

Nº Ref.:RR870951/17
GZR/ENO/spp

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 9282/17
Santiago, 17 de mayo de 2017

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la Resolución Exenta RW Nº 4780 de fecha 13 de marzo de 2017, por la que se autorizó el registro sanitario para el producto farmacéutico NEZEL XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg (VENLAFAXINA) Registro SanitarioF- 23374/17, concedido a Mintlab Co. S.A.;

CONSIDERANDO: PRIMERO: Que, se accede a rectificar la Resolución de Registro en el sentido de incorporar el punto 7. que establece la equivalencia terapéutica para el producto; **SEGUNDO:** Que, respecto a la solicitud de corrección de la forma farmacéutica de gránulos a microgránulos, no corresponde acceder en conformidad a los antecedentes contenidos en el dossier del producto que señala: malla 10-200 mesh, lo cual corresponde a gránulos; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **RECTIFÍCASE** la Resolución Exenta RW Nº 4780 de fecha 13 de marzo de 2017, referencia Nº RF805572, en el siguiente sentido:

Incorpórese el punto:

7. OTÓRGUESE a este producto farmacéutico la condición de equivalente terapéutico.

2. REITÉRESE la correcta denominación del producto: NEZEL XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg (VENLAFAXINA).

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

JEFA PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD



Transcrito Fielmente
Ministro de F



Nº Ref.: RF805572/16

CONCEDE A MINTLAB CO. S.A., EL REGISTRO SANITARIO Nº F-23374/17 RESPECTO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO NEZEL XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg (VENLAFAXINA CLORHIDRATO).

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 4780/17
Santiago, 14 de marzo de 2017

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de Mintlab Co. S.A., por la que solicita registro sanitario de acuerdo a lo señalado en el artículo 52º del D.S. Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **NEZEL XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg (VENLAFAXINA CLORHIDRATO)**, para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado como producto terminado y procedente de Torrent Pharmaceuticals Ltd., India, de acuerdo a Convenio de Fabricación suscrito entre las partes; el acuerdo de la Novena Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Simplificados, de fecha 8 de marzo de 2017; el Informe Técnico respectivo Nº 80; el Informe Técnico de Jurídica Nº 909; el Informe Técnico Analítico Nº 898; el Informe Técnico de Bioequivalencia Nº 604; el Informe Técnico de Validación Nº 635, la Resolución de Término Probatorio Nº 24703/16 de fecha 07.12.2016; la respuesta de fecha 09.02.16; el segundo Informe de Validación de PP Nº 48/17; y

CONSIDERANDO: PRIMERO: Que, se han adecuado los rótulos para el cumplimiento de los Arts. 90º y 91º del D.S. Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud, incorporando fecha (mes/Año) de fabricación; **SEGUNDO:** Que, se autoriza la fórmula y EPT conforme a las aclaraciones recibidas del fabricante Torrent Pharmaceuticals, de fecha 23.02.2017; y

TENIENDO PRESENTE: Las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

1.- **INSCRÍBASE** en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, bajo el Nº F-23374/17, el producto farmacéutico **NEZEL XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg (VENLAFAXINA CLORHIDRATO)** a nombre de Mintlab Co. S.A., para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado como producto terminado y procedente de Torrent Pharmaceuticals Ltd., ubicado en Village Bhud & Makhnumajra, Baddi - 173205, Nalagarh Dist Solan, India, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será importado como producto terminado con reacondicionamiento local y distribuido por el Laboratorio de Producción de propiedad de Mintlab Co. S.A., ubicado en Nueva Andrés Bello Nº 1940, Santiago, Chile. El re-acondicionamiento local será efectuado por Mintlab Co. S.A., ya individualizado y consistirá en adecuar los envases secundarios, con el propósito de cumplir con las exigencias sanitarias vigentes, incorporar y/o cambiar el folleto de información al paciente y colocar sellos de seguridad, para cumplir con la legislación sanitaria vigente, cuando corresponda.

