

Alfaxin 50 - 100

Desvenlafaxina 50 - 100 mg

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Alfaxin 50: cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Desvenlafaxina (como Desvenlafaxina Succinato) 50 mg. Excipientes: Hipromelosa; Celulosa Microcristalina; Anhídrido Silícico Coloidal; Estearato de Magnesio; Lactosa; Aceite de Coco; Etilcelulosos; Ácido Oleico; Alcohol Polivinílico; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol; Talco; Amarillo Ocaso F.C.F. Laca Aluminica.

Alfaxin 100: cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Desvenlafaxina (como Desvenlafaxina Succinato) 100 mg. Excipientes: Hipromelosa; Celulosa Microcristalina; Anhídrido Silícico Coloidal; Estearato de Magnesio; Lactosa; Alcohol Polivinílico; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol; Talco; Amarillo Ocaso F.C.F. Laca Aluminica.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo. Código ATC: N06AX23.

INDICACIONES

Tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos (DSM IV).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Farmacodinamia

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 eficacia clínica de la Desvenlafaxina se relaciona con la potenciación de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC). La Desvenlafaxina no posee una significativa afinidad in vitro por los receptores muscarínico-colinérgicos, H1-histamínicos o alfa-adrenérgicos. Se presume que la actividad farmacológica en estos receptores estaría asociada con los distintos efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares observados con otros agentes psicotrópicos. En el mismo ensayo exhaustivo del perfil de unión, la Desvenlafaxina demostró no poseer significativa afinidad por los canales de calcio, cloruro, potasio y de sodio, ni actividad inhibitoria de la monoaminoxidasa (MAO). La Desvenlafaxina no demostró poseer actividad significativa en el ensayo in vitro del canal de potasio cardíaco (hERG).

Eficacia clínica

Trastorno depresivo mayor

Se estableció la eficacia de la Desvenlafaxina como tratamiento para la depresión en cuatro estudios con dosis fijas, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo de 8 semanas de duración en pacientes ambulatorios adultos que cumplían con los criterios diagnósticos de depresión mayor del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV). En el primer estudio, los pacientes recibieron 100 mg (n=114), 200 mg (n=116) ó 400 mg (n=113) de Desvenlafaxina una vez por día, o placebo (n=118). En el segundo estudio, los pacientes recibieron 200 mg (n=121) ó 400 mg (n=124) de Desvenlafaxina una vez por día, o placebo (n=124). En los otros dos estudios, los pacientes recibieron 50 mg (n=150 y n=164) ó 100 mg (n=147 y n=158) de Desvenlafaxina una vez por día, o placebo (n=150 y n=161).

La Desvenlafaxina demostró su superioridad sobre el placebo, según lo determinado por la mejoría en el puntaje total de la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión de 17 ítems (HAM-D17) en los cuatro estudios y por la Escala de Impresión Global Clínica-Mejoría (CGI-I, *Clinical Global Impression-Score Improvement*) en tres de los cuatro estudios. En los estudios que directamente compararon 50 mg/día y 100 mg/día, no hubo evidencia de un mayor efecto con la dosis más alta y, las reacciones adversas y de discontinuación fueron más frecuentes con la dosis más alta.

