

DESVENLAFAXINA (COMO SUCCINATO MONOHIDRATO) 50 mg;
DESVENLAFAXINA (COMO SUCCINATO MONOHIDRATO) 100 mg
PROSPECTO

Comprimidos de
liberación prolongada

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULAS

VELDEX 50

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Desvenlafaxina (como succinato monohidrato) 50,000 mg. Excipientes: lactosa 64,100 mg, povidona K-30 61,043 mg, hidroxipropilmetilcelulosa K4 136,000 mg, estearato de magnesio 3,400 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E-15 2,282 mg, polietilenglicol 6000 1,046 mg, bióxido de titanio 1,892 mg, talco 1,816 mg, óxido hierro amarillo 0,051 mg, óxido hierro rojo 0,032 mg.

VELDEX 100

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Desvenlafaxina (como succinato monohidrato) 100,000 mg. Excipientes: lactosa 128,366 mg, povidona K-30 121,921 mg, hidroxipropilmetilcelulosa K4 272,000 mg, estearato de magnesio 6,800 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E-15 4,565 mg, polietilenglicol 6000 2,092 mg, bióxido de titanio 3,785 mg, talco 3,633 mg, óxido de hierro amarillo 0,101 mg, óxido de hierro rojo 0,063 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo. Código ATC: N06AX23.

INDICACIONES

VELDEX está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (según DSM IV). VELDEX no está indicado en pacientes pediátricos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Los estudios preclínicos han demostrado que la desvenlafaxina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Se cree que la acción clínica de la desvenlafaxina se relaciona con la mayor actividad de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC).

FARMACODINAMIA

La desvenlafaxina no posee significativa afinidad in vitro por los receptores muscarínicos-colinérgicos, H1-histamínicos o α 1-adrenérgicos. Desvenlafaxina no presenta actividad inhibitoria de la monoaminoxidasa (MAO).

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de dosis únicas de desvenlafaxina es lineal y proporcional a la dosis en un rango posológico de 100 a 600 mg/día. La vida media promedio de eliminación, $t_{1/2}$, es de alrededor de 11 horas. Con dosificaciones de una sola toma diaria, las concentraciones plasmáticas en estado estable se alcanzan en 4-5 días. En estado estable, la acumulación de dosis múltiples de desvenlafaxina es lineal y predecible del perfil farmacocinético de dosis únicas.

La farmacocinética de la desvenlafaxina ha sido ampliamente evaluada en mujeres y hombres, con diferencias mínimas en función del sexo.

Absorción y distribución:

El succinato de desvenlafaxina se absorbe bien, con una biodisponibilidad absoluta oral del 80%. El tiempo medio hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}) es de alrededor de 7,5 horas después de la administración oral. El AUC y la C_{max} de 6,747 ng.h/mL y de 376 ng/mL, respectivamente, son previsibles después de una dosis única de 100 mg.

Efectos de las comidas:

Un estudio que involucró la administración de desvenlafaxina a sujetos sanos en condiciones de ayuno y con las comidas (una comida con alto contenido de grasas) indicó que la C_{max} aumentó alrededor del 16% cuando se administró con las comidas, mientras que el AUC fue similar. Esta diferencia no es clínicamente significativa, por lo tanto, la desvenlafaxina puede administrarse independientemente de las comidas.

La unión de la desvenlafaxina a las proteínas plasmáticas es baja (30%) e independiente de la concentración de la droga. El volumen de distribución de la desvenlafaxina en estado estable después de la administración endovenosa es de 3,4 litros/kg, que indica distribución en los compartimientos no vasculares.

Metabolismo y eliminación

Aproximadamente el 45% de la desvenlafaxina se excreta inalterada en la orina. La desvenlafaxina es principalmente metabolizada por conjugación (mediada por las isoformas UGT, tales como UGT1A1, UGT1A3, UGT2B4, UGT2B15 y UGT2B17) y en menor grado a través del metabolismo oxidativo. Aproximadamente el 19% de la dosis administrada se excreta como metabolito glucurónido y < 5% como metabolito oxidativo (N,O-didesmetilvenlafaxina) en la orina. La CYP3A4 es la isoenzima predominante del citocromo P-450 que media el metabolismo oxidativo (N-desmetilación) de la desvenlafaxina.

Población geriátrica

En un estudio en el que se administraron dosis de hasta 300 mg a sujetos sanos, se observó una disminución en el clearance de la desvenlafaxina en función de la edad, con un aumento del 32% en la C_{max} y del 55% en el AUC en los sujetos mayores de 75 años, en comparación con los sujetos entre 18 y 45 años. No se requieren ajustes en la dosis basados exclusivamente en la edad; sin embargo, deberá considerarse la posibilidad de un clearance renal reducido de desvenlafaxina al determinar la dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la desvenlafaxina en pacientes menores de 18 años.

