VELDEX®

DESVENLAFAXINA

COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Venta Bajo Receta Archivada - Industria Argentina

Fórmula
Cada comprimido de liberación prolongada x 50,00 mg. contiene: DESVENLAFAXINA (COMO SUCCINATO MONOHIDRATO) 50,000 mg. Excipientes: lactosa 64,100 mg, povidona K-30 61,043 mg, hidroxipropilmetilcelulosa K4 136,000 mg, estearato de magnesio 3,400 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E-15 2,282 mg, polietilenglicol 6000 1,046 mg, bióxido de titanio 1,892 mg, talco 1,816 mg, óxido hierro amarillo 0,051 mg, óxido hierro rojo 0,032 mg.

Acción Terapéutica: antidepresivo. Código ATC: N06AX23.

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

Acción Farmacológica
Mecanismo de acción
Los estudios preclínicos han demostrado que la desvenlafaxina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Se cree que la acción clínica de la desvenlafaxina se relaciona con la mayor actividad de estos neutrotransmisores en el sistema nervioso central (SNC).
Farmacodinamia
La desvenlafaxina no posee significativa afinidad in vitro por los receptores muscarínicos-colinérgicos, H1-histamínicos o α1-adrenérgicos. Desvenlafaxina no presenta actividad inhibitoria de la monoaminooxidasa (MAO).

Farmacocinética
La farmacocinética de dosis únicas de desvenlafaxina es lineal y proporcional a la dosis en un rango posológico de 100 a 600 mg/día. La vida media promedio de eliminación, t1/2, es de alrededor de 11 horas. Con dosificaciones de una sola toma diaria, las concentraciones plasmáticas en estado estable se alcanzan en 4-5 días. En estado estable, la acumulación de dosis múltiples de desvenlafaxina es lineal y predecible del perfil farrmacocinético de dosis únicas.
La farmacocinética de la desvenlafaxina ha sido ampliamente evaluada en mujeres y hombres, con diferencias mínimas en función del sexo.
Absorción y distribución: el succinato de desvenlafaxina se absorbe bien, con una biodisponibilidad absoluta oral del 80%. El tiempo medio hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (tmax) es de alrededor de 7,5 horas después de la administración oral. El AUC y la Cmax de 6,747 ng.h/ml y de 376 ng/ml, respectivamente, son previsibles después de una dosis única de 100 mg.
Efectos de las comidas: un estudio que involucró la administración de desvenlafaxina a sujetos sanos en condiciones de ayuno y con las comidas (una comida con alto contenido de grasas) indicó que la Cmax aumentó alrededor del 16% cuando se administró con las comidas, mientras que el AUC fue similar. Esta diferencia no es clínicamente significativa, por lo tanto, la desvenlafaxina puede administrarse independientemente de las comidas.
La unión de la desvenlafaxina a las proteínas plasmáticas es baja (30%) e independiente de la concentración de la droga. El volumen de distribución de la desvenlafaxina en estado estable después de la administración endovenosa es de 3,4 litros/kg, que indica distribución en los compartimientos no vasculares.
Metabolismo y eliminación
Aproximadamente el 45% de la desvenlafaxina se excreta inalterada en la orina. La desvenlafaxina es principalmente metabolizada por conjugación (mediada por las isoformas UGT, tales como UGT1A1, UGT1A3, UGT2B4, UGT2B15 y UGT2B17) y en menor grado a través del metabolismo oxidativo. Aproximadamente el 19% de la dosis administrada se excreta como metabolito glucurónido y < 5% como metabolito oxidativo (N,O-didesmetilvenlafaxina) en la orina. La CYP3A4 es la isoenzima predominante del citocromo P-450 que media el metabolismo oxidativo (N-desmetilación) de la desvenlafaxina.
Población geriátrica: en un estudio en el que se administraron dosis de hasta 300 mg a sujetos sanos, se observó una disminución en el clearance de la desvenlafaxina en función de la edad, con un aumento del 32% en la Cmax y del 55% en el AUC en los sujetos mayores de 75 años, en comparación con los sujetos entre 18 y 45 años. No se requieren ajustes en la dosis basados exclusivamente en la edad; sin embargo, deberá considerarse la posibilidad de un clearance renal reducido de desvenlafaxina al determinar la dosis (ver Posología – Forma de administración y Empleo 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: la vida media promedio de eliminación (t1/2) de desvenlafaxina se prolonga de 11,1 horas en los sujetos sanos a 13,5h, 15,5h, 17,6h y 22,8 horas en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, severa y terminal, respectivamente. Menos del 5% de la droga se elimina del organismo durante una sesión estándar de hemodiálisis de 4 horas. Por lo tanto, no deberán administrarse dosis complementarias a los pacientes después de la diálisis. En pacientes con deterioro significativo de la función renal, se recomiendan ajustes en la dosis (ver Posología – Forma de administración y Empleo en geriatría).
Pacientes con disfunción hepática: el AUC promedio de desvenlafaxina aumenta aproximadamente un 31 a 35% en pacientes con compromiso hepático moderado y severo, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Los valores del AUC promedio fueron similares en los sujetos con compromiso hepático leve y los sujetos sanos (< 5% de diferencia).
La tmax varió aproximadamente 10 horas en los sujetos sanos y sujetos con compromiso hepático leve a 13 y 14 horas en pacientes con compromiso hepático moderado y severo, respectivamente. (Ver posología – Forma de administración).
Estudio de QTc: en un estudio de QTc en mujeres sanas con criterios prospectivamente determinados, la desvenlafaxina no causó prolongación de QT. Además, no se observaron efectos sobre el intervalo QRS.