b) El principio activo **VENLAFAXINA CLORHIDRATO** será fabricado por Aarti Industries Ltd., ubicado en Unit IV, Plot No. E-50, Midc Tarapur, Tal. Palghar E-50 Dist. Thane 401506, Maharashtra State, India.

c) Periodo de Eficacia: 36 meses, Almacenado a no más de 30°C



Nº Ref.: RF805572/16
ENO

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 4780/17

Santiago, 14 de marzo de 2017

**"NEZEL XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg
(VENLAFAXINA CLORHIDRATO)"
Registro ISP Nº F-23374/17**

d) Presentaciones:

- Venta Público:** Estuche de cartulina impreso o caja de cartón impresa o etiquetada, que contiene blíster de ALU-ALU con 1-100 cápsulas, más Folleto Paciente en su interior. Todo debidamente sellado.
- Muestra Médica:** Estuche de cartulina impreso o caja de cartón impresa o etiquetada, que contiene blíster de ALU-ALU con 1-100 cápsulas, más Folleto Paciente en su interior. Todo debidamente sellado.
- Envase Clínico:** Estuche de cartulina impreso o caja de cartón impresa o etiquetada, que contiene blíster de ALU-ALU con 1-1000 cápsulas, más Folleto Paciente en su interior. Todo debidamente sellado.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLÍNICO SÓLO PARA ESTABLECIMIENTOS MÉDICO-ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: Receta Médica en Establecimientos Tipo A.

f) Grupo Terapéutico: Otros antidepresivos.

Código ATC : N06AX16.

2.- La fórmula aprobada corresponde a la detallada en el anexo adjunto, el cual forma parte de la presente resolución.

3.- Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente Resolución, copia de los cuales se adjunta a ella para su cumplimiento, teniendo presente que este producto se individualizará primero con la denominación NEZEL XR , seguido a continuación en línea inferior e inmediata del nombre genérico VENLAFAXINA CLORHIDRATO, en caracteres claramente legibles, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en los Arts. 74º y 82º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, D.S. Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud y cumplir con las disposiciones de la Resolución Ex. Nº 380/05 del Instituto de Salud Pública de Chile.

4.- La indicación aprobada para este producto es: "Indicado para: El tratamiento de los diversos tipos de depresión, incluyendo depresión con ansiedad asociada. El tratamiento del trastorno o desorden de ansiedad generalizada. Prevención de la recaída de un episodio de depresión o prevención de la recurrencia de nuevos episodios depresivos. Desorden de Ansiedad Social (Fobia Social). Tratamiento del trastorno de pánico con o sin agorafobia".



Nº Ref.: RF805572/16
ENO

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 4780/17

Santiago, 14 de marzo de 2017

**"NEZEL XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg
(VENLAFAXINA CLORHIDRATO)"
Registro ISP Nº F-23374/17**

5.- Las especificaciones de calidad del producto terminado, deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá solicitarse oportunamente a este Instituto.

6.- La metodología analítica aprobada corresponde a la presentada junto a la solicitud.

7.- Mintlab Co. S.A. se responsabilizará de la calidad del producto que importa, debiendo efectuar las operaciones analíticas correspondientes antes de su distribución.

8.- El titular del registro sanitario, cuando corresponda, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y disposición de las partidas internadas, en conformidad a las disposiciones de la Ley Nº 18164 y del Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud.

9.- Mintlab Co. S.A., deberá comunicar a este Instituto la distribución de la primera partida o serie que se importe de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

10.- El solicitante deberá cumplir fielmente con lo dispuesto en el Art.71º del D.S. Nº3 de 2010, relativo a las obligaciones de los titulares de registros sanitarios, teniendo presente que la autoridad regulatoria podrá requerir de los titulares, cualquier documento legal debidamente actualizado, que acredite el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura del fabricante y la fórmula del producto, en cualquier instante de la vida administrativa del Registro.