Pacientes con disfunción renal

La vida media promedio de eliminación ($t_{1/2}$) de desvenlafaxina se prolonga de 11,1 horas en los sujetos sanos a 13,5 h, 15,5 h, 17,6 h y 22,8 horas en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, severa y terminal, respectivamente. Menos del 5% de la droga se elimina del organismo durante una sesión estándar de hemodiálisis de 4 horas. Por lo tanto, no deberán administrarse dosis complementarias a los pacientes después de la diálisis. En pacientes con deterioro significativo de la función renal, se recomiendan ajustes en la dosis.

Pacientes con disfunción hepática

El AUC promedio de desvenlafaxina aumenta aproximadamente un 31 a 35% en pacientes con compromiso hepático moderado y severo, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Los valores del AUC promedio fueron similares en los sujetos con compromiso hepático leve y los sujetos sanos (< 5% de diferencia).

La t_{max} varió aproximadamente 10 horas en los sujetos sanos y sujetos con compromiso hepático leve a 13 y 14 horas en pacientes con compromiso hepático moderado y severo, respectivamente.

Estudio de QTc

En un estudio de QTc en mujeres sanas con criterios prospectivamente determinados, la desvenlafaxina no causó prolongación de QT. Además, no se observaron efectos sobre el intervalo QRS.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de desvenlafaxina es de 50 mg en una sola toma diaria, cerca o alejado de las comidas. Las dosis de 50-400 mg/día empleadas en estudios clínicos demostraron ser eficaces, si bien no se observó un mayor beneficio con dosis superiores a 50 mg/día. Si de acuerdo con el criterio clínico estuvieran indicados aumentos en la dosis para determinados pacientes, los mismos deberán realizarse en forma gradual y a intervalos no menores de 7 días. La dosis máxima no deberá exceder los 200 mg/día. Desvenlafaxina debe tomarse con un sorbo de agua; los comprimidos no deben partirse, triturarse, masticarse ni disolverse.

Empleo en pacientes con disfunción renal

La dosis inicial recomendada en pacientes con disfunción renal severa ($\text{CrCl } 24 \text{ h} < 30 \text{ mL/min}$) o enfermedad renal terminal es de 50 mg día por medio. Debido a la variabilidad individual en el clearance de estos pacientes, es conveniente la individualización de la posología. No deberán administrarse dosis suplementarias a los pacientes después de la diálisis.

Empleo en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

Efectos en ancianos

No se requieren ajustes posológicos basados exclusivamente en la edad; sin embargo, deberá considerarse la posibilidad de un clearance renal reducido de desvenlafaxina al determinar la dosis.

Cambio de tratamiento de otros antidepresivos a desvenlafaxina

Se han notificado síntomas de retirada cuando se cambia el tratamiento desde otros antidepresivos, incluyendo venlafaxina, a desvenlafaxina. Para minimizar los síntomas de retirada puede ser necesario disminuir gradualmente el antidepresivo inicial.

Uso de desvenlafaxina con IMAOs reversibles como linezolid o azul de metileno

No inicie el tratamiento con desvenlafaxina en pacientes que estén en tratamiento con un IMAO reversible como linezolid o a los que se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que aumenta el riesgo de sufrir síndrome serotoninérgico. En pacientes que requieran un tratamiento más urgente por un trastorno psiquiátrico, se deberá considerar la intervención no farmacológica, incluyendo la hospitalización. En algunos casos, hay pacientes en tratamiento con desvenlafaxina que pueden requerir tratamiento urgente con linezolid o azul de metileno intravenoso. Si no hay tratamientos alternativos aceptables y se valora que los beneficios potenciales de linezolid o del tratamiento intravenoso con azul de metileno superan los riesgos del síndrome serotoninérgico en un paciente determinado, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con desvenlafaxina y se podrá administrar linezolid o azul de metileno intravenoso. Se deberá controlar al paciente por si aparecieran síntomas del síndrome serotoninérgico durante dos semanas o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolid o de azul de metileno intravenoso, lo que ocurra antes. El tratamiento con desvenlafaxina puede reanudarse 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno intravenoso.

