

# DESLAFAX® 50 - 100 DESVENLAFAXINA 50 mg y 100 mg



## Comprimidos de acción prolongada.

Venta bajo receta archivada. Industria Argentina.

### COMPOSICIÓN

Cada comprimido de acción prolongada de DESLAFAX® 50 contiene: Desvenlafaxina 50 mg (como succinato monohidrato 75,83 mg).

Excipientes: Silica coloidal anhidra 1,050 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 157,500 mg; Povidona K 90 12,25 mg; Celulosa microcristalina 89,104 mg; Óxido de hierro rojo 30 0,273 mg; Talco 7,000 mg; Estearato de magnesio vegetal 7,000 mg; Opadry YS-1-7003 Blanco\* 4,770 mg; Opaglos GS 2 0700\*\* 0,188 mg; Óxido de hierro amarillo 10 0,028 mg.

\* Compuesto por: Dióxido de Titanio 1,490 mg; Polietilenglicol 400 0,382 mg; Polisorbato 80 0,048 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 3cP 1,425 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 6cP 1,425 mg.

\*\* Compuesto por: Cera Blanca 0,011 mg; Cera Carnauba 0,011 mg; Goma laca 0,049 mg; Etanol 0,117 mg.

Cada comprimido de acción prolongada de DESLAFAX® 100 contiene: Desvenlafaxina 100 mg (como succinato monohidrato 151,67 mg).

Silica coloidal anhidra 1,050 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 157,500 mg; Povidona K 90 16,1 mg; Celulosa microcristalina 6,876 mg; Óxido de hierro rojo 30 3,441 mg; Talco 7,000 mg; Estearato de magnesio vegetal 7,000 mg; Opadry YS-1-7003 blanco\* 4,170 mg; Opaglos GS 2 0700\*\* 0,189 mg.

\* Compuesto por: Dióxido de titanio 1,304 mg; Polietilenglicol 400 0,334 mg; Polisorbato 80 0,043 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 3cP 1,245 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 6cP 1,245 mg.

\*\* Compuesto por: Cera blanca 0,0097 mg; Cera carnauba 0,0097 mg; Goma laca 0,049 mg; Etanol 0,121 mg.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo. Código ATC: N06AX23.

### INDICACIONES

DESLAFAX® está indicado en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (DSM-IV). Su eficacia ha sido establecida en cuatro estudios a corto plazo (controlados con placebo, de 8 semanas de duración) y en dos estudios de mantenimiento en adultos ambulatorios quienes cumplieran los criterios para trastorno depresivo mayor según el DSM IV.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La desvenlafaxina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Carece de afinidad significativa por otros receptores, incluyendo los colinérgicos muscarínicos, los histamínicos H1 y los  $\alpha$ 1-adrenérgicos. La desvenlafaxina carece de acción inhibitoria sobre la monoamino oxidasa (MAO).

### Farmacocinética:

La farmacocinética es lineal y proporcional a la dosis en dosis únicas de 100 a 600 mg/día. La biodisponibilidad de la desvenlafaxina luego de la administración oral es de alrededor de 80%. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 7,5 horas. Los alimentos no alteran la absorción en forma significativa. Presenta una unión baja a las proteínas del plasma (30%) e independiente de la concentración de la droga. El volumen de distribución ha sido estimado en alrededor de 3,4 L/kg, indicando distribución en compartimientos no vasculares. La vida media terminal es de alrededor de 11 horas y el estado estable se alcanza en alrededor de 4 a 5 días. Es metabolizada principalmente por conjugación por isoformas de la UDP-glucuronosiltransferasa y en menor extensión

por oxidación (N-desmetilación) mediada por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Aproximadamente 45% de la dosis administrada se elimina sin cambios, 19% como glucurónido y menos de 5% como N,O-didesmetilvenlafaxina en la orina. No se han informado variaciones farmacocinéticas significativas relacionadas con el sexo y la raza. Se han informado aumentos de la  $C_{max}$  y del AUC en sujetos mayores de 75 años, y del AUC en sujetos mayores de 65 años. Los cambios observados en el AUC, el clearance sistémico y la vida media de la droga en pacientes con trastorno de la función hepática no hacen necesario el ajuste de la dosis inicial. Por el contrario, las alteraciones de la farmacocinética observadas en la insuficiencia renal hacen recomendable el ajuste de la dosis, administración en días alternos, en pacientes con alteración significativa de la función renal.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

#### Tratamiento inicial del trastorno depresivo mayor

DESLAFAX® puede tomarse con las comidas o lejos de ellas, aproximadamente a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben ingerirse enteros con líquido, sin fraccionarlos, sin masticarlos y sin disolverlos. La dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día.

Si bien se han empleado dosis mayores (hasta 400 mg/día), con éstas no se han observado beneficios adicionales y han sido más frecuentes las reacciones adversas y los abandonos del tratamiento.

Si fuera necesario interrumpir el tratamiento, es recomendable hacerlo en forma gradual para minimizar posibles síntomas de privación.

#### Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis en paciente con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina = 50 a 80 ml/minuto). En los pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina = 30 a 50 ml/minuto) la dosis recomendada es de 50 mg al día. En los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/minuto) o enfermedad renal terminal, la dosis recomendada es de 50 mg/día por medio. No debe administrarse dosis suplementaria luego de la diálisis.

#### Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis inicial en pacientes con deterioro hepático. Sin embargo, no se recomienda administrar dosis mayores de 100 mg/día.

#### Pacientes ancianos

No es necesario el ajuste de la dosis según la edad; sin embargo, al determinar la dosis debe tenerse presente la posibilidad de una mayor sensibilidad al tratamiento o de un clearance renal disminuido.

#### Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de los episodios agudos del trastorno depresivo mayor requiere varios meses o más de tratamiento farmacológico sostenido. La eficacia a largo plazo de desvenlafaxina ha sido establecida en ensayos de mantenimiento. Es necesario controlar periódicamente a los pacientes para determinar la necesidad de continuación del tratamiento.

#### Discontinuación del tratamiento

Se han informado síntomas asociados con la interrupción del tratamiento con la desvenlafaxina y con otros antidepresivos IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina) e IRSR (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Los pacientes deben ser controlados para detectar esos síntomas cuando se interrumpe el tratamiento. Cuando sea posible, se recomienda la reducción gradual de la dosis alargando el periodo entre toma y toma. Si aparecieran síntomas intolerables con la disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento, se debe considerar reasumir el tratamiento en la dosis anteriormente indicada. Luego el médico debe intentar la disminución de la dosis en una forma más gradual.

#### Cambio desde otro antidepresivo a DESLAFAX®

Han sido reportados síntomas de discontinuación cuando se cambia el tratamiento de otro antidepresivo, incluyendo venlafaxina a desvenla-

faxina. Es necesario disminuir la dosis del antidepresivo que tomaba previamente para minimizar los síntomas de discontinuación.

**Cambio desde o hacia un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO)**  
Debe pasar un mínimo de 14 días entre la interrupción del tratamiento con un IMAO y el comienzo del tratamiento con DESLAFAX®. Por otra parte, debe transcurrir un mínimo de 7 días entre la interrupción del tratamiento con DESLAFAX® y el comienzo del tratamiento con un IMAO.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la desvenlafaxina, a la venlafaxina o a cualquier de los componentes del producto. Se han reportado casos de angioedema en pacientes en tratamiento con desvenlafaxina. DESLAFAX® no debe ser usado concomitantemente en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o dentro de los 14 días desde la interrupción del tratamiento con el IMAO, debido al aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico. Así también deben transcurrir por lo menos 7 días desde la suspensión de DESLAFAX® antes de comenzar con un IMAO. También está contraindicado comenzar el tratamiento con DESLAFAX® en pacientes tratados con un IMAO como linezolid o en quienes estén recibiendo azul de metileno por vía intravenosa debido al aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico.

## ADVERTENCIAS

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;

b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;

c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial. Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente. Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.

Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados. Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida. El análisis de datos agrupados de estudios de corte plazo controlados con placebo de fármacos antidepresivos (IRS y otros) demostró que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (suicidabilidad) en los niños, adolescentes y los adultos jóvenes (de 18 a 24 años) con trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. Estos estudios no mostraron un aumento en el riesgo de tendencias suicidas con los antidepresivos en los adultos mayores de 24 años e indicaron una reducción del riesgo en adultos de 65 años de edad y mayores. Existe una considerable variación en el riesgo de suicidabilidad entre las drogas, pero se observó una tendencia clara al aumento en los pacientes jóvenes con casi todas las drogas estudiadas. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de suicidabilidad en las diferentes indicaciones, con mayor incidencia en el trastorno depresivo mayor. No ocurrieron suicidios en los estudios pediátricos. Hubo suicidios en los estudios en los adultos, pero la cantidad no fue suficiente para elaborar conclusiones sobre el efecto de las drogas. Se desconoce si el riesgo de suicidabilidad se extiende a más largo plazo, es decir, más allá de varios meses. Las recetas de DESLAFAX® deben indicar la menor cantidad de comprimidos compatibles con el buen manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

## PRECAUCIONES

### Evaluación de pacientes para detectar trastorno bipolar

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. Aunque no ha sido demostrado en estudios controlados, se cree que el tratamiento de un episodio de este tipo sólo con un antidepresivo puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto/mania en los pacientes en riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas descriptos anteriormente representa tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en situación de riesgo de trastorno bipolar, dicha evaluación debería incluir una detallada historia psiquiátrica, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, de trastorno bipolar y de depresión. DESLAFAX® no está aprobado en el tratamiento de la depresión bipolar.

### Activación de manía/hipomanía

Se ha informado el desarrollo de manía en aproximadamente el 0,02% de los pacientes tratados con desvenlafaxina. También se ha informado activación de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor que fueron tratados con otros antidepresivos. Como sucede con todos los antidepresivos, DESLAFAX® debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de manía o hipomanía.

