

REF: RF 482203/13

REGISTRO ISP N° F-20484/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**SUBELAN XR CÁPSULAS CON COMPRIMIDOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 75mg**

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:
Venlafaxina (Como clorhidrato) 37,5 mg
Excipientes: Conforme a la última fórmula aprobada.

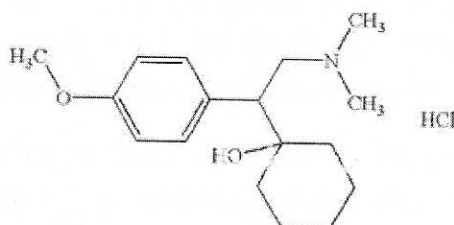
Cada cápsula de liberación prolongada contiene:
Venlafaxina (Como clorhidrato) 75 mg
Excipientes: Conforme a la última fórmula aprobada.

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:
Venlafaxina (Como clorhidrato) 150 mg
Excipientes: Conforme a la última fórmula aprobada.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES	
24 OCT. 2013	
N° Ref.:	RF 482203/13
N° Registro:	F-20-985/13
Firma Profesional:	[Firma]

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA: Antidepresivo.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

ESTRUCTURA QUÍMICA:**ACCION FARMACOLOGICA:**

La venlafaxina es un antidepresivo bicíclico que se presenta como una mezcla racémica siendo el dextro (+) isómero el principal inhibidor de la recaptación de serotonina. El mecanismo de la acción antidepresiva de venlafaxina está asociado con su capacidad de potenciar la actividad neurotransmisora en el sistema nervioso central. La venlafaxina y su metabolito activo, la O-demetilvenlafaxina, son potentes inhibidores de la recaptación de serotonina neuronal y norepinefrina, y débiles inhibidores de la recaptación de dopamina. La inhibición de la recaptación de serotonina es el más importante de estos efectos, pero es menor que el efecto exhibido por los inhibidores selectivos de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SUBELAN XR CÁPSULAS CON COMPRIMIDOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 75mg**

recaptación de serotonina. Tanto la venlafaxina como su metabolito principal no inhiben la monoaminoxidasa y no muestran el grado de efectos anticolinérgicos, sedantes o cardiovasculares mostrados por otros antidepresivos comúnmente usados. Tampoco poseen afinidad significativa in vitro con los receptores muscarínicos, dopaminérgicos, histaminérgicos, opioides, benzodiazepínicos o α_1 -adrenérgicos.

FARMACOCINÉTICA:

La **absorción** de venlafaxina es amplia (92%) y no se modifica por las comidas, es metabolizada en el hígado y la O-desmetilvenlafaxina es el único metabolito principal. La principal vía de eliminación de la venlafaxina y sus metabolitos es la excreción renal: aproximadamente el 87% de la dosis se recupera en la orina dentro de las 48 horas como venlafaxina sin cambios (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) y otros metabolitos menores inactivos (27%).

La **biodisponibilidad** de la venlafaxina cápsula fue del 100% en comparación con la solución oral. La unión proteica plasmática de venlafaxina es del $27\% \pm 2\%$ con concentraciones entre 2,5 a 2215 ng/ml y de ODV es de $30\% \pm 12\%$ con concentraciones entre 100 y 500 ng/ml, valores que desechan la inducción de interacciones con venlafaxina. Las concentraciones plasmáticas en estado estable de venlafaxina y ODV se lograron dentro de los 3 días de la terapia con dosis múltiples. La cinética del fármaco y su metabolito es lineal con dosis diarias de 75 a 450 mg.

La **depuración plasmática** de venlafaxina y ODV en estado estable es promedio \pm DE de $1,3 \pm 0,6$ y $0,4 \pm 0,2$ L/h.kg respectivamente; y el volumen de distribución en estado estable es $7,5 \pm 3,7$ L/kg y $5,7 \pm 1,8$ L/kg, respectivamente. La edad y el sexo no requieren ajustes en la dosis de venlafaxina. La enfermedad hepática complica la farmacocinética de venlafaxina y su metabolito activo prolongando su vida media un 30% y disminuyendo su depuración cerca de un 50% en los pacientes cirróticos, que necesitan ajustes de dosis. La enfermedad renal también prolonga un 50% la vida media de eliminación de venlafaxina y reduce su depuración un 24% en los pacientes con compromiso renal. En los pacientes en diálisis, las vidas medias de eliminación de venlafaxina y de ODV se prolongan en un 180% y 142% respectivamente, mientras el clearance se reduce cerca del 57% y 56% respectivamente, comparados con los valores

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SUBELAN XR CÁPSULAS CON COMPRIMIDOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 75mg**

de los sujetos normales. Por consiguiente, los pacientes con compromiso renal también requieren ajustes de la dosis de venlafaxina.