Discontinuación de VELDEX

Se han registrado síntomas asociados con la supresión de desvenlafaxina, otros IRSN o ISRS. Se deberá controlar a los pacientes para detectar estos síntomas al suspender el tratamiento. Se recomienda una

reducción gradual de la dosis en lugar del corte abrupto, cuando sea posible. Si se produjeran síntomas intolerables luego de la disminución de la dosis o la suspensión del tratamiento, se considerará la reanudación de la dosis anteriormente recetada. Luego el médico podrá continuar reduciendo la dosis, pero a un ritmo más gradual.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, clorhidrato de venlafaxina o alguno de los excipientes de la formulación.

Inhibidores de la monoaminoxidasa

Desvenlafaxina no debe emplearse concomitantemente en pacientes que tomen inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o en pacientes que hayan recibido un

IMAO dentro de los 14 días anteriores debido al riesgo de interacciones serias, a veces mortales, con el tratamiento con IRSS o ISRS o con otros agentes serotoninérgicos. Estas reacciones han sido asociadas con síntomas que incluyen temblor, mioclonía, diaforesis, náuseas, vómitos, rubores, mareos, hipertermia con características similares al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones, rigidez, inestabilidad autónoma con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y alteraciones del estado mental desde un estado de agitación extrema hasta el delirio y coma. De acuerdo con la vida media de la desvenlafaxina, deben transcurrir 7 días desde la suspensión de desvenlafaxina antes de comenzar el tratamiento con un IMAO.

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 aparición 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.

Exacerbación clínica de los síntomas depresivos, cambios inusuales de conducta y suicidalidad

Los pacientes con síndrome depresivo mayor, tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la emergencia de ideación y conducta suicida (suicidalidad) o cambios inusuales del carácter, estén o no tomando medicación antidepresiva, y este riesgo puede persistir hasta que ocurra una significativa remisión.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos por se son el más fuerte predictor de suicidio. Existe una preocupación desde hace tiempo que los antidepresivos puedan tener un rol en inducir empeoramiento de la depresión y emergencia de suicidalidad en ciertos pacientes durante las fases tempranas del tratamiento. Es desconocido si este riesgo se extiende con el uso prolongado (más allá de varios meses). A pesar de ello existe evidencia sustancial proveniente de los estudios controlados con placebo en adultos con depresión que el uso de antidepresivos puede retardar la recurrencia de depresión.

Todos los pacientes que están tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser monitoreados de manera apropiada y observar estrechamente por agravamiento clínico, suicidalidad, y cambios inusuales de conducta, especialmente durante los pocos meses iniciales de un curso de terapia con drogas, o en tiempos de cambios de dosis ya sean incrementos o disminuciones

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) se han reportado los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio,

irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos 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 pueden ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos por síndrome depresivo mayor u otras indicaciones psiquiátricas o no psiquiátricas deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas depresivos 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.

El succinato de desvenlafaxina es un IRSN, una clase de medicamento que puede emplearse para tratar la depresión. Deberá mantenerse bajo control adecuado y estrecha observación a todos los pacientes tratados con desvenlafaxina para detectar exacerbación clínica y suicidalidad. Deberá advertirse a los pacientes, sus familiares y cuidadores que estén alertas ante la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales de comportamiento, empeoramiento de la depresión e ideación suicida, especialmente al iniciarse el tratamiento o durante cambios en las dosis o régimen posológico. Deberá considerarse el riesgo de intentos de suicidio, en especial en pacientes deprimidos e iniciarse el tratamiento con la dosis más baja posible, acorde con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos por sí mismos son fuertes factores predisponentes de suicidio. Los análisis combinados de los estudios controlados con placebo de corta duración con antidepresivos (ISRS y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidalidad en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios de corta duración no mostraron un aumento en el riesgo de suicidalidad con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años; se observó una reducción del riesgo de suicidalidad con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años o mayores.

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, placebos 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 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.

Exámenes de pacientes para detectar trastorno bipolar

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. En términos generales, aunque no se ha establecido en estudios controlados, se considera que el tratamiento de tal episodio con sólo un antidepresivo puede aumentar la posibilidad de precipitar un episodio maníaco/mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, debe examinarse adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos para determinar si están en situación de riesgo de trastorno bipolar; tal examen debe incluir una historia psiquiátrica detallada con antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Se debe tener en cuenta que desvenlafaxina no está aprobada para el tratamiento de la depresión bipolar.

Manía/hipomanía

Durante los estudios de fase 2 y fase 3 en Trastorno Depresivo Mayor (TDM), se registró manía en aproximadamente el 0,1% de los pacientes tratados con desvenlafaxina. También se ha informado de

activación de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor tratados con otros antidepresivos comercializados. Al igual que con otros antidepresivos, desvenlafaxina deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de manía o hipomanía.

