

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN OR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN OSMÓTICA PROLONGADA 300 mg**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SUBELAN OR

Venlafaxina

**Comprimidos recubiertos de liberación
osmótica prolongada 300 mg**

BIOEQUIVALENCIA: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SUBELAN OR comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada **300 mg**

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

SUBELAN OR comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada **300 mg**

Cada comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada contiene 300 mg de venlafaxina (como hidrocloreto).

Excipiente con efecto conocido: lactosa

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de episodios depresivos mayores.

Para la prevención de recurrencia de episodios depresivos mayores.

4.2 Posología y método de administración

Posología

Subelan se debe administrar en una dosis única con alimentos ya sea en la mañana o en la tarde, aproximadamente a la misma hora cada día. Cada cápsula se debe tragar entera con líquido, no se debe dividir, moler, masticar o colocar en el agua, o bien puede abrirse la cápsula con cuidado, volcar el contenido de la cápsula en una cuchara e ingerirse de inmediato sin masticar, seguido de un vaso de agua para asegurar la completa deglución de los gránulos.

Cuando se está discontinuando la terapia con venlafaxina, se recomienda una reducción gradual de la dosis. La disminución de la dosis sobre al menos un período de 2 semanas es recomendada si venlafaxina ha sido usada por más de 6 semanas. El Período necesario para la disminución de la dosis puede depender de la dosis, duración de la terapia y el paciente en forma individual.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SUBELAN OR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA PROLONGADA 300 mg

Episodios depresivos mayores y trastorno de ansiedad generalizada

La dosis inicial recomendada para SUBELAN OR comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada es de 75 mg administrados una vez al día.

Algunos pacientes pueden requerir una dosis inicial de

37,5 mg al día por 4 a 7 días, con el objeto de adaptarse al medicamento. La dosis puede ser aumentada, dependiendo de la tolerancia y la respuesta terapéutica, en incrementos de hasta 75 mg al día a intervalos no menores de 4 días, hasta un total de 225 mg/día.

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.

Límite de prescripción usual en adultos:

La dosis máxima recomendada es de 225 mg al día, la cual refleja la experiencia en pacientes ambulatorios moderadamente deprimidos. Existe escasa experiencia con la forma farmacéutica de liberación prolongada a dosis superiores a 225 mg al día y no se ha establecido si los pacientes severamente deprimidos responderían a dosis más altas.

Trastorno de ansiedad social (fobia social)

La dosis recomendada para SUBELAN OR 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.

Trastorno de pánico

Se recomienda usar una dosis de 37,5 mg / día de SUBELAN O R comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada durante 7 días. La dosis debe aumentarse en incrementos de hasta 75 mg / día, según sea necesario, y a intervalos no inferiores a 7 días. 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.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SUBELAN OR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA PROLONGADA 300 mg

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 (**Child-Pugh = 5-6**) y moderada (**Child-Pugh = 7-9**), 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

Los pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr = 60 - 89 mL/min) o moderada (CLcr = 30 - 59 mL/min) requieren una reducción de la dosis inicial de un 25% a 50%. La dosis diaria total debe ser reducida en un 50% en pacientes sometidos a hemodiálisis o con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 mL/min), la cual debe ser administrada al término de la sesión de diálisis. Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, la individualización de la dosificación puede ser deseable.

Discontinuación del tratamiento

Los pacientes deben controlarse regularmente, con el objeto de evaluar el beneficio de una terapia a largo plazo. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso.

La venlafaxina debe ser discontinuada gradualmente, durante un período de 2 semanas o mayor, en aquellos pacientes que han seguido una terapia de 6 semanas de duración o más prolongada. En estudios clínicos, la forma farmacéutica de liberación prolongada fue gradualmente discontinuada mediante reducciones de 75 mg al día a intervalos de 1 semana.

Los pacientes potencialmente suicidas no deben tener acceso a grandes cantidades de este medicamento, ya que los pacientes deprimidos, particularmente aquellos que ingieren alcohol en exceso, pueden continuar exhibiendo tendencias suicidas hasta que ocurra una mejoría significativa. Los pacientes que toman la forma farmacéutica de liberación inmediata pueden cambiar a la forma farmacéutica de liberación prolongada a la dosis equivalente más cercana (mg/día). Sin embargo se pueden necesitar ajustes individuales de dosis.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SUBELAN OR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA PROLONGADA 300 mg

Método de ~~administration~~ administración

Para uso oral.

Se recomienda que los comprimidos de SUBELAN OR 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 OR 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 OR 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.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la Venlafaxina, la Desvenlafaxina o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

El tratamiento concomitante con inhibidores 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. Este intervalo podrá ser menor en el caso de un IMAO reversible.

La venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses), que involucraron a 4.400 pacientes niños con depresión mayor, desorden obsesivo-compulsivo u otras alteraciones psiquiátricas, placebo controlados, quienes fueron tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observó un incremento del doble en riesgo de suicidio del grupo que recibió el antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus 2%).

Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.

Este medicamento no debe administrarse a menores de 18 años de edad. Se ha visto que el uso de antidepresivos en niños y adolescentes aumenta el riesgo de pensamientos y conductas suicidas.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SUBELAN OR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA PROLONGADA 300 mg

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 antidepressivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con antidepressivos 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 antidepressivos 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 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SUBELAN OR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA PROLONGADA 300 mg

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.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SUBELAN OR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA PROLONGADA 300 mg

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 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SUBELAN OR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA PROLONGADA 300 mg

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 OR 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 OR comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada solo se debe usar en pacientes que puedan tragar el comprimido entero (ver sección 4.2).