INDICACIONES:

La venlafaxina está indicada en el tratamiento de depresiones mayores asociadas o no a estados de ansiedad. Su uso también está indicado para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

**ESTE PRODUCTO FARMACÉUTICO CUMPLE CON LA CONDICIÓN DE
EQUIVALENTE TERAPÉUTICO****CONTRAINDICACIONES:**

Como todo fármaco está contraindicado en pacientes alérgicos o que presenten hipersensibilidad al medicamento, así como en embarazadas y niños, ya que no se ha establecido seguridad del medicamento en estos pacientes.

No administrar conjuntamente con inhibidores de la MAO.

No se aconseja el consumo de bebidas alcohólicas, durante el tratamiento.

Hipotensión o enfermedades cardiovasculares severas.

Manía, convulsiones o trastornos neurológicos (incluye retardo mental).

Insuficiencia hepática o renal severa.

Menores de 18 años.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

-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 la 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%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SUBELAN XR CÁPSULAS CON COMPRIMIDOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 75mg**

-
- 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.

Utilización de la venlafaxina durante el embarazo:

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No deberá utilizarse la venlafaxina durante el embarazo, a menos que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos sobre el feto. En el caso de quedar embarazadas o intentar quedar embarazadas, las pacientes deberán notificar al médico esta novedad.

Utilización de venlafaxina durante la lactancia:

Se desconoce si la venlafaxina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Por lo tanto, no es aconsejable recomendar el empleo de venlafaxina en mujeres que se encuentran en periodo de lactancia.

Utilización en Pediatría:

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de la venlafaxina en personas menores de 18 años. Consecuentemente, no se recomienda su utilización.

Utilización en Geriatría: los estudios realizados a la fecha no han demostrado que existan problemas geriátricos específicos que limiten el uso de la venlafaxina en los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, es más probable que los ancianos sufran de disfunción hepática o renal relacionada con la edad, por lo cual podría ser necesaria una reducción de la dosis de venlafaxina en este tipo de pacientes. Se debe evaluar la relación riesgo-beneficio en las siguientes condiciones clínicas:

Problemas de presión arterial o enfermedad cardíaca: la hipertensión sostenida o la hipotensión ortostática inducidas por la venlafaxina pueden exacerbar estas condiciones.

Disfunción hepática: el metabolismo de la venlafaxina puede ser alterado. Se han observado grandes variaciones interindividuales del clearance de venlafaxina en estos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SUBELAN XR CÁPSULAS CON COMPRIMIDOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 75mg**

pacientes. Los pacientes con disfunción hepática moderada a severa pueden requerir reducciones de la dosis de 50% o mayores.

Antecedentes de manía: se ha reportado la activación de hipomanía o manía en pacientes deprimidos tratados con venlafaxina.

Disfunción neurológica, incluyendo retardo mental: puede aumentar el riesgo de convulsiones.

Disfunción renal: la excreción de venlafaxina puede ser alterada. Se han observado grandes variaciones interindividuales del clearance de venlafaxina en los pacientes. Los pacientes con disfunción renal leve a moderada pueden requerir reducciones de la dosis de 25 a 50%. Los pacientes sometidos a hemodiálisis deben recibir una dosis reducida en un 50%, la cual debe ser administrada al término de la sesión de diálisis.

Antecedentes de episodios epilépticos: al igual que con otros antidepresivos, la terapia con venlafaxina debe ser iniciada con precaución. Si se desarrollan convulsiones, la venlafaxina debe ser discontinuada.

Pacientes con anorexia o de bajo peso corporal: estudios clínicos han evidenciado una pérdida de peso 5% en el 6% de los pacientes que tomaron venlafaxina y en el 1% de los pacientes que recibieron el placebo. Se debe tener precaución en aquellos pacientes en los cuales la pérdida de peso sea riesgosa.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

Incidencia más frecuente: dolor de cabeza; hipertensión, usualmente asintomática; disfunción sexual, incluyendo anorgasmia, disminución de la libido, eyaculación retardada o impotencia; trastornos de la visión, incluyendo acomodación anormal y visión borrosa. *Nota:* la disfunción sexual podría estar relacionada con la dosis y no muestra evidencias de adaptación con la terapia continua. Se ha reportado que la hipertensión sostenida inducida por la venlafaxina, definida como las mediciones de la presión arterial diastólica supina (en 3 visitas consecutivas) 90 mm Hg y que son aumentadas por sobre el valor basal en 10 mmHg, es dependiente de la dosis.