11.- Déjese establecido, que la información evaluada en la solicitud para la aprobación del presente registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos conforme a lo dispuesto en el artículo 210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria para su verificación cuando ésta lo requiera.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



Q.F. PAMELA MILLA NANJARÍ

JEFE

**DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

La presente resolución podrá ser validada en www.ispdoco.ispch.cl con el siguiente identificador: Código de Verificación: 9AE3388F1A0817C0042580E20069039F



Nº Ref.: RF805572/16
ENO

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 4780/17
Santiago, 14 de marzo de 2017

**"NEZEL XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg
(VENLAFAXINA CLORHIDRATO)"
Registro ISP Nº F-23374/17**

Cada cápsula con gránulos recubiertos de liberación prolongada contiene:

Venlafaxina clorhidrato gránulos 167,10 mg

Composición de los Gránulos:

Venlafaxina clorhidrato 84,85 mg + 2,7% exceso
(Equivalente a 75,00 mg de Venlafaxina)
Esferas de sacarosa (#20-30) 50,26 mg
Hipromelosa 2910 6,72 mg
Dióxido de silicio coloidal anhidro 6,72 mg

(1) Recubrimiento:

Gránulos recubiertos de Venlafaxina 150,84 mg
Etilcelulosa (45 cps) 14,28 mg
Hipromelosa (6 cps) 1,98 mg

(1) c.s. para alcanzar las cantidades de recubrimiento declarado.

Composición de la cápsula:

Tapa color amarillo
Gelatina
Metilparabeno
Propilparabeno
Colorante FD&C amarillo N°6
Colorante FD & C amarillo N°5
Dióxido de titanio

Cuerpo color amarillo traslúcido

Gelatina
Metilparabeno
Propilparabeno
Colorante FD&C amarillo N°5

Materia prima utilizada y eliminada durante proceso:

Agua purificada
Metanol
Cloruro de metileno
Talco



Nº Ref.: RF805572/16
ENO

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 4780/17
Santiago, 14 de marzo de 2017

**"NEZEL XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg
(VENLAFAXINA CLORHIDRATO)"
Registro ISP Nº F-23374/17**

Clave de fabricación del producto es: CXXXBZZZ

Interpretación de la clave : C = Código de Locación Fabricación (C = Baddi).XXX = Código único para el producto. B = Año de fabricación (A = 2014, B = 2015, C = 2016, Y así hasta la Z). ZZZ = Correlativo serie para cada producto.

URL Rótulo Gráfico :
http://www.ispdcel.ispch.cl/domdoc/GADN-AGPTFD.nsf/All+Documents/D593DE8595E97809042580E5007EF1AE/\$File/RF805572_9AE3388F1A0817C0042580E20069039F_Rotulos_firmado.pdf
URL Folleto Paciente :
http://www.ispdcel.ispch.cl/domdoc/GADN-AGPTFD.nsf/All+Documents/E9A4F4D74800BA05042580E5007EF1D3/\$File/RF805572_9AE3388F1A0817C0042580E20069039F_FolletoPaciente_firmado.pdf
URL Folleto Profesional :
http://www.ispdcel.ispch.cl/domdoc/GADN-AGPTFD.nsf/All+Documents/6DA71EE26610185F042580E5007EF204/\$File/RF805572_9AE3388F1A0817C0042580E20069039F_FolletoProfesional_firmado.pdf
URL Especificación de Producto Terminado :
http://www.ispdcel.ispch.cl/domdoc/GADN-AGPTFD.nsf/All+Documents/6B412DE3F406CDD7042580E5007EF17D/\$File/RF805572_9AE3388F1A0817C0042580E20069039F_EPT_firmado.pdf

La presente resolución podrá ser validada en www.ispdcel.ispch.cl con el siguiente identificador:
Código de Verificación: 9AE3388F1A0817C0042580E20069039F

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEZEL XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 75 mg****1. DENOMINACIÓN**

Nombre : Nezel XR Cápsulas con Gránulos Recubiertos de Liberación Prolongada 75 mg