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

Farmacocinética).
Empleo en niños
No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.
Efectos en ancianos
No se requieren ajustes posológicos basados exclusivamente en la edad; sin embargo, deberá considerarse la posibilidad de un clearance renal reducido de desvenlafaxina al determinar la dosis (ver Empleo en geriatría y Farmacocinética).
Discontinuación de VELDEX
Se han registrado síntomas asociados con la supresión de desvenlafaxina, otros IRSN o ISRS. Se deberá controlar a los pacientes para detectar estos síntomas al suspender el tratamiento. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar del corte abrupto, cuando sea posible. Si se produjeran síntomas intolerables luego de la disminución de la dosis o la suspensión del tratamiento, se considerará la reanudación de la dosis anteriormente recetada. Luego el médico podrá continuar reduciendo la dosis, pero a un ritmo más gradual (ver Precauciones y Reacciones Adversas)

Contraindicaciones
Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, clorhidrato de venlafaxina o alguno de los excipientes de la formulación.
Inhibidores de la monoaminooxidasa
Desvenlafaxina no debe emplearse concomitantemente en pacientes que tomen inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o en pacientes que hayan recibido un
IMAO dentro de los 14 días anteriores debido al riesgo de interacciones serias, a veces mortales, con el tratamiento con IRSS o ISRS o con otros agentes serotoninérgicos. Estas reacciones han sido asociadas con síntomas que incluyen temblor, mioclonía, diaforesis, náuseas, vómitos, rubores, mareos, hipertermia con características similares al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones, rigidez, inestabilidad autónoma con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y alteraciones del estado mental desde un estado de agitación extrema hasta el delirio y coma. De acuerdo con la vida media de la desvenlafaxina, deben transcurrir 7 días desde la suspensión de desvenlafaxina antes de comenzar el tratamiento con un IMAO. (ver Posología y Forma de administración).