Síndrome serotoninico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos es posible la aparición del síndrome serotoninico, cuadro potencialmente mortal, con el tratamiento con desvenlafaxina, sobre todo con la administración concomitante de otros agentes serotoninérgicos (tales como ISRS, IRSN y triptanos) y con otros medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (tales como los IMAO). Los síntomas del síndrome serotoninico pueden incluir cambios en el estado mental (por ej.: agitación, alucinaciones y coma), disautonomía (por ej.: taquicardia, presión lábil e hipertermia), anormalidades neuromusculares (por ej.: hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ej.: náuseas, vómitos y diarrea). El empleo concomitante de desvenlafaxina y un IMAO está contraindicado.

Si el tratamiento concomitante de desvenlafaxina con un ISRS, otro IRSN o un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (triptano) estuviera clínicamente justificado, se recomienda una estrecha observación del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y aumentos de la dosis.

No se recomienda el empleo concomitante de desvenlafaxina con precursores de la serotonina (tales como suplementos triptófanos).

Glaucoma de ángulo estrecho

Se han registrado casos de midriasis asociados con la desvenlafaxina; por lo tanto, deberá controlarse a los pacientes con presión intraocular elevada o con riesgo de presentar glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado).

Disfunción sexual persistente

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina / inhibidores de la recaptación de serotonina-epinefrina pueden ocasionar síntomas de disfunción sexual. Existen reportes de disfunción sexual duradera cuando los síntomas han continuado luego de discontinuar estos medicamentos.

Incremento de hemorragia postparto

Los ISRS / IRSN pueden incrementar el riesgo de hemorragia postparto.

PRECAUCIONES

Coadministración de fármacos que contienen venlafaxina y/o desvenlafaxina

Los productos que contienen succinato de desvenlafaxina no deben utilizarse concomitantemente con productos que contengan clorhidrato de venlafaxina o con productos que contengan succinato de desvenlafaxina.

Efectos sobre la presión arterial

Se observó elevación de la presión arterial en algunos pacientes tratados en estudios clínicos, especialmente con las dosis más altas. Deberá controlarse la hipertensión existente antes del tratamiento con desvenlafaxina. Se recomienda monitoreo periódico de la presión arterial en pacientes que reciban desvenlafaxina. Se han comunicado casos de hipertensión arterial con desvenlafaxina que requirieron tratamiento inmediato. Se recomienda precaución en pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse comprometidas por elevación de la presión arterial.

Hipertensión sostenida

Los incrementos sostenidos de la presión arterial podrían tener consecuencias adversas. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento en pacientes que presenten

hipertensión arterial mientras reciben desvenlafaxina. En los estudios controlados, el tratamiento con desvenlafaxina estuvo asociado con hipertensión sostenida, definida como presión arterial diastólica en posición supina (TADS) emergente del tratamiento ≥ 90 mm Hg y ≥ 10 mm Hg por encima del valor basal durante tres visitas consecutivas durante el curso del tratamiento, con todas las dosis de 50 mg/día a 400 mg/día (ver Tabla).

Proporción de pacientes con elevación sostenida de la presión diastólica supina	
Grupo de tratamiento	Proporción de pacientes con hipertensión sostenida
Placebo	0,5%
Desvenlafaxina 50 mg/día	1,3%
Desvenlafaxina 100 mg/día	0,7%
Desvenlafaxina 200 mg/día	1,1%
Desvenlafaxina 400 mg/día	2,3%

Enfermedad cardiovascular/cerebrovascular

Se recomienda precaución cuando se administra desvenlafaxina a pacientes con trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o del metabolismo de los lípidos. En estudios clínicos con desvenlafaxina se observó elevación de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. No se ha evaluado sistemáticamente el tratamiento con desvenlafaxina en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio, cardiopatía inestable, hipertensión no controlada o enfermedad cerebrovascular. Los pacientes con estos diagnósticos, excepto enfermedad cerebrovascular, fueron excluidos de los estudios clínicos.

Lípidos séricos

Se observaron aumentos dosis dependientes del colesterol sérico total en ayunas, colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) y triglicéridos en los estudios clínicos. Durante el tratamiento con desvenlafaxina deberán realizarse determinaciones de los lípidos séricos.

Convulsiones

Se han registrado casos de convulsiones en los estudios clínicos precomercialización con desvenlafaxina. No se ha evaluado sistemáticamente el tratamiento con desvenlafaxina en pacientes con trastornos convulsivos. Los pacientes con antecedentes de convulsiones fueron excluidos de los estudios clínicos precomercialización. La desvenlafaxina debe recetarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos.