En un estudio de larga duración, los pacientes adultos que reunían criterios del DSM IV para trastorno depresivo mayor que respondieron al tratamiento agudo en fase abierta de 8 semanas con 50 mg/día de Desvenlafaxina y subsecuentemente se mantuvieron estables por 12 semanas con Desvenlafaxina, fueron aleatorizados con doble cegamiento para permanecer con el tratamiento activo o cambiar hacia placebo durante 26 semanas de observación para evidenciar recaídas durante dicho periodo. La respuesta durante la fase abierta fue definida como un puntaje ≤ 11 en la escala de HAM-D17 y un puntaje ≤ 2 en la escala de CGI-I en la evaluación del día 56; la estabilidad fue definida como un puntaje total ≤ 11 en la escala HAM-D17 y un puntaje ≤ 2 en la escala de CGI-I en la semana 20 y no presentando un puntaje total ≥ 16 en la escala HAM-D17 o un puntaje ≥ 4 en la escala CGI-I en cualquiera de las visitas de seguimiento. La recaída durante la fase de doble cegamiento fue definida por alguna de las siguientes consecuencias: 1) un puntaje total ≥ 16 en la escala HAM-D17 en cualquier visita al consultorio, 2) discontinuación por una respuesta de eficacia no satisfactoria, 3) hospitalización por depresión, 4) intento de suicidio, 5) suicidio. Los pacientes que recibieron tratamiento continuo con Desvenlafaxina experimentaron un tiempo mayor, estadísticamente significativo, hasta la recaída comparado con placebo. A la semana 26 la proporción de recaída estimada por Kaplan-Maier fue 14% en los tratados con Desvenlafaxina versus 30% en los que recibieron placebo. En otro estudio de larga duración, los pacientes adultos ambulatorios que cumplían con los criterios del DSM-IV de trastorno depresivo mayor y que habían respondido al tratamiento agudo de 12 semanas con Desvenlafaxina fueron distribuidos al azar a la misma dosis (200 ó 400 mg/día) que habían recibido durante el tratamiento agudo o para recibir placebo durante un periodo de hasta 26 semanas de observación de recaídas. La respuesta se definió como un puntaje total ≤ 11 en la escala HAM-D17 en la evaluación del día 84. La recaída se definió de la siguiente manera: (1) un puntaje total ≥ 16 en HAM-D17 en cualquier visita del estudio, (2) un puntaje ≥ 6 (versus día 84) en la escala de CGI-I en cualquier visita del estudio, o (3) retiro del estudio debido a una respuesta no satisfactoria. Los pacientes que recibieron tratamiento continuo con Desvenlafaxina presentaron índices de recaída significativamente inferiores en las 26 semanas posteriores a los que los pacientes que recibieron placebo. A la semana 26 la proporción de recaída estimada por Kaplan-Maier fue 29% en los tratados con Desvenlafaxina versus 49% en los que recibieron placebo.

Los análisis de la relación entre el resultado del tratamiento y la edad o el sexo no indicaron ningún grado de respuesta diferencial basada en estas características del paciente. No se contó con suficiente información como para determinar el efecto de la raza sobre el resultado en estos estudios.

Farmacocinética

La farmacocinética de dosis únicas de Desvenlafaxina es lineal y proporcional a la dosis en un rango psicológico de 100 a 600 mg/día. La vida media promedio de eliminación, t1/2, es de alrededor de 11 horas. Con dosificaciones diarias de una sola toma, las concentraciones plasmáticas en estado estable se alcanzan en aproximadamente 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. A continuación se presentan los datos de todos los sujetos, con diferencias mínimas en función del sexo.

Absorción y distribución

La Desvenlafaxina Succinato se absorbe bien, con una biodisponibilidad absoluta oral del 80%. El tiempo medio hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (tmáx) es de alrededor de 7,5 horas después de la administración oral. Se observan valores de área bajo la curva (ABC) y de la concentración plasmática máxima (Cmáx) de 6,747 ng·h/ml y de 376 ng/ml, respectivamente, después de dosis múltiples de 100 mg.

Un estudio del efecto de los alimentos 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 Cmáx aumentó alrededor del 16% cuando se administró con las comidas, mientras que el ABC 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 l/kg, lo que indica distribución en los compartimentos 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 de uridindifosfato glucuronil transferasa (UGT), tales como UGT1A1, UGT1A3, UGT2B4, UGT2B15 y UGT2B17) y en menor grado a través del metabolismo oxidativo. La CYP3A4 es la isoenzima predominante del citocromo P450 que media el metabolismo oxidativo de la Desvenlafaxina. Aproximadamente el 45% de la Desvenlafaxina es excretada sin cambios por orina en las 72 horas siguientes a su administración oral. Aproximadamente el 19% de la dosis administrada se excreta como metabolito glucurónico y < 5% como metabolito oxidativo (N,O-didesmetilvenlafaxina) en la orina.

Población geriátrica

En un estudio en el que se administraron dosis de hasta 300 mg a sujetos sanos, se observó una disminución en la *clearance* de la Desvenlafaxina relacionada con la edad, que produjo un aumento del 32% en la Cmáx y del 55% en el ABC 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 una *clearance* renal reducido de Desvenlafaxina al determinar la dosis (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN, Uso en geriatría").