Principio Activo : Venlafaxina Clorhidrato

Forma Farmacéutica: Cápsulas con Gránulos Recubiertos de Liberación Prolongada

2. PRESENTACIÓN

Cada Cápsula con Gránulos Recubiertos de Liberación Prolongada contiene:

Venlafaxina 75 mg (como Clorhidrato) ~~87,14 mg*~~

~~*Ecuivalente a 75,00 mg de Venlafaxina~~

Excipientes: Esferas de Sacarosa, Hipromelosa, Dióxido de Silicio Coloidal Anhidro, Etilcelulosa, Hipromelosa, Gelatina, Metilparabeno, Propilparabeno, Colorante FD&C Amarillo N° (amarillo crepúsculo), Colorante FD&C Amarillo N° 5 (Tartrazina), Dióxido de Titanio.

3. CATEGORÍA

Grupo Terapéutico: Otros Antidepresivos.

Código ATC: N06AX16

4. INDICACIONES

Nezel XR (Venlafaxina Clorhidrato) está indicada para el tratamiento de todos los tipos de depresión, incluyendo la depresión con ansiedad asociada, el tratamiento del trastorno o desorden de ansiedad generalizada, prevención de la recaída de un episodio de depresión o prevención de la recurrencia de nuevos episodios depresivos. Desorden de ansiedad social (fobia social). Tratamiento del trastorno del pánico con o sin agorafobia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEZEL XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

5. POSOLOGÍA

Vía de Administración: Oral

Desórdenes depresivos Mayores y Desórdenes de Ansiedad Generalizado: La dosis inicial recomendada en adultos para Venlafaxina de Liberación prolongada, tanto en el tratamiento de desórdenes depresivos mayores, como de desórdenes de ansiedad generalizados, corresponde a 75 mg por día, administrada con la comida.

Venlafaxina puede ser tomada en la mañana o en la tarde, pero debe ser tomada consistentemente a la misma hora todos los días. Dependiendo de la tolerancia y del efecto clínico de Venlafaxina, la dosis puede ser aumentada a 150 mg por día. En algunos casos en que los pacientes requieren un ajuste de dosis, se debe usar una dosis inicial de 37,5 mg por día por 4 a 7 días, la cual puede ir siendo incrementada hasta 75 mg por día, en intervalos de al menos 4 días, hasta un máximo de 225 mg por día.

Trastornos de ansiedad social (Fobia Social): Se recomienda una dosis única de 75 mg por día.

Trastornos de Pánico: Se recomienda una dosis inicial única de 37,5 mg por día, por un lapso de 7 días. En algunos casos, ciertos pacientes que no responden a una dosis de 75 mg por día, pueden verse beneficiados por un aumento de dosis hasta 225 mg por día. La dosis debe ir siendo incrementada, en estos casos, hasta 75 mg por día, en intervalos de entre 4 a 7 días.

Disfunción Renal: En pacientes con disfunción renal leve a moderada, la dosis diaria se debe reducir de un 25% a un 50%. Para retirar el producto en esta población, se debe hacer gradualmente durante un período de 2 semanas.

En pacientes hemodializados, la dosis diaria debe ser reducida en un 50% y debe administrarse después de la sesión de diálisis.

Insuficiencia Hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, la dosis diaria se debe reducir en un 50%. Puede ser necesario incluso disminuir en más de un 50% la dosis, en aquellos pacientes que presenten cirrosis, debido a la gran variabilidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEZEL XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

individual en el clearance en esta población. Se recomienda individualizar la dosis en estos casos.

Pacientes Geriátricos: Generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes geriátricos. De todas maneras, es importante tener precaución cuando se incrementa la dosis en esta población.

6. FARMACOLOGÍA

Venlafaxina es un antidepresivo bicíclico, categorizado como un “antidepresivo atípico de segunda generación”.