Efectos de la suspensión de desvenlafaxina

Durante la comercialización de IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina) e ISRS (inhibidores de la recaptación de serotonina), se presentaron informes espontáneos de eventos adversos manifestados al suspender la administración de estas drogas, particularmente en forma abrupta, tales como: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, trastornos sensoriales (por ej.: parestesias tales como sensaciones de descarga eléctrica), ansiedad, confusión, cefalea, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. Aunque estos eventos son generalmente autolimitantes, algunos se informaron como síntomas serios de suspensión del tratamiento.

Se deberá controlar a los pacientes al suspender el tratamiento con desvenlafaxina. Siempre que sea posible, se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una suspensión abrupta. Si se produjeran síntomas intolerables después de disminuir la dosis o suspender el tratamiento, se considerará la reanudación de la dosis anterior.

Disfunción sexual duradera

Existen reportes de disfunción sexual duradera cuando los síntomas han continuado luego de discontinuar estos medicamentos.

Fertilidad, embarazo y Lactancia

Datos observacionales indican un incremento del riesgo (menos que el doble) de hemorragia postparto luego de la exposición a IRSR / IRSN dentro del mes previo al nacimiento.

Sangrado anormal

Los inhibidores de la recaptación de serotonina pueden producir anomalías de la agregación plaquetaria. Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, la desvenlafaxina deberá administrarse con precaución en pacientes con predisposición al sangrado, incluidos pacientes tratados con anticoagulantes e inhibidores de plaquetas.

Hiponatremia

Se han referido casos de hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética con IRSN e IRSR, generalmente en pacientes con depleción de volumen o deshidratación, ancianos y en pacientes que toman diuréticos.

Información para el Paciente

El médico que receta el medicamento u otros profesionales de la salud deben informar a los pacientes, sus familiares y las personas a cargo del cuidado del paciente sobre los riesgos y beneficios asociados con el tratamiento con desvenlafaxina y asesorarlo sobre el empleo correcto del medicamento.

Se deberá advertir a los pacientes de los siguientes problemas informándoles que notifiquen a su médico en caso de producirse durante el tratamiento con desvenlafaxina.

Exacerbación clínica y riesgo de suicidio

Se recomienda a los pacientes, sus familiares y prestadores de cuidados que estén atentos ante la presencia de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (intranquilidad psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales de comportamiento, agravación de la depresión e ideación suicida, especialmente al inicio del tratamiento antidepresivo y cuando se aumenta o reduce la dosis. Se recomendará a los familiares y cuidadores del paciente que vigilen a diario la aparición de tales síntomas, dado que los cambios pueden ser abruptos. Dichos síntomas deberán ser notificados al médico o profesional de la salud del paciente, especialmente si son graves, de comienzo abrupto o no formaban parte de los síntomas que presentaba el paciente. Síntomas como los mencionados pueden estar asociados con un mayor riesgo de ideas y conductas suicidas e indican la necesidad de un monitoreo muy estricto y posibles cambios en la medicación.

Interacciones medicamentosas

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Se han registrado reacciones adversas, algunas de ellas serias, en pacientes a los que se les suspendió el tratamiento con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) e inmediatamente comenzaron el tratamiento con antidepresivos similares a la desvenlafaxina (IRSN o IRSR), o en pacientes que tras la suspensión reciente del IRSN o IRSR comenzaron el tratamiento con un IMAO.

Agentes activos sobre el sistema nervioso central (SNC)

No se ha evaluado en forma sistemática el riesgo de emplear desvenlafaxina en combinación con otras drogas que actúan sobre el SNC. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se administre desvenlafaxina en combinación con otros agentes activos sobre el SNC.

Síndrome serotoninico

Basados en el mecanismo de acción de desvenlafaxina y el potencial del síndrome serotoninico, se recomienda precaución cuando se coadministre desvenlafaxina con otros fármacos que pudieran afectar los sistemas neurotransmisores serotoninicos (tales como ISRS, IRSN y triptanos).

Medicamentos que interfieren con la hemostasia (tales como AINEs, aspirina, warfarina)

La liberación de serotonina por las plaquetas desempeña un importante papel en la hemostasia. Los estudios epidemiológicos de diseño de cohortes han demostrado una relación entre el empleo de psicotrópicos que interfieren en la recaptación de serotonina y la incidencia de hemorragia gastrointestinal superior. Estos estudios también han demostrado que el empleo concomitante de un AINE o aspirina puede aumentar el riesgo de hemorragia. Se ha informado de alteración de los efectos anticoagulantes y aumento de hemorragia con la administración concomitante de ISRS e IRSN y warfarina. Los pacientes tratados con warfarina deben ser cuidadosamente controlados cuando se inicie o suspenda el tratamiento con desvenlafaxina.