Población pediátrica

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

Pacientes con disfunción renal

Se estudió la farmacocinética de Desvenlafaxina Succinato 100 mg en sujetos con enfermedad renal leve (n=9), moderada (n=8), severa (n=7) y terminal sometidos a diálisis (n=9) y en controles sanos de la misma edad (n=8). La eliminación se correlacionó significativamente con el *clearance* de creatinina (CrCl). El *clearance* corporal total se redujo un 29% en la insuficiencia renal leve, un 39% en la moderada, un 51% en la severa y un 58% en la insuficiencia renal terminal en comparación con los sujetos sanos. Este *clearance* reducido provocó elevaciones en el ABC del 42% en los sujetos con insuficiencia renal leve (CrCl 24 h=50-80 ml/min), del 56% con moderada (CrCl 24 h=30-50 ml/min), 108% con severa (CrCl 24 h<30 ml/min) y del 116% en los pacientes con enfermedad renal terminal.

La vida media promedio de eliminación (t1/2) se prolongó de 11,1 horas en los sujetos sanos a 13,5; 15,5; 17,6 y 22,8 horas en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, severa y terminal, respectivamente.

Menos del 5% de la droga se eliminó del organismo durante un procedimiento estándar de hemodíalisis de 4 horas. Por lo tanto, no deberán administrarse dosis complementarias a los pacientes en diálisis. En pacientes con deterioro significativo de la función renal, se recomiendan ajustes en la dosis (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN - Uso en geriatría").

Pacientes con disfunción hepática

Se estudió la farmacocinética de Desvenlafaxina Succinato 100 mg en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A, n=8), moderada (Child-Pugh B, n=8) y severa (Child-Pugh C, n=8) y en sujetos sanos (n=12). El ABC promedio aumentó aproximadamente un 31 a 35% en pacientes con compromiso hepático moderado y severo respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Los valores del ABC promedio fueron similares en los sujetos con compromiso hepático leve y los sujetos sanos (< 5% de diferencia). El *clearance* sistémico (CL/F) disminuyó aproximadamente un 20 a 36% en pacientes con compromiso hepático moderado y severo, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Los valores de CL/F fueron similares en los sujetos con compromiso hepático leve y los sujetos sanos (< 5% de diferencia).

La vida media varió de 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 (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Estudio minucioso de QTc

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

Datos preclínicos de seguridad

Carcinogenicidad

La Desvenlafaxina Succinato administrada por vía oral a ratones y ratas durante 2 años no aumentó la incidencia de tumores en ninguno de los dos especies.

Mutagenicidad

La Desvenlafaxina no fue mutagénica en el ensayo in vitro de mutación bacteriana (prueba de Ames) y tampoco resultó clastogénica en un ensayo in vitro de aberraciones cromosómicas en cultivo de células CHO, un ensayo in vivo de micronúcleos en ratones, o un ensayo in vivo de aberraciones cromosómicas en ratas. Además, la Desvenlafaxina no demostró ser genotóxica en el ensayo in vitro de mutación directa en células CHO y fue negativa en el ensayo in vitro de transformación de embriocitos BALB/c-3T3 de ratones.

Dañó a la fertilidad

En un estudio preclínico se observó fertilidad reducida en ratas macho y hembra expuestas a Desvenlafaxina Succinato.

Este efecto se observó con dosis orales de aproximadamente 30 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos (DMRH) de 200 mg/día, corregida por mg/kg y 5 veces la DMRH, corregida por mg/m².

No se observaron efectos sobre la fertilidad con dosis orales de aproximadamente 9 veces la DMRH corregida por mg/kg y 1,5 veces la DMRH ajustada por mg/m².

Se desconoce la importancia de este hallazgo en los seres humanos.

Teratogenicidad

Cuando se administró Desvenlafaxina por vía oral a ratas y conejas preñadas durante el periodo de organogénesis, no se observó teratogenicidad en ratas con ninguna de las dosis evaluadas, hasta 30 veces la DMRH de 200 mg/día, corregida por mg/kg, y hasta 5 veces la DMRH, corregida por mg/m².

En conejas, no se observó teratogenicidad con dosis de hasta 23 veces la DMRH de 200 mg/día, corregida por mg/kg, o de 7 veces la DMRH, corregida por mg/m².

Sin embargo, los pesos fetales disminuyeron en las ratas con una dosis sin efecto 30 veces la DMRH, corregida por mg/kg, y 5 veces la DMRH ajustada por mg/m².

