

|                         |                 |                      |                 |
|-------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| <b>Nomb. Producto:</b>  | DESLAFAX 50-100 | <b>Presentación:</b> | PROSPECTO       |
| <b>Cód. EAN:</b>        |                 | <b>Cód. Interno:</b> | 320147-001      |
| <b>Tintas CMYK:</b>     |                 | <b>Sustrato:</b>     | OBRA 56 - 60 g  |
| <b>Tintas Pantones:</b> |                 |                      |                 |
| <b>Barriz:</b>          |                 |                      |                 |
| <b>Troquel:</b>         |                 | <b>Fto.</b>          | 480 x 190 mm Ab |
| <b>Aprobación:</b>      |                 | <b>Plegado:</b>      | 30 x 190 mm     |
|                         |                 |                      | <b>NO</b>       |
|                         |                 |                      | <b>29/08/17</b> |

Classic grupo creativo  
Diseño & Fotografía

#### 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.

**Musculosquelético y Tejido conectivo:** Rigidez musculosquelética.

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 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 post-marketing

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

#### 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, raddomiólisis, 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 medicamentos 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 beneficiosos. No se han descripto antídotos específicos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse al Centro de Toxicología (CIAT) Tel.: 1722.

#### PRESENTACIONES

DESLAFAX® 50: envases conteniendo 10 - 20 - 30 comprimidos de liberación prolongada.

DESLAFAX® 100: envases conteniendo 10 - 20 - 30 comprimidos de liberación prolongada.

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener a temperatura ambiente entre 15 y 30° C.

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

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

#### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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 DESLAFAX®, consulte con su médico.

#### Qué es DESLAFAX®?

DESLAFAX® contiene desvenlafaxina, que es una droga perteneciente a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina(IRSN).

#### Antes de usar DESLAFAX®

Antes de comenzar a tomar DESLAFAX®, coméntele 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 psicóticos, 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 DESLAFAX®.

#### Quiénes no deben tomar DESLAFAX®

##### No tome DESLAFAX®:

- 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 monoaminoxidasa (IMAO) utilizado para tratar la depresión, infecciones o la enfermedad de Parkinson. Tomar un IMAO junto con otros medicamentos como DESLAFAX®, puede producir efectos adversos graves o incluso potencialmente mortales. Además, debe esperar al menos 7 días una vez que deje de tomar DESLAFAX® antes de tomar cualquier IMAO.
- 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 éstos 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.

#### SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse al Centro de Toxicología (CIAT) Tel.: 1722

#### 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.

#### EFFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, DESLAFAX® puede producir efectos indeseables o adversos, aunque no todas las personas los sufren.

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".  
"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

#### 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 a temperatura ambiente entre 15 y 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.

Gador  
Al Cuidado de la Vida

Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)  
o solicítela por correo electrónico: [info@gador.com.ar](mailto:info@gador.com.ar)

## Gador

Elaborado por Gador S.A., Bs. As., Argentina  
Acondicionado por Laboratorio Gador S.A. N° 259  
Representante e importador  
La Paz 2257 - Montevideo  
Tel. 2401 64 44\* - Fax: 2401 18 51  
D.T. Quim. Farm. Christian Diaz  
Reg. M.S.P. N° 45041 y 45042 - Ley 15443

ESTA CARA A LA VISTA



10 mm



DESLAFAX® 50-100  
DESVENLAFAXINA 50 mg - 100 mg

Venta bajo receta profesional  
MEDICAMENTO CONTROLADO  
Industria argentina

Comprimidos de liberación prolongada

#### COMPOSICIÓN

Cada comprimido de liberación prolongada de DESLAFAX® 50 contiene:

Desvenlafaxina (como succinato 76 mg).....50 mg  
Excipientes:.....c.s.

Cada comprimido de liberación prolongada de DESLAFAX® 100 contiene:

Desvenlafaxina (como succinato 152 mg).....100 mg  
Excipientes:.....c.s.

#### 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 histaminérgicos H1 y los  $\alpha$ 1-adrenérgicos. La desvenlafaxina carece de acción inhibidora 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 compartimentos 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-didesmetil venlafaxina en la orina. No se han informado variaciones farmacocinéticas significativas relacionadas con el sexo y la raza. Se han informado aumentos de la C<sub>max</sub> 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

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 pacientes 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 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.



10 mm

#### Descontinuación del tratamiento

Se han informado síntomas asociados con la interrupción del tratamiento con la desvenlafaxina y con otros medicamentos IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina) e ISRS (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 período entre tomas y toma. Si aparecieran síntomas intolerables con la disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento, se debe considerar reanudar el tratamiento en la dosis anteriormente indicada. Luego el médico debe intentar la disminución de la dosis en una forma más gradual. La dosis de **DESLAFAX®** no puede superar los 200 mg.

#### Cambio desde otro medicamento a DESLAFAX®

Han sido reportados síntomas de discontinuación cuando se cambia el tratamiento de otro medicamento incluyendo venlafaxina a desvenlafaxina. Es necesario disminuir la dosis del fármaco 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 cualquiera 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 fármacos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos 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 los síntomas;
- 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.

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. 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

**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 ISRSs, incluyendo la desvenlafaxina, pueden aumentar el riesgo de sangrado. El uso concomitante de aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroides, 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 ISRSs 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 midriasis 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 trastornos mayores tratados con desvenlafaxina tras la interrupción brusca del tratamiento 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, tinnitus 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 prescripta 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 medicamentos 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 medicamentos 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, hipoglicemia, hipotonia, 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 de supresión. En algunos casos puede tratarse 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 ≥ 65 años comparado a los pacientes <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® concomitantemente 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 antidepressivos similares a la desvenlafaxina (ISRS o IRSN) o que discontinuaron el tratamiento con antidepressivos ISRS o IRSN y comenzaron a tomar un IMAO. La administración concomitante de desvenlafaxina en pacientes que toman IMAO está contraindicada.