### Síndrome serotoninérgico

Durante el tratamiento con DESLAFAX® puede presentarse un síndrome serotoninérgico potencialmente peligroso para la vida, en particular con el uso concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos (incluidos los IRSs, los IRSNs, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona y la hierba de San Juan y los triptanos) y con fármacos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la MAO como linezolid, y azul de metileno por vía intravenosa). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental (por ejemplo agitación, alucinaciones, delirium y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo taquicardia, presión arterial lábil, mareos, diaforesis, rubefacción e hipertermia), alteraciones neuromusculares (por ejemplo hiperreflexia, incoordinación, mioclonía, rigidez y temblor) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo náuseas, vómitos y diarrea). El uso concomitante de inhibidores de la MAO y DESLAFAX® está contraindicado. Si el tratamiento concomitante con DESLAFAX® y un IRS, otro IRSN, triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona y la hierba de San Juan está clínicamente justificado, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, en particular al comenzar el tratamiento y cuando aumenta la dosis. No está recomendado el uso concomitante de DESLAFAX® con los precursores de serotonina (tales como suplementos de triptófano).

El aumento sostenido de la presión arterial podría tener consecuencias nocivas. En los pacientes que presentan un aumento sostenido de la presión arterial, debe considerarse la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento con desvenlafaxina.

### Efectos sobre la presión arterial

Se recomienda el control periódico de la presión arterial porque se ha informado aumento sostenido de la presión arterial en algunos pacientes tratados con desvenlafaxina. La hipertensión arterial preexistente debe ser controlada antes de iniciar el tratamiento con desvenlafaxina. Se debe tener precaución con hipertensión preexistente o condiciones cardiovasculares o cerebrovasculares que podrían ser comprometidas por el aumento de la presión arterial. Se han informado casos de aumento de la presión arterial que requieren tratamiento inmediato.

El aumento sostenido de la presión arterial podría tener consecuencias nocivas. En los pacientes que presentan un aumento sostenido de la presión arterial, debe considerarse la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento con desvenlafaxina.

### Sangrado anormal

Todos los IRSNs y los IRSs, incluyendo la desvenlafaxina, pueden aumentar el riesgo de sangrado. El uso concomitante de aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, warfarina y otros anticoagulantes puede aumentar este riesgo. Se ha informado una asociación entre el uso de las drogas que interfieren la recaptación de la serotonina y la aparición de hemorragia digestiva. Los eventos de sangrado relacionados con los IRSs y los IRSNs van desde equimosis, hematoma, epistaxis, petequias hasta hemorragias que ponen en peligro la vida. Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de desvenlafaxina y AINEs, aspirina u otros medicamentos que afectan la coagulación o el sangrado.

### Glaucoma de ángulo estrecho

Se ha informado miđriasis en pacientes tratados con desvenlafaxina. Los pacientes con presión intraocular elevada o que se encuentran en riesgo

de glaucoma agudo de ángulo estrecho deben ser controlados.

### Lípidos séricos

Se ha informado aumento del colesterol total, del C-LDL y de los triglicéridos plasmáticos en pacientes tratados con desvenlafaxina. Se recomienda el control de los lípidos sanguíneos durante el tratamiento.

### Síndrome de discontinuación

Se han informado síntomas de supresión (mareos, náuseas, cefalea, irritabilidad, insomnio, diarrea, ansiedad, fatiga, sueños anormales e hiperhidrosis) en pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con desvenlafaxina tras la interrupción brusca del tratamiento o la disminución de la dosis.

En general, estos eventos ocurrieron con mayor frecuencia en los tratamientos prolongados. Se han informado síntomas de supresión con la interrupción de otros IRSNs o ISRSs, entre ellos: humor disfórico, irritabilidad, agitación, vértigo o mareos, alteraciones sensoriales (por ejemplo parestesia, sensaciones de choque eléctrico), ansiedad, confusión, cefalea, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinitus y convulsiones. Aunque estos eventos son generalmente autolimitados, también se han informado síntomas de supresión graves. Los pacientes deben ser controlados cuando se suspenda el tratamiento para detectar la posible aparición de estos síntomas. Siempre que sea posible, se recomienda la reducción gradual de la dosis en lugar de la interrupción. Si se producen síntomas intolerables tras la disminución de la dosis o en el momento de la interrupción del tratamiento, debe considerarse reanudar la dosis prescrita anteriormente. Posteriormente, el médico intentará una disminución más gradual de la dosis.

### Convulsiones

Se han informado casos de convulsiones en pacientes tratados con desvenlafaxina. DESLAFAX® debe ser administrado con precaución en pacientes con trastornos convulsivos.