SUBELAN OR 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)

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

MA MAOI 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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SUBELAN OR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA PROLONGADA 300 mg

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.

Moclobemida

Debido a las consecuencias potencialmente fatales de la combinación de inhibidores de la monoamino oxidasa no selectivos e irreversibles con venlafaxina y al aumento del riesgo de desarrollar el síndrome de la serotonina con el uso combinado de venlafaxina y el inhibidor de la monoamino oxidasa-A moclobemida, no se recomienda el uso concurrente y se advierte que debe haber un período de depuración de 3 a 7 días entre el uso de un medicamento y otro.

Linezolid

El antibiótico linezolid es un IMAO no selectivo y reversible débil y no debe administrarse a pacientes tratados con venlafaxina.

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 CNS

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)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SUBELAN OR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA PROLONGADA 300 mg

- algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina)
- algunos antihistamínicos
- algunos antibióticos quinolónicos (por ejemplo, moxifloxacina)

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SUBELAN OR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA PROLONGADA 300 mg

La venlafaxina aumentó el AUC de risperidona en un 50%, pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético del resto activo total (risperidona más 9-hidroxisperidona). 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.

Indinavir

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

⚠ Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de venlafaxina en mujeres embarazadas, por lo cual no se recomienda el uso de este medicamento durante el embarazo.

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 prolongada. 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 OR 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, no se recomienda el uso de este medicamento durante la lactancia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SUBELAN OR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA PROLONGADA 300 mg

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 indeseables

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).

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clase de órgano del sistema y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), comunes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1 / 10,000$ a $< 1 / 1,000$), no conocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema corporal	Muy común	Común	No común	Raro	No conocido
Trastornos de la sangre y del sistema Linfático					Trombocitopenia, trastorno sanguíneo, que incluye agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunitario					Reaccion anafiláctica
Desordenes endocrinos					Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Disminución del apetito			Hiponatremia

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUBELAN OR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN OSMÓTICA PROLONGADA 300 mg**

Sistema corporal	Muy común	Común	No común	Raro	No conocido
Trastornos psiquiátricos		Estado de confusión, Despersonalización, Anorgasmia, Disminución de la libido, Nerviosismo, Insomnio, Sueños anormales	Alucinación, Desrealización, Agitación, Orgasmo anormal (femenino), Apatía, Hipomanía, Bruxismo	Mania	Ideación suicida y conductas suicidas*, Delirium, Agresión**
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea ***	Somnolencia, temblor, parestesia, hipertensión	Akathisia / Inquietud psicomotora, síncope, mioclonos, coordinación anormal, trastorno del equilibrio, disceusia	Convulsión	síndrome maligno neuroléptico (SNM), síndrome serotoninérgico, trastorno extrapiramidal, incluida la distonía y la disquinesia tardía
Trastornos oculares		Deficiencia visual, incluida visión borrosa, midriasis, trastorno del alojamiento			Glaucoma de ángulo cerrado
Ear and labyrinth disorders		Tinnitus			Vertigo

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
SUBELAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
OSMÓTICA PROLONGADA 300 mg**

Sistema corporal	Muy común	Común	No común	Raro	No conocido
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	Taquicardia		Fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluida Torsade de Pointes)
Trastornos vasculares		Hipertensión, Vasodilatación (principalmente enrojecimiento)	Hipotensión ortostática		Hipotensión, Sangrado (hemorragia de la membrana mucosa)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezos	Disnea		Eosinofilia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, sequedad de boca	Vómitos, diarrea, estreñimiento	Hemorragia gastrointestinal		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, prueba de función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis (incluyendo sudores nocturnos)		Angioedema, reacción de fotosensibilización, equimosis, erupción cutánea, alopecia		síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, prurito, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo					Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios		Disuria (principalmente vacilación urinaria), polaquiuria	Retención urinaria	Incontinencia urinaria	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE SUBELAN OR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA PROLONGADA 300 mg

Sistema corporal	Muy común	Común	No común	Raro	No conocido
Trastornos del sistema reproductivo y del seno		Trastornos menstruales asociados con un aumento del sangrado o hemorragia irregular (por ejemplo, menorragia, metrorragia), trastorno de la eyaculación, disfunción eréctil			
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Astenia, Fatiga, Escalofríos			
Investigaciones		Colesterol sanguíneo	Aumento de peso, disminución del peso		Electrocardiograma QT prolongado, tiempo de sangrado prolongado, aumento de la prolactina en sangre

* Se han informado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante la terapia con venlafaxina o poco después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

** Ver la sección

4.4

*** En ensayos clínicos combinados, 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 paraesthesia), 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 PACIENTE SUBELAN OR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA PROLONGADA 300 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 Sobredosis

Síntomas

En la experiencia posterior a la comercialización, se informó sobredosis de venlafaxina, **incluyendo casos fatales** 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 antídotos específicos para venlafaxina. **En relación a los cuidados de soporte, se debe asegurar una adecuada oxigenación y ventilación.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE SUBELAN OR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA PROLONGADA 300 mg

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antidepresivos

Código ATC: **N06AX16**

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 inhibidora 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.

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 comprimidos 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE SUBELAN OR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA PROLONGADA 300 mg

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 ± 1.6 L / kg después de la administración intravenosa.

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 ± 0.6 L / h / kg y 0.4 ± 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE SUBELAN OR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA PROLONGADA 300 mg

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.

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

(según lo aprobado en el registro sanitario)

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Periodo de validez

24 meses.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de ~~30~~ 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del contenedor

300 mg:

Blísters pack termoformados de PVC-PCTFE incoloro transparente/Aluminio impreso o rotulado, con XX comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No hay requisitos especiales para su eliminación.