorios adultos. Mientras que también hubo evidencia de superioridad sobre placebo para la dosis de 37,5 mg/día, esta dosis no fue tan eficaz como las dosis más altas.

Trastorno de ansiedad social

La eficacia de la venlafaxina como un tratamiento para el trastorno de ansiedad social se estableció en cuatro estudios doble ciego, de grupos paralelos, de 12 semanas, multicéntricos, controlados con placebo, de dosis flexible y un doble ciego, grupo paralelo, 6 estudio de dosis fija/flexible, controlado por placebo, a los seis meses en pacientes ambulatorios adultos. Los pacientes recibieron dosis en un rango de 75 a 225 mg/día. No hubo pruebas de una mayor efectividad del grupo de 150 a 225 mg/día en comparación con el grupo de 75 mg/día en el estudio de 6 meses.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA
PROLONGADA 225 mg

Trastorno de pánico

La eficacia de la venlafaxina como un tratamiento para el trastorno de pánico se estableció en dos estudios doble ciego, de 12 semanas, multicéntricos, controlados con placebo en pacientes ambulatorios adultos con trastorno de pánico, con o sin agorafobia. La dosis inicial en los estudios de trastorno de pánico fue de 37,5 mg/día durante 7 días. Los pacientes luego recibieron dosis fijas de 75 o 150 mg/día en un estudio y 75 o 225 mg/día en el otro estudio.

La eficacia también se estableció en un estudio a largo plazo doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos sobre la seguridad, eficacia y prevención a largo plazo de la recaída en pacientes ambulatorios adultos que respondieron al tratamiento abierto. Los pacientes continuaron recibiendo la misma dosis de SUBELAN comprimidos recubiertos de liberación osmótica **prolongada** que habían tomado al final de la fase de etiqueta abierta (75, 150 o 225 mg).

Electrofisiología cardiaca

En un estudio específico para evaluar el QTc en sujetos sanos, venlafaxina no prolongó el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante a una dosis supra-terapéutica de 450 mg/día (administrada como 225 mg dos veces al día).

Sin embargo, tras la comercialización, se han notificado casos de prolongación QTc/TdP y arritmia ventricular, especialmente en caso de sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación de QTc/TdP (ver sección 4.4, 4.8 y 4.9).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La venlafaxina se metaboliza ampliamente, principalmente al metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina (ODV). Las semividas plasmáticas medias \pm SD de venlafaxina y ODV son de 5 ± 2 horas y 11 ± 2 horas, respectivamente. Las concentraciones de venlafaxina y ODV en estado estable se alcanzan dentro de los 3 días posteriores a la administración oral de dosis múltiples. La venlafaxina y el ODV exhiben una cinética lineal en el rango de dosis de 75 mg a 450 mg/día.

Absorción

Al menos el 92% de venlafaxina se absorbe después de dosis orales únicas de venlafaxina de liberación inmediata. La biodisponibilidad absoluta es del 40% al 45% debido al metabolismo presistémico. Después de la administración de venlafaxina de liberación inmediata, las concentraciones plasmáticas máximas de venlafaxina y ODV se producen en 2 y 3 horas, respectivamente. Después de la administración de la venlafaxina de liberación osmótica **prolongada**, las concentraciones plasmáticas máximas de venlafaxina y ODV se alcanzan en 5,5 horas y 9 horas, respectivamente. Cuando se administran dosis diarias iguales de venlafaxina como un comprimido de liberación inmediata o de liberación osmótica **prolongada**, la forma de liberación **prolongada** proporciona una tasa de absorción más lenta, pero el mismo grado de absorción en comparación con la forma de liberación inmediata. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de venlafaxina y ODV.

Distribución

La venlafaxina y el ODV se unen mínimamente a concentraciones terapéuticas a proteínas plasmáticas humanas (27% y 30%, respectivamente). El volumen de distribución de venlafaxina en estado estable es de $4,4 \pm 1,6$ L/kg después de la administración intravenosa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA
PROLONGADA 225 mg

Metabolismo

Venlafaxina experimenta un metabolismo hepático extenso. Los estudios in vitro e in vivo indican que la venlafaxina se biotransforma en su principal metabolito activo, ODV, mediante CYP2D6. Los estudios in vitro e in vivo indican que la venlafaxina se metaboliza a un metabolito menor, menos activo, N-desmetilvenlafaxina, por CYP3A4. Los estudios in vitro e in vivo indican que la venlafaxina es un inhibidor débil de CYP2D6. Venlafaxina no inhibió CYP1A2, CYP2C9 o CYP3A4.