### Hiponatremia

Los antidepresivos ISRS e IRSN, incluyendo la desvenlafaxina, pueden inducir el desarrollo de hiponatremia. En muchos casos, ésta parece ser el resultado del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Se han informado casos con natremia inferior a 110 mmol/L. Los pacientes ancianos que toman diuréticos o que están deplecionados de volumen pueden presentar mayor riesgo de desarrollar hiponatremia. Se debe considerar la interrupción del tratamiento y la intervención médica adecuada en pacientes con hiponatremia sintomática. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen cefalea, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Los signos y síntomas de los casos más graves o agudos incluyeron alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

### Enfermedad pulmonar intersticial y neumonía eosinofílica

Raramente se han informado casos de enfermedad pulmonar intersticial y de la neumonía eosinofílica asociadas con venlafaxina. Debe considerarse la posibilidad de estos eventos adversos, que se presentan con disnea progresiva, tos o malestar torácico, en los pacientes tratados con desvenlafaxina. Estos pacientes deben recibir una rápida evaluación médica y debe considerarse la supresión del tratamiento.

### Abuso y dependencia

No se observaron indicios de conducta de búsqueda.

### Embarazo

Las pacientes deben informar al médico si quedan embarazadas o si intentan quedar embarazadas durante el tratamiento. No se han informado efectos teratogénicos con la desvenlafaxina. Sin embargo, los recién nacidos que estuvieron expuestos a antidepresivos ISRS o IRSN durante el tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requirieron hospitalización prolongada, asistencia respiratoria y alimentación por sonda. Estas complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto. Los hallazgos clínicos han incluido: distrés respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad térmica, dificultad alimentaria, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonia, hiperreflexia, temblor, irritabilidad, nerviosismo y llanto constante. Estos síntomas pueden ser expresión de efectos tóxicos directos de los ISRS y los IRSN o, posiblemente de un síndrome serotoninérgico. No existen estudios bien controlados con desvenlafaxina en mujeres embarazadas. Por tal motivo, la desvenlafaxina solo debería usarse durante el embarazo, si el médico considera que los beneficios justifican los riesgos.

### Lactancia

La desvenlafaxina es excretada en la leche humana. Debido al riesgo de reacciones adversas serias para el lactante, el médico deberá decidir entre la interrupción de la lactancia y la interrupción del tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de éste último para la madre.

### Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la desvenlafaxina en niños y adolescentes.

### Uso geriátrico

No se han informado diferencias significativas con los individuos más jóvenes, aunque algunos individuos pueden presentar mayor sensibilidad al tratamiento. Hay una mayor incidencia de hipotensión ortostática sistólica en pacientes  $\geq 65$  años comparados con los pacientes  $\leq 65$  años que se encuentran en tratamiento con desvenlafaxina. Cuando se determine la dosis, debe considerarse además la posible disminución del clearance renal en los ancianos. Los ISRSs y los IRSNs, incluyendo la desvenlafaxina, se han asociado con cuadros de hiponatremia clínicamente significativos en pacientes ancianos.

### Insuficiencia renal

En sujetos con deterioro de la función renal el clearance de la desvenlafaxina está disminuido. Los pacientes con deterioro de la función renal severa (clearance de creatinina  $< 30$  ml/minuto) o enfermedad renal terminal presentan una vida media de eliminación significativamente prolongada y aumento de la exposición a la droga, requiriendo ajuste de la dosis.

### Insuficiencia hepática

La vida media terminal en sujetos sanos y pacientes con insuficiencia hepática leve es de 10 horas y aumenta a 13 y 14 horas en insuficiencia hepática moderada y severa, respectivamente. La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa es de 50 mg/día, y no se recomienda el aumento de la dosis a más de 100 mg/día.

### Interacciones farmacológicas

#### Medicamentos que actúan sobre el Sistema Nervioso Central

Se recomienda precaución al administrar DESLAFAX® concomitante con otras drogas que actúan sobre el SNC.

**Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO):** Se han informado reacciones adversas serias en pacientes que dejaron de tomar un IMAO (tales como linezolid y azul de metileno por vía intravenosa) e iniciaron el tratamiento con antidepresivos similares a la desvenlafaxina (ISRS o IRSN) o que discontinuaron el tratamiento con antidepresivos ISRS o IRSN y comenzaron a tomar un IMAO. La administración concomitante de desvenlafaxina en pacientes que toman IMAO está contraindicada (ver Contraindicaciones).

**Drogas serotoninérgicas:** Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de la desvenlafaxina y la posibilidad de un síndrome serotoninérgico se recomienda precaución al coadministrarla con otras drogas que puedan afectar el sistema neurotransmisor (como los ISRSs, los IRSNs, sibutramina, litio, triptófano, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfan, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina, y la hierba de San Juan), con otros medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (como los IMAO, linezolid y azul de metileno intravenoso), o con precursores de la serotonina (como suplementos triptófano).

**Alcohol:** Aunque se ha informado que la desvenlafaxina no aumenta el deterioro mental y motriz inducido por el alcohol, se recomienda evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento.