Incidencia menos frecuente: otros efectos cardiovasculares, incluyendo dolor en el pecho, palpitaciones y taquicardia; efectos sobre el SNC (cambios mentales o de ánimo),

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SUBELAN XR CÁPSULAS CON COMPRIMIDOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 75mg**

incluyendo pensamientos anormales, agitación, confusión, despersonalización y labilidad emocional; tinnitus.

Incidencia rara: disnea; edema; rash cutáneo o prurito; manía o hipomanía (hablar, sentir y actuar con excitación y actividad sin control); cambios menstruales; hipotensión ortostática, especialmente al levantarse repentinamente después de estar sentado o acostado; convulsiones; efectos urinarios, incluyendo alteraciones de la micción, frecuencia urinaria, incontinencia urinaria o retención urinaria.

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

Incidencia más frecuente: sueños anormales; anorexia; ansiedad o nerviosismo; astenia (cansancio o debilidad inusuales); escalofríos; constipación; diarrea; mareos; sequedad de la boca; dispepsia; aumento de la sudoración; insomnio; náuseas; parestesia (sensaciones de hormigueo, ardor o punzadas); rinitis; somnolencia; dolor estomacal o gases; temblores; vómitos; pérdida de peso; bostezos. *Nota:* la anorexia, escalofríos, mareos, náuseas, somnolencia, sudoración, temblores, vómitos y pérdida de peso pueden estar relacionados con la dosis.

Incidencia menos frecuente: hipertensión; cambios en la sensación del sabor.

Los efectos adversos que requieren atención médica si ocurren después de interrumpir la terapia son los siguientes: astenia (cansancio o debilidad inusuales); sueños anormales; mareos; sequedad de la boca, dolor de cabeza, aumento de la sudoración; insomnio; náuseas; nerviosismo.

EFFECTOS SECUNDARIOS:

Los efectos secundarios más comunes son:

Trastornos relativos al sistema nervioso (mareos, sequedad de boca, insomnio, nerviosismo y somnolencia), los trastornos gastrointestinales (anorexia, constipación y náuseas) y eyaculación/orgasmo anormales, sudoración y astenia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SUBELAN XR CÁPSULAS CON COMPRIMIDOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 75mg**

La incidencia de muchos de los efectos secundarios observados con frecuencia se encuentra asociada a la dosis. Por lo general, la frecuencia e intensidad de los efectos secundarios disminuye a medida que continúa el tratamiento.

INTERACCIONES:

Al igual que con otros medicamentos, existe la posibilidad de que se produzcan interacciones a través de diversos mecanismos. La venlafaxina y su metabolito, la O-demetilvenlafaxina, se fijan en menos de 35 % a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, no es de esperar que se produzcan interacciones originadas por la fijación de la venlafaxina a las proteínas.

No se ha evaluado sistemáticamente el riesgo de la venlafaxina en combinación con otras drogas con actividad sobre el sistema nervioso central (salvo las drogas aquí mencionadas). En consecuencia se recomienda poner especial atención cuando se administre la venlafaxina concomitantemente con estas drogas. La venlafaxina no produce efectos sobre la farmacocinética del litio. Tampoco afecta la farmacocinética del diazepam, ni los efectos psicomotores y psicométricos inducidos por esta droga. Los perfiles farmacocinéticos de la venlafaxina y la O-demetilvenlafaxina no se vieron alterados cuando se administraron concomitantemente venlafaxina y etanol a voluntarios sanos que ocasionalmente consumían alcohol (de 100 ml a 1 litro por mes). La administración de venlafaxina con un régimen estable no modificó los efectos psicomotores y psicométricos inducidos por el etanol cuando, estos mismos pacientes, no se encontraban recibiendo venlafaxina.

La cimetidina inhibió el metabolismo de primer paso de la venlafaxina, pero, aparentemente no ejerció efectos alguno sobre la formación o eliminación de su metabolito, la O-demetilvenlafaxina, que se encuentra en mayor proporción en la circulación sistemática. Por consiguiente, se supone que la totalidad de la acción farmacológica de la venlafaxina más la O-demetilvenlafaxina sólo se verá levemente incrementada. Se estima que no es necesario ajustar la dosis de la venlafaxina cimetidina, cuando éstas se administren concomitantemente. Sin embargo, se desconoce el grado de interacción que podría presentarse en pacientes de edad avanzada, en pacientes con hipertensión pre-existente o en pacientes con insuficiencia hepática (puede verse incrementada) que se encuentren bajo tratamiento con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SUBELAN XR CÁPSULAS CON COMPRIMIDOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 75mg**

venlafaxina y cimetidina en forma concomitante. En estos casos, se recomienda un estricto control clínico.