Mecanismo de Acción: Venlafaxina Clorhidrato es un agente antidepresivo que potencia la actividad neurotransmisora en el Sistema Nervioso Central (SNC). Tanto Venlafaxina como su metabolito activo O-Desmetilvenlafaxina (ODV), son potentes inhibidores de la recaptura neuronal de Serotonina (5-Hidroxitriptamina; 5-HT), ligeramente menos potentes inhibidores de la recaptura de Norepinefrina, y débiles inhibidores de la recaptura de Dopamina. Venlafaxina inhibe menos potentemente la recaptura de Serotonina que los fármacos Inhibidores Selectivos de la recaptura de Serotonina (ISRS).

Venlafaxina no inhibe la Monoaminoxidasa y no ha mostrado el grado de efectos anticolinérgicos, sedativo o cardiovascular que otros antidepresivos comúnmente utilizados han evidenciado.

Tanto Venlafaxina como su metabolito activo (ODV), no han mostrado afinidad por receptores muscarínico-colinérgicos, dopaminérgicos, histamínicos, opioides (μ), benzodiazepínicos, o Alfa-1-adrenérgicos.

Efectos Electroencefalográficos: Análisis electroencefalográficos en pacientes que se encuentran recibiendo terapia con Venlafaxina, han mostrado que esta ejerce efectos significantes en la función cerebral, similares a los causados por otros antidepresivos como la Imipramina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEZEL XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

Efectos Neuro-Psiquiátricos: Venlafaxina ha mostrado causar una significativa mejora en la atención, concentración, memoria, habilidades motoras, tiempo de reacción, conducción, y el insomnio, comparado con placebo en voluntarios sanos a dosis bajas. Sin embargo, con dosis mayores a 50 mg se ve un deterioro en el rendimiento, probablemente debido a la actividad serotoninérgica de la droga.

7. FARMACOCINÉTICA

Este producto es un equivalente terapéutico

- a) **Inicio del efecto:** En el tratamiento de la depresión, la respuesta inicial al fármaco se puede evidenciar entre 2 semanas a varios meses de iniciada la terapia.

Aunque algunos síntomas de la Depresión Mayor pueden mejorar alrededor de 2 semanas iniciada la terapia, una mejora global puede tomar algunos meses.

- b) **Niveles de Concentración de la Droga:** Para Venlafaxina Clorhidrato oral, en comprimidos de liberación convencional, la Concentración Máxima (C_{máx}) de la droga es la siguiente dependiendo de la dosis:

- 53 ng/mL (Dosis de 25 mg)
- 167 a 225 ng/mL (Dosis de 75 mg)
- 393 ng/mL (Dosis de 150 mg)

Venlafaxina exhibe una farmacocinética lineal, dependiente de la dosis, para el rango de dosis entre 75 mg – 450 mg por día.

Para cápsulas de liberación prolongada de 150 mg, utilizada cada 24 horas, la concentración máxima (C_{máx}) corresponde a 150 ng/mL.

- c) **Tiempo de Concentración Máxima:** El tiempo que demora Venlafaxina en lograr la Concentración Máxima (T_{máx}) en comprimidos de liberación convencional es de 1-2 horas. En cápsulas de liberación prolongada el T_{máx} corresponde a 5,5 horas, aproximadamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEZEL XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 75 mg****d) ADME**

- **Absorción:** La biodisponibilidad de Venlafaxina Clorhidrato oral, en formas farmacéuticas de liberación convencional corresponde aproximadamente al 12,6 %. A pesar de que alrededor del 92% de la droga es absorbida, esta sufre un extenso metabolismo de primer paso, por lo que la biodisponibilidad es bastante menor.

En cápsulas de liberación prolongada la Biodisponibilidad corresponde aproximadamente al 45%. A pesar de que se absorbe al menos el 92% de la droga, la Biodisponibilidad absoluta de Venlafaxina es de aproximadamente el 45%.

Los alimentos no afectan la Biodisponibilidad de Venlafaxina Clorhidrato.