Cuando se administró Desvenlafaxina Succinato por vía oral a ratas preñadas durante la gestación y lactancia, se observó una reducción en el peso de las crías y un aumento de muerte de crías durante los primeros 4 días de la lactancia. Se desconoce la causa de estas muertes. La dosis sin efecto de mortalidad en la cría de ratas fue de 30 veces la DMRH de 200 mg/día, corregida por mg/kg y de 5 veces la DMRH corregida por mg/m². El crecimiento después del destete y el desempeño reproductor de la prole no se vieron alterados por el tratamiento materno con Desvenlafaxina en dosis de 90 veces la DMRH, corregida por mg/kg y 15 veces la DMRH, ajustada por mg/m².

POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes adultos a partir de los 18 años

La dosis recomendada de **Alfaxin** es de 50 mg en una sola toma diaria. Las dosis de 50 - 400 mg/día empleadas en estudios clínicos demostraron ser eficaces, si bien no se observó, en general, 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.

Modo de administración

Alfaxin debe tomarse aproximadamente a la misma hora todos los días, junto a las comidas o alejado de las mismas. Los comprimidos deben ingerirse enteros con un sorbo de agua y no deben partirse, triturarse, masticarse ni disolverse.

Uso en pacientes con disfunción renal

La dosis inicial recomendada en pacientes con disfunción renal severa (CrCl 24 h <30 ml/min) o enfermedad renal terminal es de 50 mg/día por medio. Debido a la variabilidad individual en el *clearance* renal, estos pacientes deben ser individualizados en su posología. No deberán administrarse dosis suplementarias a los pacientes después de la diálisis (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Farmacocinética").

Uso en pacientes con disfunción hepática

La dosis recomendada en pacientes con disfunción hepática moderada a severa es de 50 mg/día. El incremento escalonado de la dosis por encima de 100 mg/día no se recomienda en estos pacientes (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Farmacocinética").

Uso en pediatría

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

Uso en geriatría

No se requieren ajustes posológicos basados exclusivamente en la edad; sin embargo, deberá considerarse la posibilidad de una *clearance* renal reducido de Desvenlafaxina al determinar la dosis (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Farmacocinética").

Discontinuación de Alfaxin

Se han registrado síntomas asociados con la supresión de Desvenlafaxina, u otros IRSN e IRS. 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 cese 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 (ver "PRECAUCIONES" y "REACCIONES ADVERSAS").

Cambio de pacientes de otros antidepresivos a Alfaxin

Se han informado síntomas de supresión en pacientes cambiados de otros antidepresivos, entre ellos, de venlafaxina, a Desvenlafaxina. Podrá ser necesario disminuir progresivamente el antidepresivo inicial para minimizar los síntomas de supresión (ver "CONTRAINDICACIONES").

CONTRAINDICACIONES

Contraindicación a Desvenlafaxina Succinato, venlafaxina clorhidrato o alguno de los componentes de la formulación.

No administrar en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) o dentro de los 14 días de la interrupción del tratamiento con un IMAO. Asimismo, deben transcurrir por lo menos 7 días entre la suspensión de Desvenlafaxina antes de comenzar el tratamiento con un IMAO (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN", Embarazo y lactancia (ver "PRECAUCIONES").

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:

- 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;
- que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el trastorno depresivo mayor como para otros indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatía, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de intentos 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 deberán 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.

Exacerbación clínica y riesgo de suicidio

En comparación con otros antidepresivos aumentaron el riesgo de ideas y conductas suicidas (suicidabilidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18-24 años) en estudios de corto plazo con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Quienes consideren el empleo de **Alfaxin** u otro antidepresivo en un niño, adolescente o adulto joven deberán evaluar este riesgo frente a la necesidad clínica. Los estudios de corto plazo no demostraron un aumento del riesgo de suicidabilidad con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años; se observó una reducción del riesgo de suicidabilidad con antidepresivos versus placebo en adultos de 65 años y mayores.

Examen 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 maniaco / mixto en pacientes con 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, 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 clínicos, se registró manía en aproximadamente el 0,1% de los pacientes tratados con Desvenlafaxina. También se ha informado de activación a 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 (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Síndrome serotoninico o reacciones con rasgos semejantes al síndrome neuroleptico maligno (SNM)

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, es posible la aparición del síndrome serotoninico o reacciones con rasgos semejantes al SNM, potencialmente mortales, con el tratamiento con Desvenlafaxina, en particular con la administración concomitante de otros agentes serotoninérgicos (tales como IRS, IRSN y triptanos), con otros medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (tales como los IMAO), o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome serotoninico pueden incluir cambios en el estado mental (por ej.: agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autónoma (por ej.: taquicardia, presión arterial lábil e hipertermia), anomalías neuromusculares (por ej.: hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ej.: náuseas, vómitos y diarrea). El síndrome serotoninico, en su forma más severa, puede parecerse al síndrome neuroleptico maligno, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental (ver "Interacciones"). El empleo concomitante de Desvenlafaxina y un IMAO está contraindicado (ver "CONTRAINDICACIONES").