Etanol

Un estudio clínico ha demostrado que la desvenlafaxina no incrementa los trastornos psicomotores inducidos por el etanol. Sin embargo, al igual que con todas las drogas que actúan sobre el SNC, se deberá advertir a los pacientes que eviten el consumo de alcohol durante el tratamiento con desvenlafaxina.

Potencial de alteración de la desvenlafaxina por otros fármacos

- **Inhibidores de CYP3A4 (ketoconazol)**

La CYP3A4 interviene mínimamente en la eliminación de desvenlafaxina. En un estudio clínico, el ketoconazol (200 mg dos veces al día) aumentó el área bajo la curva de concentración vs tiempo (AUC) de la desvenlafaxina (dosis única de 400 mg) en aproximadamente un 43%, una débil interacción y la C_{max} en alrededor del 8%. La administración concomitante de desvenlafaxina con potentes inhibidores de CYP3A4 puede producir una mayor exposición a la desvenlafaxina.

- **Inhibidores de otras enzimas CYP**

De acuerdo con datos in vitro, no es probable que las drogas que inhiben a las isoenzimas 1A1, 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2E1 de CYP tengan un efecto significativo sobre el perfil farmacocinético de la desvenlafaxina.

Potencial de alteración de otros fármacos por la desvenlafaxina

- **Drogas metabolizadas por CYP2D6 (desipramina)**

Los estudios in vitro demostraron un efecto inhibitorio mínimo de la desvenlafaxina sobre CYP2D6. Los estudios clínicos han demostrado que la desvenlafaxina no tiene efectos clínicamente significativos sobre el metabolismo de CYP2D6 en dosis de 100 mg diarios. Cuando se administró succinato de desvenlafaxina en una dosis de 100 mg diarios junto con una dosis única de 50 mg de desipramina, un sustrato de CYP2D6, la C_{max} y el AUC de la desipramina aumentaron aproximadamente un 25% y 17%, respectivamente. Cuando se administraron 400 mg (8 veces la dosis recomendada de 50 mg), la C_{max} y el AUC de la desipramina aumentaron aproximadamente un 50% y 90%, respectivamente. La administración concomitante de desvenlafaxina con una droga metabolizada por CYP2D6 puede derivar en concentraciones más elevadas de dicha droga.

- **Drogas metabolizadas por CYP3A4 (midazolam)**

In vitro la desvenlafaxina no inhibe a la isoenzima CYP3A4. En un estudio clínico se coadministró desvenlafaxina 400 mg diarios (8 veces la dosis recomendada de 50 mg) con una dosis única de 4 mg de midazolam (un sustrato de CYP3A4). El AUC y la C_{max} de midazolam se redujeron en aproximadamente un 31% y 16% respectivamente. La administración concomitante de

desvenlafaxina con una droga metabolizada por CYP3A4 puede derivar en exposiciones más bajas a dicha droga.

- **Drogas metabolizadas por CYP1A2, 2A6, 2C9 y 2C19**

In vitro, la desvenlafaxina no inhibe a las isoenzimas de CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 y 2C19, y no es probable que altere la farmacocinética de las drogas metabolizadas por las isoenzimas de CYP.

Transportador de la P-gluco proteína

In vitro, la desvenlafaxina no es un sustrato o un inhibidor del transportador de la P-gluco proteína. No es probable que la farmacocinética de desvenlafaxina se vea alterada por drogas que inhiben al transportador P-gluco proteína, ni que la desvenlafaxina altere la farmacocinética de drogas que son sustratos del transportador de la P-gluco proteína.

Terapia electroconvulsiva

No hay datos clínicos que establezcan los riesgos y/o beneficios de la terapia electroconvulsiva combinada con el tratamiento con desvenlafaxina para el trastorno depresivo mayor.

Efectos sobre las actividades que requieren concentración y precisión

Interferencia con la función cognitiva y motora

Los resultados de un estudio clínico que evaluó los efectos de la desvenlafaxina sobre la conducta en voluntarios sanos no revelaron alteraciones clínicamente significativas de la función psicomotora, cognitiva ni de la conducta compleja. Sin embargo, debido a que los psicofármacos pueden alterar el juicio, el pensamiento o la capacidad motora, deberá advertirse a los pacientes respecto del riesgo de operar maquinaria peligrosa o conducir automóviles hasta estar razonablemente seguros de que el tratamiento con desvenlafaxina no afecta su capacidad para realizar estas actividades.