- **Distribución:** Tanto Venlafaxina Clorhidrato como su metabolito activo (ODV), se unen entre 27% - 30% a proteínas plasmáticas respectivamente.
- i) El **volumen de distribución (Vd)** de Venlafaxina Clorhidrato corresponde a 7,5 L/Kg. Para el metabolito activo (ODV) este valor corresponde a 5,7 L/Kg.
- **Metabolización:** Venlafaxina Clorhidrato se metaboliza extensamente en el hígado por la isoenzima CYP2D6, por lo mismo, seguida a la absorción de la droga, Venlafaxina se ve afectada por un extenso metabolismo de primer paso en el hígado primariamente a su metabolito activo O-desmetilvenlafaxina (ODV), pero también a N-desmetilvenlafaxina, N,O-didesmetilvenlafaxina (ambos metabolitos activos, pero de mucha menor actividad que ODV) y otros metabolitos menores.
 - **Excreción:** Venlafaxina Clorhidrato se excreta principalmente vía renal (87%), ya sea como Venlafaxina (5%) o alguno de sus metabolitos (82% en total). El clearance renal de Venlafaxina Clorhidrato corresponde a 0,074 – 0,079 L/hr/Kg.

En un menor porcentaje (2%), Venlafaxina Clorhidrato se excreta por las heces.

- i) El **Clearance Total Corporal** de Venlafaxina Clorhidrato, corresponde a 1,3 L/hr/Kg.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEZEL XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 75 mg**

ii) La **Vida Media de eliminación** de Venlafaxina Clorhidrato, corresponde a 5 horas, valor que se ve afectado en pacientes con cirrosis hepática, pacientes con afecciones renales, o más aún en pacientes dializados. Para el caso del metabolito activo (ODV), la vida media de eliminación es de 11 hrs, viéndose también afectado en los casos recién mencionados.

8. INFORMACIÓN PARA SU PRESCRIPCIÓN**a) Contraindicaciones:**

No se debe utilizar Venlafaxina Clorhidrato si el paciente es alérgico a Venlafaxina o a alguno de los componentes de su formulación.

No se debe administrar concomitantemente Venlafaxina Clorhidrato con IMAOs, ya que aumenta el riesgo de Síndrome Serotoninérgico.

b) Advertencias y Precauciones:

No se debe administrar Venlafaxina Clorhidrato de manera concurrente con algún inhibidor de la Monoaminoxidasa (IMAO). Se recomienda dejar al menos 14 días de diferencia entre la discontinuación de un tratamiento con IMAO y el inicio del tratamiento con Venlafaxina Clorhidrato, o al menos 7 días entre la discontinuación de tratamiento con Venlafaxina Clorhidrato y el inicio de algún tratamiento con IMAO.

El tratamiento con Venlafaxina Clorhidrato se debe discontinuar gradualmente en un lapso de 2 semanas.

Se debe recomendar administrar Venlafaxina Clorhidrato con comida, aproximadamente a la misma hora cada día. Se debe tragar la cápsula de Venlafaxina Clorhidrato con ~~Mic~~ gránulos recubiertos de liberación prolongada con líquido y de una vez. No se debe dividir o disolver la cápsula en agua.

El tratamiento con Venlafaxina Clorhidrato se puede asociar con aumento en la presión sanguínea, por lo tanto, se recomienda que los pacientes que reciben esta terapia sean

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEZEL XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

controlados. Si se presenta aumento sostenido de la presión arterial, se debe considerar una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento. También existen reportes de prolongación del intervalo QT y algunas complicaciones cardíacas, sin embargo están asociadas a sobredosis o pacientes con factores de riesgo, por lo cual venlafaxina debe ser utilizado con precaución en estos pacientes.

Precaución en pacientes con historial de convulsiones.

Existe un riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben venlafaxina.

Los pacientes con presión intraocular aumentada o riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho deben tomar con precaución este medicamento.

Se pueden generar anomalías de agregación plaquetaria como sangrado de la piel, mucosas y hemorragia gastrointestinal, por lo cual debe administrarse con cautela en pacientes que se encuentren en tratamiento con anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.