**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, dextrometorfano, 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 triptofanos).

**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 hemostasia (por ej.: AINES, aspirina, warfarina):** La liberación de serotonina por parte de las plaquetas desempeña un papel importante en la hemostasia. Se ha demostrado una asociación entre el uso de drogas psicotrópicas que interfieren 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 (ketoconazol):* 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 no 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.

**Comportamiento suicida, empeoramiento clínico de los síntomas depresivos, cambios inusuales en la conducta.**

La depresión se asocia con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que dicha mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados durante ese período. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar cuando comienza a mejorar el cuadro clínico.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio y aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previo al inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intento de suicidio, por lo que deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepressivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepressivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad. La estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia farmacológica especialmente al inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y de buscar atención médica inmediatamente si aparecen estos síntomas. En pacientes que reciben tratamiento con desvenlafaxina, debe controlarse estrechamente la aparición de empeoramiento clínico de los síntomas depresivos, pensamientos suicidas y cambios inusuales de la conducta. Los pacientes, familiares y cuidadores deben ser alertados de la necesidad de controlar la aparición de empeoramiento de la depresión, ideas suicidas u otros síntomas conductuales inusuales como ansiedad, agitación, crisis de angustia, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía, especialmente al iniciar el tratamiento o siempre que se efectúen cambios en la dosis o en la pauta posológica. Los pacientes, familiares y/o cuidadores deben solicitar atención médica inmediatamente si estos síntomas aparecen. En el caso de pacientes con riesgo de intento de suicidio, debe administrarse la menor cantidad de medicamento a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

#### Población pediátrica

Desvenlafaxina no deberá utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación), fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepressivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase, no obstante, la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, no se dispone de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

#### Manía/hipomanía

En estudios clínicos, se han descrito casos de manía con desvenlafaxina. Pueden aparecer cuadros de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido antidepressivos, incluido desvenlafaxina. Desvenlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes o antecedentes familiares de manía o hipomanía.

#### Síndrome Serotoninérgico o reacciones parecidas al Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Al igual que con otros fármacos serotoninérgicos, durante el tratamiento con desvenlafaxina pueden producirse síndrome serotoninérgico o reacciones parecidas al síndrome neuroléptico maligno (SNM), patología potencialmente mortal, en particular durante el uso concomitante con otros fármacos serotoninérgicos (incluidos los triptanos, ISRS, otros IRSN, litio, sibutramina, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina o hierba de San Juan [Hypericum perforatum]), con medicamentos que afectan el metabolismo de la serotonina (tales como IMAOs, incluyendo linezolid (un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo) y azul de metileno intravenoso, o con antipsicóticos u otros antagonistas de dopamina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo: agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo: taquicardia, presión arterial lábil e hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo: hiperreflexia y falta de coordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo: náuseas, vómitos y diarrea). El síndrome serotoninérgico en su forma más grave puede parecer SNM que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambio de estado mental. Si el tratamiento concomitante de desvenlafaxina y otros agentes que pueden afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgico y/o dopaminérgico está clínicamente justificado, se recomienda llevar a cabo un estricto seguimiento del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de la dosis.

No se recomienda el uso concomitante de desvenlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

#### Administración concomitante de medicamentos que contienen venlafaxina y/o desvenlafaxina

Desvenlafaxina es el principal metabolito activo de venlafaxina, un medicamento utilizado en el tratamiento de la depresión, la ansiedad generalizada, la ansiedad social y el trastorno de angustia. Los productos que contienen desvenlafaxina no deben utilizarse de forma concomitante con productos que contengan venlafaxina u otros productos que contengan desvenlafaxina.

#### Trastornos cardiovasculares/cerebrovasculares

Se recomienda precaución al administrar desvenlafaxina a pacientes con trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o del metabolismo lipídico. En estudios clínicos con desvenlafaxina, se observaron aumentos de la presión arterial y la frecuencia cardíaca dependientes de la dosis. Desvenlafaxina no ha sido evaluada sistemáticamente en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, cardiopatía inestable, hipertensión no controlada o enfermedad cerebrovascular. Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, cardiopatía inestable o hipertensión arterial no controlada fueron excluidos de todos los estudios clínicos.

#### Agresividad

Debe producirse agresividad en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepressivos, incluyendo desvenlafaxina. Esto se ha notificado al inicio, cambios de dosis e interrupción del tratamiento. Al igual que con otros antidepressivos, debe usarse desvenlafaxina con precaución en pacientes con antecedentes de agresión.

#### Acatisia/inquietud psicomotora

El uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina(ISRS/IRSN) se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por inquietud subjetivamente angustiosa o desagradable y necesidad de estar en movimiento, a menudo acompañadas de dificultad para permanecer sentado o estar quieto. Su aparición es más probable que se produzca durante las primeras semanas de tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen estos síntomas, puede ser perjudicial aumentar la dosis.

#### Advertencias sobre excipientes

DESLAFAX® comprimidos recubiertos de liberación prolongada puede producir reacciones alérgicas porque contiene laca de aluminio amarilla (E110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

#### REACCIONES ADVERSAS

##### 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 ≥ 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 ≥ 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 erectil, disfunción sexual (\*en varones y mujeres, el resto en varones).

**Vasculares:** Tuforadas.