Eliminación

La venlafaxina y sus metabolitos se excretan principalmente a través de los riñones. Aproximadamente el 87% de una dosis de venlafaxina se recupera en la orina dentro de las 48 horas como venlafaxina inalterada (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) u otros metabolitos inactivos menores (27%). Las autorizaciones de estado estacionario promedio en plasma \pm SD de venlafaxina y ODV son $1,3 \pm 0,6$ L/h/kg y $0,4 \pm 0,2$ L/h/kg, respectivamente.

Poblaciones especiales*Edad y género*

La edad y el sexo del sujeto no afectan significativamente la farmacocinética de venlafaxina y ODV.

Metabolizadores extensos / pobres CYP2D6

Las concentraciones plasmáticas de venlafaxina son más altas en los metabolizadores lentos del CYP2D6 que los metabolizadores rápidos. Debido a que la exposición total (AUC) de venlafaxina y ODV es similar en metabolizadores pobres y extensos, no hay necesidad de diferentes regímenes de dosificación de venlafaxina para estos dos grupos.

Pacientes con insuficiencia hepática

En los sujetos Child-Pugh A (con insuficiencia hepática leve) y Child-Pugh B (con insuficiencia hepática moderada), la venlafaxina y la vida media del ODV se prolongaron en comparación con los sujetos normales. La eliminación oral de venlafaxina y ODV se redujo. Se observó un alto grado de variabilidad interindividual. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes en diálisis, la semivida de eliminación de venlafaxina se prolongó en aproximadamente 180% y el aclaramiento se redujo en aproximadamente 57% en comparación con sujetos normales, mientras que la semivida de eliminación de ODV se prolongó en aproximadamente 142% y el aclaramiento se redujo en aproximadamente 56%. El ajuste de la dosis es necesario en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes que requieren hemodiálisis (ver sección 4.2).

5.3 Datos de seguridad preclínicos

Los estudios con venlafaxina en ratas y ratones no revelaron evidencia de carcinogénesis. Venlafaxina no fue mutagénico en una amplia gama de pruebas in vitro e in vivo.

Los estudios en animales con respecto a la toxicidad reproductiva han encontrado en ratas una disminución en el peso de las crías, un aumento en crías nacidas muertas y un aumento en las muertes de crías durante los primeros 5 días de lactancia. La causa de estas muertes es desconocida. Estos efectos se produjeron a 30 mg/kg/día, 4 veces la dosis diaria en humanos de 375 mg de venlafaxina (en una base de mg/kg). La dosis sin efecto para estos hallazgos fue 1,3 veces la dosis en humanos. El riesgo potencial para los humanos es desconocido.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA
PROLONGADA 225 mg

Se observó una fertilidad reducida en un estudio, en el que tanto, las ratas macho como las hembras se expusieron a ODV. Esta exposición fue aproximadamente de 1 a 2 veces la de una dosis de venlafaxina humana de 375 mg/día. La relevancia humana de este hallazgo es desconocida.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

De acuerdo la fórmula autorizada en el registro sanitario

6.2 Precauciones especiales de almacenamiento

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario

6.3 Naturaleza y contenido del contenedor

37,5 mg:

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario

75 mg, 150 mg y 225 mg:

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario

6.4 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No hay requisitos especiales para su eliminación.

Fabricado por: Laboratorios LICONSA, S.A. Avda. Miralcampo, N° 7, Polígono Industrial Miralcampo, 19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara) España.

Importado por: Exeltis Chile S.p.A. Príncipe de Gales, #5921, oficina 1902, La Reina, Santiago, Chile.

Distribuido por: Novofarma Service S.A., Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.

Reacondicionado por: Laboratorios Novofarma Service S.A., Víctor Uribe 2300, Quilicura, Santiago.