Advertencias
El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular.
Esto incluye:
a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la aparición de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.
Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor, como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas pueden ser precursores de ideación suicida emergente.
Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.
Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.
Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.
La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.
Exacerbación clínica de los síntomas depresivos, cambios inusuales de conducta y suicidalidad
El succinato de desvenlafaxina es un IRSN, una clase de medicamento que puede emplearse para tratar la depresión. Deberá mantenerse bajo control adecuado y estrecha observación a todos los pacientes tratados con desvenlafaxina para detectar exacerbación clínica y suicidalidad. Deberá advertirse a los pacientes, sus familiares y cuidadores que estén alertas ante la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales de comportamiento, empeoramiento de la depresión e ideación suicida, especialmente al iniciarse el tratamiento o durante cambios en las dosis o régimen posológico. Deberá considerarse el riesgo de intentos de suicidio, en especial en pacientes deprimidos e iniciarse el tratamiento con la dosis más baja posible, acorde con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.
El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos por sí mismos son fuertes factores predisponentes de suicidio. Los análisis combinados de los estudios controlados con placebo de corta duración con antidepresivos (ISRS y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidalidad en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios de corta duración no mostraron un aumento en el riesgo de suicidalidad con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años; se observó una reducción del riesgo de suicidalidad con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años o mayores.
En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses), que involucraron a 4400 pacientes niños con depresión mayor, desorden obsesivo-compulsivo u otras alteraciones psiquiátricas, placebo controlados, quienes fueron tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observó un incremento del doble en riesgo de suicidio del grupo que recibió el antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus 2%).
Antes iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.
Exámenes de pacientes para detectar trastorno bipolar
Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. En términos generales, aunque no se ha establecido en estudios controlados, se considera que el tratamiento de tal episodio con sólo un antidepresivo puede aumentar la posibilidad de precipitar un episodio maníaco/mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas 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 de fase 2 y fase 3 en Trastorno Depresivo Mayor (TDM), se registró manía en aproximadamente el 0,1% de los pacientes tratados con desvenlafaxina. También se ha informado de activación de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor tratados con otros antidepresivos comercializados. Al igual que con otros antidepresivos, desvenlafaxina deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de manía o hipomanía.
Síndrome serotonínico
Al igual que con otros agentes serotoninérgicos es posible la aparición del síndrome serotonínico, cuadro potencialmente mortal, con el tratamiento con desvenlafaxina, sobre todo con la administración concomitante de otros agentes sertoninérgicos (tales como ISRS, IRSN y triptanos) y con otros medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (tales como los IMAO). Los síntomas del síndrome serotonínico pueden incluir cambios en el estado mental (por ej.: agitación, alucinaciones y coma), disautonomía (por ej.: taquicardia, presión lábil e hipertermia), anormalidadesneuromusculares (por ej.: hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ej.: náuseas, vómitos y diarrea) (ver Interacciones).
El empleo concomitante de desvenlafaxina y un IMAO está contraindicado (ver Contraindicaciones).
Si el tratamiento concomitante de desvenlafaxina con un ISRS, otro IRSN o un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (triptano) estuviera clínicamente justificado, se recomienda una estrecha observación del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y aumentos de la dosis.
No se recomienda el empleo concomitante de desvenlafaxina con precursores de la serotonina (tales como suplementos triptófanos).
Glaucoma de ángulo estrecho
Se han registrado casos de midriasis asociados con la desvenlafaxina; por lo tanto, deberá controlarse a los pacientes con presión intraocular elevada o con riesgo de presentar glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado). (ver Reacciones Adversas).

Precauciones
Coadministración de fármacos que contiene velafaxina y/o desvenlafaxina
Los productos que contienen succinato de desvenlafaxina no deben utilizarse concomitantemente con productos que contengan clorhidrato de venlafaxina o con productos que contengan succinato de desvenlafaxina.
Efectos sobre la presión arterial
Se observó elevación de la presión arterial en algunos pacientes tratados en estudios clínicos, especialmente con las dosis más altas. Deberá controlarse la hipertensión existente antes del tratamiento con desvenlafaxina. Se recomienda monitoreo periódico de la presión arterial en pacientes que reciban desvenlafaxina. Se han comunicado casos de hipertensión arterial con desvenlafaxina que requirieron tratamiento inmediato. Se recomienda precaución en pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse comprometidas por elevación de la presión arterial.
Los incrementos sostenidos de la presión arterial podrían tener consecuencias adversas. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión arterial mientras reciben desvenlafaxina. En los estudios controlados, el tratamiento con desvenlafacina estuvo asociado con hipertensión sostenida, definida como presión arterial diastólica en posición supina (TADS) emergente del tratamiento ≥ 90 mm Hg y ≥ 10 mm Hg por encima del valor basal durante re visitas consecutivas durante el curso del tratamiento, con todas las dosis de 50 mg/día a 400 mg/día (ver Tabla) (ver Reacciones Adversas)