Existen informes que indican un aumento del colesterol sérico en pacientes que utilizan Venlafaxina por un tiempo prolongado

Venlafaxina Clorhidrato debe ser utilizado con precaución en pacientes de edad avanzada que toman diuréticos o con afecciones renales, y debe ser con evaluada la utilización de una dosis menor a la recomendada que en pacientes sanos.

Pacientes con enfermedades o trastornos hemodinámicos, metabólicos o en pacientes geriátricos, deben ser monitoreados, debido a que Venlafaxina Clorhidrato inhibe la recaptura de Noradrenalina y Serotonina.

Venlafaxina Clorhidrato puede producir Síndrome Serotoninérgico cuando se toma con medicamentos que tienen un efecto serotoninérgico.

No se ha establecido la seguridad de Venlafaxina Clorhidrato durante el embarazo, lactancia ni en pacientes menores de 18 años.

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 conductos suicidas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEZEL XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses), que involucraron a 4400 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.

c) Interacciones:

Cimetidina inhibe el metabolismo de primer paso de Venlafaxina Clorhidrato, pero no ejerce efecto sobre la formación o eliminación de su metabolito activo ODV. Por lo mismo, es probable que la acción farmacológica de Venlafaxina se vea levemente afectada.

Se recomienda un período de lavado de 3 a 7 días entre la administración de Moclobemida y Venlafaxina Clorhidrato.

Venlafaxina Clorhidrato puede aumentar el riesgo potencial de Síndrome Serotoninérgico si se combina con otros inhibidores selectivos de la recaptura de Serotonina (ISRS), o inhibidores de la recaptura de Serotonina y Noradrenalina (IRSN), incluyendo a otros fármacos como los Triptanes, Linezolida, Litio, Tramadol, Hierba de San Juan y Azul de Metileno, por lo que no se recomienda el uso concomitante de Venlafaxina con ellos.

En caso de utilizar medicamentos que tengan actividad sobre el sistema nervioso central en conjunto con Venlafaxina Clorhidrato, se recomienda precaución y monitoreo del paciente.

Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento. Drogas que prolonguen el intervalo QT como lo son algunos antipsicóticos y antibióticos, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, mepiridina, metadona, Hierba de San Juan, cimetidina, diazepam, haloperidol, litio, imioramina, ketoconazol, metoprolol, risperidona, indinavir, warfarina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEZEL XR CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

d) Reacciones Adversas:

Venlafaxina Clorhidrato es generalmente bien tolerada. Sin embargo pueden presentarse rara vez efectos adversos como aumento en la presión sanguínea, palpitaciones, astenia, sudoración, náuseas, disminución del apetito, constipación, vómitos, indigestión o ardor, inflamación de la mucosa bucal(estomatitis) somnolencia, insomnio, sueños anormales, nerviosismo, disminución de la libido, dolor de cabeza, mareos, sequedad bucal, vértigo, ansiedad y visión borrosa.

Trastornos que deben controlarse:

- Fiebre, signos de infección o debilidad ya que puede deberse a un trastorno raro de ciertas células sanguíneas.
- Signos de problemas hepáticos como coloración amarilla de los ojos, y/o ictericia asociada o no sangrado y/o confusión.
- Heridas que sangran en forma prolongada o más de lo normal.

9. SOBREDOSIS

No existe información toxicológica respecto de Venlafaxina Clorhidrato, ni tampoco un antídoto específico para una sobredosis con la droga. El síntoma más frecuente en casos de sobredosificación es somnolencia, y en algunos casos se pueden presentar convulsiones o efectos cardiovasculares. El tratamiento es esencialmente sintomático y de soporte, y se debe monitorear tanto la función cardíaca como los signos vitales.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Truven Health Analytics Micromedex Solutions®, Consulta realizada el 24 de Julio del 2015.
- AHFS DRUG INFORMATION Published by American Society of Health-System Pharmacist, 2015.