#### Drogas que afectan la homeostasia (por ej.: AINES, aspirina, warfarina)

La liberación de serotonina por parte de las plaquetas desempeña un papel importante en la homeostasia. Se ha demostrado una asociación entre el uso de drogas psicotrópicas que interfieren en la recaptación de la serotonina y la ocurrencia de la hemorragia digestiva alta. También se ha demostrado que los AINEs o la aspirina pueden potenciar el riesgo de sangrado. La administración de ISRS e IRSN produjo alteración del efecto anticoagulante, incluyendo aumento de sangrado, cuando se los administró conjuntamente con warfarina. Los pacientes tratados con warfarina deben ser controlados cuidadosamente cuando se inicia o interrumpe el tratamiento con desvenlafaxina.

#### Coadministración de fármacos que contienen venlafaxina y/o desvenlafaxina

La desvenlafaxina es el principal metabolito activo de la venlafaxina. No deben utilizarse concomitantemente productos que contienen desvenlafaxina y productos que contienen venlafaxina, ya que pueden aumentar los niveles plasmáticos de desvenlafaxina y por lo tanto incrementar los eventos adversos relacionados a la dosis.

#### Drogas que pueden afectar a la desvenlafaxina

**Inhibidores del CYP3A4 (ketoconazole):** Aunque el CYP3A4 es una vía

metabólica menor de la desvenlafaxina, se ha informado que el uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 puede producir concentraciones plasmáticas elevadas de desvenlafaxina.

**Inhibidores de otras isoenzimas de citocromo P450:** Las drogas que inhiben las isoenzimas 1A1, 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2E1 no tendrían una consecuencia significativa en la farmacocinética de la desvenlafaxina.

**Drogas que pueden ser afectadas por la desvenlafaxina**

**Drogas metabolizadas por el CYP2D6 (desipramina, dextrometorfano, metoprolol, atomoxetina, nebivolol):** Aunque se ha informado que la desvenlafaxina tiene un efecto inhibitorio mínimo sobre el CYP2D6, el uso concomitante, especialmente en dosis elevadas puede producir aumento de la concentración plasmática de las drogas metabolizadas por esta isoenzima.

**Drogas metabolizadas por el CYP3A4 (midazolam):** El uso concomitante de desvenlafaxina con drogas metabolizadas por la isoenzima 3A4 puede dar lugar a una menor exposición de dichas drogas.

**Drogas metabolizadas por las isoenzimas 1A2, 2A6, 2C8, 2C9 y 2C19:** Se ha informado que la desvenlafaxina no inhibe estas isoenzimas in vitro y que no afectaría la farmacocinética de las drogas metabolizadas por estas isoenzimas.

**Transportador P-glicoproteína:** Se ha informado que la desvenlafaxina es un sustrato ni inhibidor del transportador P-glicoproteína. La farmacocinética de la desvenlafaxina no sería afectada por las drogas que inhiben al transportador y la desvenlafaxina no afectaría la farmacocinética de las drogas que son sustrato del mismo.

**Terapia electroconvulsiva**

No existen datos clínicos que indiquen los riesgos o los beneficios de la asociación de la desvenlafaxina con la terapia electroconvulsiva.

## REACCIONES ADVERSAS

En Contraindicaciones y Precauciones se refieren con detalle las siguientes reacciones adversas: hipersensibilidad, efectos sobre la presión arterial, sangrado anormal, glaucoma de ángulo estrecho, hipomanía y manía, convulsiones, hiponatremia, síndrome serotoninérgico, pensamientos y conductas suicidas en adolescentes y adultos jóvenes, enfermedad pulmonar intersticial y neumonía eosinofílica.

### Reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento

Las tasas de abandono de tratamiento por reacciones adversas estuvieron relacionadas con la dosis y con la duración del tratamiento, siendo similares al placebo con la dosis de 50 mg/día (4,1% vs 3,8%, respectivamente). Con dosis de 100 mg/día, la tasa de discontinuación por reacciones adversas fue de 8,7%. Las reacciones adversas que llevaron al abandono o la disminución de la dosis con mayor frecuencia fueron: náuseas, vómitos, vértigos y cefalea.

### Reacciones adversas más comunes

Las reacciones adversas más frecuentes de desvenlafaxina (incidencia  $\geq$  5% y al menos 2 veces la frecuencia del placebo, en dosis de 50 y 100 mg) fueron: náuseas, vértigos, insomnio, hiperhidrosis, constipación, somnolencia, disminución del apetito, ansiedad y disfunción sexual masculina.