Si el tratamiento concomitante de Desvenlafaxina con otros agentes que puedan alterar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico 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 triptofanos).

Glaucoma de ángulo estrecho

Se han registrado casos de miopatrías 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) (ver "REACCIONES ADVERSAS").

PRECAUCIONES

Coadministración de fármacos que contienen venlafaxina y/o Desvenlafaxina

La Desvenlafaxina es el principal metabolito activo de la venlafaxina, medicación empleada para tratar el trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social y trastorno de pánico. Los productos que contienen Desvenlafaxina Succinato no deben utilizarse concomitantemente con productos que contengan venlafaxina clorhidrato o con productos que contengan Desvenlafaxina Succinato.

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. 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 elevación sostenida de la presión arterial mientras reciben Desvenlafaxina. Se recomienda precaución en pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse comprometidas por elevación de la presión arterial (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Enfermedad cardiovascular / cerebrovascular

Se recomienda precaución cuando se administre 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 cardiaca. 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 (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Lípidos séricos

Se observaron elevaciones, relacionadas con las dosis, 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 (ver "REACCIONES ADVERSAS").

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 antecedentes de trastornos convulsivos. Los pacientes con convulsiones fueron excluidos de los estudios clínicos precomercialización. La Desvenlafaxina debe indicarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Efectos de la suspensión de Desvenlafaxina

Durante la comercialización de IRSN e ISRS, se presentaron informes espontáneos de eventos adversos manifestados al suspender la administración de estas drogas, particularmente en forma abrupta, tales como: estado de ánimo discorde, irritabilidad, agitación, mareos, trastornos sensoriales (por ejemplo: parestias 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 interrupción abrupta. Si se produjeren síntomas intolerables después de disminuir la dosis o suspender el tratamiento, se considerará la reanudación de la dosis anterior (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"; "REACCIONES ADVERSAS").

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 ISRS, generalmente en pacientes con depleción de volumen o deshidratación, ancianos y en pacientes que toman diuréticos (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Enfermedad intersticial pulmonar y neumonía eosinofílica

La enfermedad intersticial pulmonar y la neumonía eosinofílica asociadas al tratamiento con venlafaxina (fármaco de origen de la Desvenlafaxina) ha sido raramente reportadas, la posibilidad de estos eventos adversos debe ser considerada en pacientes tratados con **Afaxin** quienes se presenten con disnea, tos o disconfort torácico. Tales pacientes deben ser sometidos prontamente a una evaluación médica y se debe considerar la discontinuación de **Afaxin**.

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de la Desvenlafaxina en mujeres embarazadas. La Desvenlafaxina debe administrarse durante el embarazo únicamente si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos. Si se emplea Desvenlafaxina hasta o poco antes del parto, deberán considerarse los efectos de la suspensión del medicamento en el neonato.

Se ha informado de complicaciones, que requirieron asistencia respiratoria, alimentación por sonda u hospitalización prolongada, en neonatos expuestos a los IRSN o ISRS durante el último trimestre del embarazo. Dichas complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto.

Lactancia

La Desvenlafaxina (O-desmetilvenlafaxina) se excreta en la leche materna. Debido al riesgo de reacciones adversas serias en los lactantes por la Desvenlafaxina, se deberá decidir entre suspender la lactancia o la administración del medicamento teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. La Desvenlafaxina debe administrarse a mujeres en periodo de lactancia únicamente si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos.

Uso en pediatría

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* renal reducido de la Desvenlafaxina al determinar la dosis (ver "Farmacocinética"; "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

En algunos pacientes ancianos no puede excluirse una mayor sensibilidad a la Desvenlafaxina. De los 3292 pacientes tratados con Desvenlafaxina en los estudios clínicos, precomercialización, el 5% de los pacientes eran de 65 años o mayores. No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, en los estudios a corto plazo, controlados con placebo, se observó una mayor incidencia de hipotensión ortostática sistólica en los pacientes > 65 años en comparación con los pacientes < 65 años tratados con Desvenlafaxina.