En estudios clínicos retrospectivos, se evaluaron los efectos que se producían en pacientes que recibían concomitantemente venlafaxina y agentes antihipertensivos o hipoglucemiantes, con el objeto de establecer si se registraban interacciones entre una y otra droga. No se observaron evidencias que indicaran una incompatibilidad entre el tratamiento con venlafaxina y el tratamiento concomitante con antihipertensivos o hipoglucemiantes. No se han llevado a cabo estudios con el fin de evaluar el beneficio del empleo combinado de venlafaxina con otro agente antidepresivo.

Los estudios in vitro indican que la venlafaxina se metaboliza a su metabolito activo, la desmetilvenlafaxina a través del citocromo P450IID6, la isoenzima responsable del poliformismo genético observado en el metabolismo de muchos antidepresivos. En consecuencia, existe la posibilidad de que se produzcan interacciones entre venlafaxina y las drogas que inhiben el metabolismo del citocromo P450IID6. Las interacciones de drogas que reducen el metabolismo de la venlafaxina a la ODV podrían potencialmente incrementar las concentraciones plasmáticas de venlafaxina y reducir las concentraciones del metabolito activo.

Los estudios in vitro indican que la venlafaxina es un inhibidor del citocromo P450IID6 relativamente poco potente. No obstante, se desconoce la importancia clínica que pueda tener este hallazgo.

POSOLÓGIA:**Dosis habitual en adultos:**

La dosis recomendada al inicio de la terapia es de 75 mg/día, en una dosis única, la cual se puede administrar juntamente con los alimentos, dado que ellos no afectan la absorción del medicamento. 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.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SUBELAN XR CÁPSULAS CON COMPRIMIDOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 75mg**

prolongada a dosis superiores a 225 mg al día y no se ha establecido si los pacientes severamente deprimidos responderían a dosis más altas.

Dosis pediátrica habitual: la seguridad y la eficacia no han sido establecidas.

Posología para los pacientes con deterioro renal

Dada la disminución en el índice de depuración plasmática y el aumento en la vida media de eliminación de venlafaxina y ODV observados en pacientes con deterioro renal (índice de depuración plasmática de creatinina = 10-70 ml/min) es recomendable que la dosis diaria total se reduzca en un 25% en aquellos pacientes con alteraciones de la función renal de leve a moderada. En los pacientes sometidos a hemodiálisis, es recomendable que la dosis diaria total se reduzca en un 50% y que la misma no sea administrada hasta que se termine la sesión (4 horas). Al evidenciarse mucha variación individual en el índice de depuración plasmática entre los pacientes con deterioro renal, puede ser deseable la individualización de la dosificación.

Posología para los pacientes ancianos

En los ancianos, no se recomiendan ajustes de dosis según la edad. Sin embargo, como con cualquier antidepresivo, debe administrarse con precaución cuando se está individualizando la dosis. Se deben tomar cuidados especiales durante el aumento de la misma.

Dosis de mantenimiento o tratamiento prolongado

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

Interrupción de la droga

Cuando se desea discontinuar venlafaxina luego de una semana de tratamiento, generalmente se recomienda reducir la dosis en forma escalonada para minimizar el riesgo de síntomas de abstinencia. En los pacientes que han recibido venlafaxina durante 6 semanas o más, la dosis supresiva debe ser ajustada durante un período de dos semanas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**SUBELAN XR CÁPSULAS CON COMPRIMIDOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 75mg**

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO:

Se han reportado casos de sobredosificación con dosis superiores a 2,5 g / día.

Tratamiento:

Se deberán tomar las medidas habituales para el tratamiento de la sobredosis con antidepresivos. Deberá asegurarse una buena aireación, oxigenación y ventilación. Se recomienda controlar el ritmo cardíaco y los signos vitales. También se recomienda tomar medidas sintomáticas y de mantenimiento. Deberá considerarse la utilización de carbón activado, la inducción de vómitos o el lavado gástrico. Dado el amplio volumen de distribución del clorhidrato de venlafaxina, no es probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguíneo transfusión resulten de utilidad. No se conocen antidotos específicos de la venlafaxina. En el tratamiento de la sobredosis, deberá considerarse la posibilidad de que el paciente haya ingerido más de una droga. También deberá considerarse, para el tratamiento de la sobredosis, la necesidad de contactarse con algún centro de toxicología

PRESENTACIÓN:

SUBELAN^{MR} XR

Envase conteniendo:

Blister con Cápsulas de liberación prolongada 37, 5 mg ó

Blister con Cápsulas de liberación prolongada 75 mg ó

Blister con Cápsulas de liberación prolongada 150 mg

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente, a no más de 25°C en su envase original.
Mantener fuera del alcance de los niños.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**