A continuación se mencionan las reacciones adversas que han sido informadas en  $\geq$  2% de los pacientes en tratamiento por trastorno depresivo mayor:

**Cardíacas:** Aumento de la presión arterial.

**De la piel y tejidos blandos:** Hiperhidrosis.

**Gastrointestinales:** Náuseas, sequedad bucal, constipación, vómitos.

**Generales:** Fatiga, escalofríos, inquietud.

**Metabólicas y nutricionales:** Disminución del apetito.

**Neurológicas:** Vértigo, somnolencia, temblor, trastorno de la atención.

**Psiquiátricas:** Insomnio, ansiedad, nerviosismo, sueños anormales.

**Renales y urinarias:** Dificultad para orinar.

**Respiratorias:** Bostezos.

**Sensoriales:** Visión borrosa, midriasis, tinnitus, disgeusia, vértigo.

**Sexuales:** Anorgasmia\*, disminución de la libido, orgasmo anormal, trastornos de la eyaculación, eyaculación retardada, falla de la eyaculación, disfunción eréctil, disfunción sexual (\* en varones y mujeres, el resto en varones).

**Vasculares:** Tuforadas.

### Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas menos frecuentes, informadas en < 2% de los pacientes con trastorno depresivo mayor fueron:

**Piel y tejido subcutáneo:** angioedema, rash, alopecia y reacción de fotosensibilidad.

**Investigaciones:** Aumento de peso, prueba de función hepática anormal

y prolactinemia aumentada.

**Neurológicas:** Convulsión, síncope, distonía.

**Psiquiátricas:** Despersonalización, bruxismo.

**Renales y urinarias:** Retención urinaria.

**Generales:** Astenia.

**Cardíacas:** Taquicardia.

**Musculoquelética y Tejido conectivo:** Rigidez musculoesquelética.

También se han informado raramente eventos isquémicos cardíacos incluyendo: isquemia cardíaca, infarto de miocardio y oclusión coronaria que requirió revascularización, en pacientes con factores múltiples de riesgo cardiovascular, pero con mayor frecuencia que con placebo.

### Cambios de laboratorio, electrocardiograma y signos vitales

**Lípidos**

Se observó en ayunas aumento del colesterol total, del colesterol LDL y de los triglicéridos, siendo algunas de estas anomalías potencialmente significativas.

Interpretándose como significativas un incremento de colesterol total  $\geq$  50 mg/dl y un valor absoluto  $\geq$  261 mg/dl; incremento del colesterol LDL  $\geq$  50 mg/dl y un valor absoluto  $\geq$  190 mg/dl; y triglicéridos en ayunas  $\geq$  327 mg/dl.

**Proteinuria**

Se ha informado proteinuria (trazas o mayor) generalmente transitoria, sin aumento del nitrógeno ureico ni de la creatinina.

**Signos vitales**

El tratamiento con desvenlafaxina a dosis de 50-400 mg/día fue asociado con hipertensión sostenida, definida como presión arterial diastólica supina emergente del tratamiento  $\geq$  90 mm Hg y  $\geq$  10 mm Hg sobre el valor basal durante 3 visitas consecutivas. Esto se observó en todas las dosis y con mayor frecuencia a dosis de 400 mg/día.

**Hipotensión ortostática**

Se observó con dosis de 50-400 mg/día hipotensión ortostática sistólica (disminución  $\geq$  30 mm Hg al incorporarse desde posición supina), más frecuentemente en pacientes  $\geq$  65 años.

**Cambios en el ECG**

No se han informado cambios significativos en el electrocardiograma (intervalos QT, QTc, PR y QRS).

### Eventos adversos posmarketing

Se ha identificado post-aprobación algún caso de síndrome de Stevens-Johnson.

### Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: [https://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos/y/o/al/Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. via email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273](https://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos/y/o/al/Departamento%20de%20Farmacovigilancia%20de%20GADOR%20S.A.%20via%20email%20a%20farmacovigilancia@gador.com%20o%20telefonicamente%20al%200800-220-2273).

### SOBREDOSIFICACIÓN

La información clínica es limitada. Sin embargo desvenlafaxina es el principal metabolito de venlafaxina, por lo cual se detallará la experiencia con esta última droga. La sobredosis con venlafaxina ocurre predominantemente con alcohol y/u otras drogas. Los síntomas de la sobredosis informada con venlafaxina, fueron: taquicardia, cambios en el nivel de conciencia (desde somnolencia a coma), midriasis, convulsiones, vómitos, cambios en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del QRS, taquicardia sinusal y ventricular), bradicardia, hipotensión, rabdomiólisis, vértigo, necrosis hepática, síndrome serotoninérgico y muerte.

**Tratamiento**

Considerar la posibilidad de que se hayan ingerido varias drogas. El tratamiento consiste en las medidas generales indicadas en la sobredosis de antidepressivos ISRS/IRSN. Asegurar la vía respiratoria, la oxigenación y la ventilación. Monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales. Medidas generales sintomáticas y de soporte. En forma temprana y si fuera necesario, evacuación gástrica con sonda nasogástrica y protección adecuada de la vía respiratoria. Se puede administrar carbón activado. No se recomienda la inducción del vómito. La diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la transfusión de intercambio no resultan beneficiosas. No se han descrito antidotos específicos.

*\*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

## HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ:

(011) 4962-6666/2247.

## HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS:

(011) 4654-6648/4658-7777.

*Optativamente otros centros de Intoxicaciones\*.*

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C.