Efectos sobre actividades que requieren concentración y precisión

Los resultados de un estudio clínico que evaluó los efectos de la Desvenlafaxina sobre el comportamiento en voluntarios sanos, no revelaron alteraciones clínicamente significativas de la función psicomotora, cognitiva ni de la conducta compleja. Sin embargo, debido a que **Afaxin** puede producir, como reacción adversa, somnolencia y mareos, 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

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.

Interacciones

Inhibidores de la monoaminooxidasa (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 monoaminooxidasa (IMAO) e inmediatamente comenzaron el tratamiento con antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a la Desvenlafaxina (IRSN o ISRS), o en pacientes que tras la suspensión reciente del IRSN o ISRS comenzaron el tratamiento con un IMAO. La administración concomitante de Desvenlafaxina en pacientes que toman inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) está contraindicada (ver "ADVERTENCIAS").

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

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, es posible la aparición del síndrome serotoninico, cuadro potencialmente mortal, con el tratamiento con Desvenlafaxina, en particular con la administración concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico (tales como triptofanos, ISRS, otros IRSN, litio, sibutramina, tramadol, o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)), con otros medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (tales como los IMAO, Linezolid (antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la MAO)), o con precursores de la serotonina (tales como suplementos triptofanos) (ver "CONTRAINDICACIONES"; "ADVERTENCIAS").

Si el tratamiento concomitante con Desvenlafaxina y un ISRS, un IRSN o un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (triptano) estuviera clínicamente justificado, se recomienda una estrecha observación del paciente, especialmente al iniciar el tratamiento y al aumentar la dosis. No se recomienda el empleo concomitante de Desvenlafaxina con precursores de la serotonina (tales como suplementos triptofanos) (ver "ADVERTENCIAS").

Medicamentos que interfieren con la hemostasia (tales como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), aspirina, anticoagulantes orales)

La liberación de serotonina por las plaquetas desempeña un importante papel en la hemostasia. Los estudios epidemiológicos de diseño de cohortes y casos y controles 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 hemorragias. Se ha informado de alteración de los efectos anticoagulantes y aumento de hemorragias con la administración concomitante de ISRS e IRSN y anticoagulantes orales. Los pacientes tratados con anticoagulantes orales deben ser cuidadosamente controlados cuando se inicie o suspenda el tratamiento con Desvenlafaxina.

Etanol

Un estudio clínico ha demostrado que la Desvenlafaxina no intensifica la alteración de la capacidad psicomotora inducida 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

El CYP3A4 interviene mínimamente en la eliminación de Desvenlafaxina. En un estudio clínico, el ketoconazol (200 mg dos veces al día) aumentó el ABC 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

Los estudios clínicos han demostrado que la Desvenlafaxina no tiene efectos clínicamente significativos sobre el metabolismo del CYP2D6 en dosis de 100 mg diarios. Los sustratos primariamente metabolizados por el CYP2D6 (por ej.: desipramina, atomoxetina, dextrometorano, metoprolol, nebulivol, tolterodina, perfenazina) deben ser administrados con sus dosis habituales cuando sean coadministrados con una dosis menor o igual a 100 mg de **Afaxin**. Las dosis de estos sustratos deben ser reducidas a la mitad cuando sean administrados simultáneamente con 400 mg de **Afaxin** y debe incrementarse a su dosificación original en caso que **Afaxin** sea discontinuado.

• Drogas metabolizadas por CYP3A4

In *in vitro* la Desvenlafaxina no inhibe ni induce a la isoenzima CYP3A4. En un estudio clínico, la Desvenlafaxina (400 mg diarios) redujo el ABC de midazolam (dosis única de 4 mg), un sustrato de CYP3A4, en aproximadamente un 31%. 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, 2C8, 2C9 y 2C19

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

Uso con otros fármacos que contengan Desvenlafaxina o venlafaxina

Se recomienda evitar el uso de **Afaxin** con otros productos que contengan Desvenlafaxina o venlafaxina ya que el uso concomitante incrementará los niveles sanguíneos de Desvenlafaxina y los eventos adversos relacionados al incremento de la dosis.

Transportador de la p-gluco proteína

In *in vitro*, la Desvenlafaxina no es un sustrato o un inhibidor 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.