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

Enfermedad cardiovascular/cerebrovascular
Se recomienda precaución cuando se administra desvenlafaxina a pacientes con trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o del metabolismo de los lípidos. En estudios clínicos con desvenlafaxina se observó elevación de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. No se ha evaluado sistemáticamente el tratamiento con desvenlafaxina en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio, cardiopatía inestable, hipertensión no controlada o enfermedad cerebrovascular. Los pacientes con estos diagnósticos, excepto enfermedad cerebrovascular, fueron excluidos de los estudios clínicos (ver Reacciones Adversas).
Lípidos séricos
Se observaron aumentos dosis dependientes del colesterol sérico total en ayunas, colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) y triglicéridos en los estudios clínicos. Durante el tratamiento con desvenlafaxina deberán realizarse determinaciones de los lípidos séricos (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 trastornos convulsivos. Los pacientes con antecedentes de convulsiones fueron excluidos de los estudios clínicos precomercialización. La desvenlafaxina debe recetarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos (ver Reacciones Adversas).
Efectos de la suspensión de desvenlafaxina
Durante la comercialización de IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina) e ISRS (inhibidores de la recaptación de serotonina), se presentaron informes espontáneos de eventos adversos manifestados al suspender la administración de estas drogas, particularmente en forma abrupta, tales como: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, trastornos sensoriales (por ej.: parestesias tales como sensaciones de descarga eléctrica), ansiedad, confusión, cefalea, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. Aunque estos eventos son generalmente autolimitanes, algunos se informaron como síntomas serios de suspensión del tratamiento.
Se deberá controlar a los pacientes al suspender el tratamiento con desvenlafaxina. Siempre que sea posible, se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una suspensión abrupta. Si se produjeran síntomas intolerables después de disminuir la dosis o suspender el tratamiento, se considerará la reanudación de la dosis anterior (ver Posología – Forma de Administración y Reacciones Adversas)
Sangrado anormal
Los inhibidores de la recaptación de serotonina pueden producir anormalidades 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).

Información para el Paciente
El médico que receta el medicamento u otros profesionales de la salud deben informar a los pacientes, sus familiares y las personas a cargo del cuidado del paciente sobre los riesgos y beneficios asociados con el tratamiento con desvenlafaxina y asesorarlo sobre el empleo correcto del medicamento.
Se deberá advertir a los pacientes de los siguientes problemas informándoles que notifiquen a su médico en caso de producirse durante el tratamiento con desvenlafaxina.
Exacerbación clínica y riesgo de suicidio
Se recomienda a los pacientes, sus familiares y prestadores de cuidados que estén atentos ante la presencia de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (intranquilidad psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales de comportamiento, agravación de la depresión e ideación suicida, especialmente al inicio del tratamiento antidepresivo y cuando se aumenta o reduce la dosis. Se recomendará a los familiares y cuidadores del paciente que vigilen a diario la aparición de tales síntomas, dado que los cambios pueden ser abruptos. Dichos síntomas deberán ser notificados al médico o profesional de la salud del paciente, especialmente si son graves, de comienzo abrupto o no formaban parte de los síntomas que presentaba el paciente. Síntomas como los mencionados pueden estar asociados con un mayor riesgo de ideas y conductas suicidas e indican la necesidad de un monitoreo muy estricto y posibles cambios en la medicación.