Abuso y dependencia

Dependencia física y psicológica

Si bien la desvenlafaxina no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios preclínicos o clínicos por su potencial de abuso, no se observaron indicios de conducta de búsqueda de la droga en los estudios clínicos.

Embarazo y Lactancia: Se debe informar a las pacientes de notificar al médico en caso de quedar embarazadas o si tienen la intención de hacerlo durante el tratamiento con VELDEX.

Efectos teratogénicos

Cuando se administra succinato de desvenlafaxina a ratas y conejas embarazadas durante el período de la organogénesis, no hubo evidencia de teratogenicidad en ratas en ninguna dosis evaluada hasta 10 veces la dosis humana de 100 mg/día (sobre una base de mg/m²) en ratas y hasta 15 veces la dosis humana de 100 mg/día (sobre una base de mg/ m²) en conejas. A pesar de ello, el peso fetal disminuyó en ratas, con un no-efecto hasta dosis de 10 veces la dosis humana de 100 mg/día (sobre una base de mg/ m²).

Cuando el succinato de desvenlafaxina se administró oralmente a ratas embarazadas durante toda la gestación y lactación, hubo una disminución en el peso de las crías y un incremento en su mortalidad durante los primeros 4 días de lactación. La causa de la muerte fue desconocida. La dosis no-efecto para la mortalidad de las crías de ratas fue 10 veces la dosis humana de 100 mg/día (sobre una base de mg/ m²). Después del destete el crecimiento y la performance reproductiva de la progenie no fue afectada por el tratamiento materno con desvenlafaxina hasta una dosis de 29 veces la dosis humana de 100 mg/día (sobre una base de mg/ m²).

No existen estudios adecuados y bien controlados de Desvenlafaxina en mujeres embarazadas. Por lo tanto, VELDEX debe usarse en el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales.

Efectos no teratogénicos

Los neonatos expuestos a SNRIs (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina), o SSRIs (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) tardíamente en el tercer trimestre han desarrollado complicaciones requiriendo prolongada hospitalización, soporte respiratorio, alimentación enteral. Estas complicaciones pueden aparecer inmediatamente luego del alumbramiento. Los hallazgos clínicos reportados han incluido distress respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad en la temperatura, dificultad en la alimentación, vómitos hipoglucemia, hipotonía, hipertonía, hiperreflexia, temblor, irritabilidad y llanto constante. Estas características son consistentes con ya sea un efecto tóxico directo de los SSRIs y SNRIs o posiblemente un síndrome de discontinuación de la droga. En algunos casos el cuadro clínico es consistente con un síndrome serotoninico. Cuando se trate una embarazada con VELDEX en el tercer trimestre del embarazo, el médico debe considerarlos potenciales riesgos y beneficios del tratamiento.

Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y eficacia de la desvenlafaxina en pacientes menores de 18 años.

Uso en geriatría: no se requieren ajustes posológicos en los ancianos basados únicamente en la edad; sin embargo, se deberá tener en cuenta el posible clearance reducido de la desvenlafaxina al determinar la dosis.

En algunos pacientes ancianos no puede excluirse una mayor sensibilidad a la desvenlafaxina. No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre pacientes de 65 años o mayores y los pacientes más jóvenes, sólo se observó una mayor incidencia de hipotensión ortostática sistólica en los pacientes ≥ 65 años.

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia esperada de reacciones adversas se presenta en las siguientes categorías de frecuencia del Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS):

Muy comunes $\geq 10\%$

Comunes $\geq 1\%$ y $< 10\%$

Infrecuentes $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$

Raras $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$

Muy raras $< 0,01\%$

- Trastornos cardíacos: comunes: palpitaciones, taquicardia.
- Trastornos del oído y laberinto: comunes: tinnitus.
- Trastornos oculares: comunes: visión borrosa, midriasis.
- Trastornos gastrointestinales: muy comunes: náuseas, xerostomía, constipación. Comunes: diarrea, vómitos.
- Trastornos generales y en el sitio de administración: muy comunes: fatiga.
Comunes: escalofríos, astenia, sentirse nervioso, irritabilidad.
Infrecuentes: síndrome de supresión del medicamento.
- Trastornos del sistema inmunitario: infrecuentes: hipersensibilidad.
- Pruebas complementarias: comunes: aumento de peso, elevación de la presión arterial, disminución de peso, elevación del colesterol sérico.
Infrecuentes: elevación de triglicéridos en sangre, anormalidad en las pruebas de la función hepática, elevación de prolactina en sangre.
- Trastornos metabólicos y nutricionales: comunes: disminución del apetito.
- Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo: comunes: rigidez musculoesquelética.
- Trastornos del sistema nervioso: muy comunes: cefalea, mareos. Comunes: somnolencia, temblores, parestesia, disgeusia, trastornos en la atención. Infrecuentes: síncope. Raros: convulsiones, trastornos extrapiramidales.