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia esperada de reacciones adversas se presenta en las siguientes categorías: muy comunes > 10 %; comunes > 1 % y < 10 %; infrecuentes: > 0,1 % y < 1 %; raras: > 0,01 % y < 0,1 %; muy raras: < 0,01 %; desconocidas: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

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

Muy comunes: fatiga. **Comunes:** escalofríos, astenia, nerviosismo, irritabilidad, inquietud. **Infrecuentes:** síndrome de abstinencia del medicamento.

Trastornos del sistema inmunitario

Infrecuentes: hipersensibilidad.

Pruebas complementarias

Comunes: aumento / disminución de peso, elevación de la presión arterial, elevación del colesterol sérico. **Infrecuentes:** elevación de triglicéridos en sangre, elevación de LDL colesterol, anomalías 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. **Raras:** 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. **Infrecuentes:** retención urinaria, dificultad al inicio de la micción. **Raras:** proteinuria.

Trastornos del sistema reproductor y mamas

Comunes: disfunción eréctil, eyaculación retardada, trastornos en la eyaculación, insuficiencia eyaculatoria. **Infrecuentes:** disfunción sexual.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Comunes: bostezos. **Infrecuentes:** epistaxis.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Muy comunes: hiperhidrosis. **Comunes:** erupción cutánea. **Infrecuentes:** alopecia, fotosensibilidad. **Desconocido:** angioedema.

Trastornos vasculares

Comunes: sofocos. **Infrecuentes:** hipotensión ortostática.

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 (ver "PRECAUCIONES").

Síntomas de discontinuación

Las reacciones adversas más comunes de 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 > 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 (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "PRECAUCIONES").

Hipotensión ortostática

De los 3292 pacientes tratados con Desvenlafaxina en los estudios clínicos precomercialización, el 5% de los pacientes eran de 65 años o mayores. No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, en los estudios de corta duración, controlados con placebo, se observó una mayor incidencia de hipotensión ortostática sistólica en los pacientes > 65 años en comparación con los pacientes < 65 años tratados con Desvenlafaxina.

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%) y vómitos (2%); en el estudio de larga duración (hasta 9 meses), el evento más común fue vómitos (2%).

Reacciones adversas comunicadas con otros IRSN

Si bien las siguientes reacciones no son consideradas como reacciones adversas de la Desvenlafaxina Succinato, son reacciones adversas de otros IRSN y pueden también manifestarse con la Desvenlafaxina Succinato: hemorragia gastrointestinal, alucinaciones, reacciones de fotosensibilidad y reacciones cutáneas severas (tales como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica y/o eritema multiforme).

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia clínica con la sobredosis de Desvenlafaxina Succinato en seres humanos es limitada.

Entre los pacientes incluidos en los estudios precomercialización de Desvenlafaxina Succinato para el trastorno depresivo mayor, cuatro adultos que ingirieron dosis superiores a 800 mg de Desvenlafaxina Succinato (4000 mg de Desvenlafaxina sola y 900, 1800 y 5200 mg en combinación con otros fármacos) se recuperaron. Los síntomas descriptos, similares a la sobredosis por venlafaxina, incluyeron taquicardia, deterioro de la conciencia, midriasis, convulsiones y vómitos. También ha sido reportado vértigo, hipotensión, bradicardia, rabdomiólisis, síndrome serotoninico y cambios en el ECG (prolongación del intervalo QT, prolongación del QRS, bloques de rama).

Además, el hijo de 11 meses de un paciente ingirió accidentalmente 600 mg de Desvenlafaxina Succinato, recuperándose luego de ser tratado. Debido a la experiencia clínica de la paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de fármaco ingerido y descartando la contradicción de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: lavado gástrico, carbón activado, purgante salino (45 a 60 minutos luego del carbón activado). No se recomienda la inducción de emesis. No se conocen antidotos específicos para la sobredosis de Desvenlafaxina. Debido al volumen moderado de distribución de esta droga, no es probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exangüinotransfusión 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 y ventilación. Monitorear el ritmo cardiaco y los signos vitales. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

• Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,

• Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,

• Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES

Afaxin 50: Envase conteniendo 30 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada redondos, grabados con ALF y el logo Bagó, color naranja.

Afaxin 100: Envase conteniendo 30 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada oblongos, grabados con ALF 100, color naranja.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, ALFAXIN DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado Nro. 57.182.

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro. 3797/13.

Bagó

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico. Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.