## PRESENTACIONES

DESFLAFAX® 50: envases conteniendo 30 comprimidos de acción prolongada.

DESFLAFAX® 100: envases conteniendo 30 comprimidos de acción prolongada.

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

# Información para el paciente

## Composición

Cada comprimido de acción prolongada de DESFLAFAX® 50 contiene: Desvenlafaxina 50 mg (como succinato monohidrato 75,83 mg).

Excipientes: Silica coloidal anhidra 1,050 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 157,500 mg; Povidona K 90 12,25 mg; Celulosa microcristalina 89,104 mg; Óxido de hierro rojo 30 0,273 mg; Talco 7,000 mg; Estearato de magnesio vegetal 7,000 mg; Opadry YS-1-7003 Blanco\* 4,770 mg; Opaglos GS 2 0700\*\* 0,188 mg; Óxido de hierro amarillo 10 0,028 mg.

\* Compuesto por: Dióxido de Titanio 1,490 mg; Polietilenglicol 400 0,382 mg; Polisorbato 80 0,048 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 3cP 1,425 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 6cP 1,425 mg.

\*\* Compuesto por: Cera Blanca 0,011 mg; Cera Carnauba 0,011 mg; Goma laca 0,049 mg; Etanol 0,117 mg.

Cada comprimido de acción prolongada de DESFLAFAX® 100 contiene: Desvenlafaxina 100 mg (como succinato monohidrato 151,67 mg).

Silica coloidal anhidra 1,050 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 157,500 mg; Povidona K 90 16,1 mg; Celulosa microcristalina 6,876 mg; Óxido de hierro rojo 30 3,441 mg; Talco 7,000 mg; Estearato de magnesio vegetal 7,000 mg; Opadry YS-1-7003 blanco\* 4,170 mg; Opaglos GS 2 0700\*\* 0,189 mg.

\* Compuesto por: Dióxido de titanio 1,304 mg; Polietilenglicol 400 0,334 mg; Polisorbato 80 0,043 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 3cp 1,245 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 6cp 1,245 mg.

\*\* Compuesto por: Cera blanca 0,0097 mg; Cera carnauba 0,0097 mg; Goma laca 0,049 mg; Etanol 0,121 mg.

La siguiente información tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este medicamento. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico. Si usted posee alguna pregunta sobre DESFLAFAX®, consulte con su médico.

## Qué es DESFLAFAX®?

DESFLAFAX® contiene desvenlafaxina, que es un antidepresivo perteneciente a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (IRSN). Este grupo de medicamentos se utiliza para tratar la depresión.

## Antes de usar DESFLAFAX®

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

- Usted o alguien de su familia tiene antecedentes o ha tenido manía (estado de sobreexcitación, sensación de euforia o irritabilidad importante) o trastorno bipolar (cambios extremos del estado de ánimo, p. ej., paso de depresión a euforia o de euforia a depresión).
- Tiene antecedentes de comportamiento agresivo.
- Tiene antecedentes de pensamientos suicidas.
- Tiene glaucoma (aumento de la presión ocular).
- Tiene antecedentes de hipertensión (presión arterial alta).
- Tiene antecedentes de problemas cardíacos o infarto.

- Tiene antecedentes de convulsiones (movimientos bruscos e involuntarios del cuerpo).
- Tiene tendencia a sangrar fácilmente (antecedentes de trastornos hemorrágicos), o si está usando otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragia.
- Tiene antecedentes de problemas de riñón.
- Tiene antecedentes de problemas de hígado.
- Tiene antecedentes de niveles bajos de sodio en la sangre (hiponatremia).
- Tiene antecedentes de colesterol elevado, o si sus niveles de colesterol están aumentando.
- Si está embarazada o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.
- Si está amamantando a su bebé (dando el pecho a su bebé).

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

Es importante que informe a su médico especialmente si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos usados para tratar la migraña, como los triptanos
- Medicamentos usados para tratar alteraciones del humor, ansiedad y trastornos del pensamiento o psíquicos, incluyendo antidepresivos tricíclicos, litio, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina o antagonistas dopaminérgicos como la metoclopramida.
- Medicamentos usados para disminuir de peso, como la sibutramina
- Medicamentos usados para tratar el dolor, como el tramadol.
- Remedio natural a base de hierbas para tratar la depresión, como la hierba de San Juan.
- Antibióticos usados para tratar infecciones, como linezolid y azul de metileno intravenoso.
- Medicamentos para tratar infecciones producidas por hongos, como el ketoconazol.
- Productos que contengan triptófano usados para tratar problemas tales como sueño y depresión

Además, si está siendo tratado por otros profesionales sanitarios, infórmeles que está tomando DESFLAFAX®.