- Trastornos psiquiátricos: muy comunes: insomnio. Comunes: ansiedad, trastornos del sueño, nerviosismo, disminución de la libido, anorgasmia, orgasmo anormal. Infrecuentes: despersonalización, hipomanía.
- Trastornos renales y urinarios: comunes: disuria. Raros: proteinuria.
- Trastornos del sistema reproductor y mamas: comunes: disfunción eréctil, eyaculación retardada, trastornos en la eyaculación*. Infrecuentes: disfunción sexual. Desconocido: *Hemorragia postparto dentro del mes previo al nacimiento.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: comunes: bostezos. Infrecuentes: epistaxis
- Trastornos de piel y tejido subcutáneo: muy comunes: hiperhidrosis. Comunes: erupción cutánea. Desconocido: angioedema.
- Trastornos vasculares: comunes: sofocos. Infrecuentes: hipotensión ortostática.

*Este evento se ha notificado para la clase terapéutica de ISRS / IRSN

Frecuencia calculada sólo en base a hombres

Eventos adversos isquémicos cardíacos

En los estudios clínicos, hubo informes infrecuentes de eventos adversos isquémicos cardíacos, tales como isquemia miocárdica, infarto de miocardio y oclusión coronaria que requirió revascularización; estos pacientes presentaban múltiples factores de riesgo cardíaco subyacentes. Una mayor cantidad de pacientes manifestó estos eventos durante el tratamiento con desvenlafaxina en comparación con el placebo.

Síntomas de discontinuación

Las reacciones adversas al medicamento informadas en relación con la suspensión abrupta del tratamiento, reducción abrupta de la dosis o de la disminución, progresiva del tratamiento en los estudios clínicos en TDM, con una incidencia $\geq 5\%$ fueron:

Mareos, náuseas, cefalea, irritabilidad, diarrea, ansiedad, sueños anormales, fatiga e hiperhidrosis. En general, los síntomas de supresión fueron más frecuentes con una mayor duración del tratamiento.

Reacciones adversas que motivaron la suspensión del tratamiento

Las reacciones adversas más comunes que produjeron la suspensión del tratamiento en por lo menos el 2% de los pacientes tratados con desvenlafaxina en los estudios de corta duración (hasta 8 semanas) fueron: náuseas (4%), mareos (2%); en el estudio de larga duración (hasta 9 meses), el evento más común fue vómitos (2%).

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia clínica con la sobredosis de succinato de desvenlafaxina en seres humanos es limitada.

Entre los pacientes incluidos en los estudios precomercialización del succinato de desvenlafaxina para el trastorno depresivo mayor, cuatro adultos que ingirieron dosis superiores a 800 mg de succinato de desvenlafaxina (4000 mg [desvenlafaxina sola], 900, 1800 y 5200 mg [en combinación con otros fármacos]) se recuperaron. Además, el hijo de 11 meses de un paciente ingirió accidentalmente 600 mg de succinato de desvenlafaxina, recuperándose luego de ser tratado.

Las reacciones adversas observadas fueron: vómitos, agitación, temblores, náuseas, constipación, diarrea, parestesia y taquicardia.

No se conocen antídotos específicos para la sobredosis de desvenlafaxina. No se recomienda la inducción de emesis. Debido al volumen moderado de distribución de esta droga, no es probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hipoperfusión y la exanguinotransfusión resulten de utilidad.

El tratamiento deberá consistir en las medidas generales aplicadas a toda intoxicación con ISRS/IRSN. Mantener una adecuada permeabilidad de las vías respiratorias, oxigenación ventilación. Monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales. Asimismo, se recomiendan medidas generales de apoyo y tratamiento

sintomático. Si fuera necesario, podrá indicarse lavado gástrico con sonda orogástrica de grueso calibre y adecuada protección de las vías aéreas, si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. Deberá administrarse carbón activado.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.



PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos de liberación prolongada.

Fecha de última revisión: Abril de 2024

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N° 57.150

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

 **CASASCO**