## Quiénes no deben tomar DESFLAFAX®

### No tome DESFLAFAX®:

- Si es alérgico a desvenlafaxina, a venlafaxina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si también está tomando o ha tomado durante los últimos 14 días, algún medicamento conocido como inhibidor de la monoaminooxidasa (MAO) utilizado para tratar la depresión, infecciones o la enfermedad de Parkinson. Tomar un MAO junto con otros medicamentos como DESFLAFAX®, puede producir efectos adversos graves o incluso potencialmente mortales. Además, debe esperar al menos 7 días una vez que deje de tomar DESFLAFAX® antes de tomar cualquier MAO.
- Si está tomando un antibiótico que se llama Linezolid o está recibiendo azul de metileno por vía intravenosa.

- Si tiene menos de 18 años.
- Si está dándole el pecho a su bebé.

### Uso apropiado del medicamento

Siga exactamente las instrucciones de administración de DESLAFAX® indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

- La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día. Su médico puede aumentarle la dosis hasta 100 mg una vez al día o incluso hasta un máximo de 200 mg una vez al día en caso necesario.
- Si tiene problemas renales, o antecedentes de problemas renales, consulte a su médico dado que puede que deba tomar una dosis diferente de DESLAFAX®.
- DESLAFAX® debe tomarse por vía oral, una vez al día y aproximadamente a la misma hora cada día. Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido, sin dividirlos, machacarlos, masticarlos ni disolverlos.
- Los comprimidos se deben tragar con un poco de agua, y pueden tomarse con o sin alimentos.
- Debe evitar tomar alcohol mientras está usando DESLAFAX®.

### Interrupción del tratamiento con DESLAFAX®:

No deje de tomar DESLAFAX®, ni cambie la dosis, sin que se lo haya indicado su médico, aunque se encuentre mejor. Su médico preferirá reducir gradualmente la dosis de DESLAFAX® para evitar que se produzcan efectos adversos. Se sabe que los pacientes experimentan efectos adversos cuando dejan de tomar DESLAFAX® bruscamente. Algunos de estos efectos adversos son: mareos, náuseas, dolor de cabeza, fatiga, irritabilidad, diarrea, ansiedad, pesadillas y sudoración excesiva. Por lo tanto, la dosis debe reducirse lentamente siempre que sea posible, y bajo supervisión médica, en caso de que usted y su médico decidan interrumpir el tratamiento con DESLAFAX®. Si experimenta cualquiera de estos u otros síntomas que le resulten molestos, consulte a su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

### Si olvidó tomar alguna dosis de DESLAFAX®:

Si no ha tomado una dosis, tómela en cuanto lo recuerde. Sin embargo, si ya es la hora de su siguiente dosis, no tome la dosis perdida y tome únicamente una dosis, como habitualmente. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte con su médico en caso de que tenga dudas sobre el uso de este producto.

### Si toma más DESLAFAX® del que debiera:

Si usted toma más cantidad de DESLAFAX® que la indicada por su médico, póngase en contacto con él o con los Centros de Toxicología:

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ:**

(011)4962-6666/2247.

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS:**

(011)4654-6648/4658-7777.

### Cambio de otro antidepresivo a DESLAFAX®:

Cuando se cambia el tratamiento de otro antidepresivo a desvenlafaxina pueden aparecer síntomas de retirada del antidepresivo inicial. Su médico puede reducirle gradualmente la dosis de su medicación antidepresiva inicial para ayudar a disminuir estos síntomas.

### Efectos indeseables

Al igual que todos los medicamentos, DESLAFAX® puede producir efectos indeseables o adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos indeseables más frecuentes de desvenlafaxina son: náuseas, mareos, insomnio (problemas para dormir o despertarse durante la noche), sudoración excesiva, constipación, somnolencia (sensación de sueño), disminución del apetito, ansiedad y disfunción sexual masculina (falta de deseo, problemas con la eyaculación, y la incapacidad de experimentar una erección con regularidad durante el acto sexual). Estos no son todos los efectos indeseables que pueden ocurrir con DESLAFAX®, consulte a su médico para tener más información. Llame a su médico inmediatamente, si presenta alguno de los efectos indeseables o adversos anteriormente mencionados, o cualquier otro efecto indeseable que le preocupe mientras está tomando DESLAFAX®.

### Recordatorio

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

### Precauciones a tomar durante el tiempo que se utiliza DESLAFAX®.

#### Conducción y uso de máquinas

DESLAFAX® puede causar mareos, somnolencia y visión borrosa. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que sepa cómo le afecta este medicamento.

### Modo de conservación

- Mantener este medicamento fuera de la vista y el alcance de los niños.
- Mantener este medicamento en lugar seco y a temperatura inferior a los 30°C.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

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

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

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

## Para mayor información sobre nuestros productos

Visítá nuestros sitio: [www.gador.com/productos](http://www.gador.com/productos)

O envíanos tu consulta a: [info@gador.com](mailto:info@gador.com)

**Gador S.A.** Darwin 429- C1414CUI-C.A.B.A. Tel: 4858-9000

C.A.B.A, Argentina. D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

E.M.A.M.S. Certificado N° 56.144. Fecha de última revisión: 08/2014

G001278 02-03