Interacciones medicamentosas
Inhibidores de la 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 similares a la desvelafaxina (IRSN o ISRS), o en pacientes que tras la suspensión reciente del IRSN o ISRS comenzaron el tratamiento con un IMAO. (ver Contraindicaciones)
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. (ver Precauciones y Advertencias)
Síndrome serotonínico
Basados en el mecanismo de acción de desvenlafaxina y el potencial del síndrome serotoninérgico, se recomienda precaución cuando se coadministre desvenlafaxina con otros fármacos que pudieran afectar los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos (ver Precauciones y Advertencias)
Medicamentos que interfieren con la hemostasia (tales como AINEs, aspirina, warfarina)
La liberación de serotonina por las plaquetas desempeña un importante papel en la hemostasia. Los estudios epidemiológicos de diseño de cohortes han demostrado una relación entre el empleo de psicotrópicos que interfieren en la recaptación de serotonina y la incidencia de hemorragia gastrointestinal superior. Estos estudios también han demostrado que el empleo concomitante de un AINE o aspirina puede aumentar el riesgo de hemorragia. Se ha informado de alteración de los efectos anticoagulantes y aumento de hemorragia con la administración concomitante de ISRS e IRSN y warfarina. Los pacientes tratados con warfarina deben ser cuidadosamente controlados cuando se inicie o suspenda el tratamiento con desvenlafaxina.
Etanol
Un estudio clínico ha demostrado que la desvenlafaxina no incrementa los trastornos psicomotores inducidos por el etanol. Sin embargo, al igual que con todas las drogas que actúan sobre el SNC, se deberá advertir a los pacientes que eviten el consumo de alcohol durante el tratamiento con desvenlafaxina.
Potencial de alteración de la desvenlafaxina por otros fármacos
• Inhibidores de CYP3A4 (ketoconazol)
La CYP3A4 interviene mínimamente en la eliminación de desvenlafaxina. En un estudio clínico, el ketoconazol (200 mg dos veces al día) aumentó el área bajo la curva de concentración vs tiempo (AUC) de la desvenlafaxina (dosis única de 400 mg) en aproximadamente un 43%, una débil interacción y la Cmax en alrededor del 8%. La administración concomitante de desvenlafaxina con potentes inhibidores de CYP3A4 puede producir una mayor exposición a la desvenlafaxina.
• Inhibidores de otras enzimas CYP
De acuerdo con datos in vitro, no es probable que las drogas que inhiben a las isoenzimas 1A1, 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2E1 de CYP tengan un efecto significativo sobre el perfil farmacocinético de la desvenlafaxina.
Potencial de alteración de otros fármacos por la desvenlafaxina
• Drogas metabolizadas por CYP2D6 (desipramina)
Los estudios in vitro demostraron un efecto inhibitorio mínimo de la desvenlafaxina sobre CYP2D6. Los estudios clínicos han demostrado que la desvenlafaxina no tiene efectos clínicamente significativos sobre el metabolismo de CYP2D6 en dosis de 100 mg diarios. Cuando se administró succinato de desvenlafaxina en una dosis de 100 mg diarios junto con una dosis única de 50 mg de desipramina, un sustrato de CYP2D6, la Cmax y el AUC de la desipramina aumentaron aproximadamente un 25% y 17%, respectivamente. Cuando se administraron 400 mg (8 veces la dosis recomendada de 50 mg), la Cmax y el AUC de la desipramina aumentaron aproximadamente un 50% y 90%, respectivamente. La administración concomitante de desvenlafaxina con una droga metabolizada por CYP2D6 puede derivar en concentraciones más elevadas de dicha droga.
• Drogas metabolizadas por CYP3A4 (midazolam)
In vitro la desvenlafaxina no inhibe a la isoenzima CYP3A4. En un estudio clínico se coadministró desvenlafaxina 400 mg diarios (8 veces la dosis recomendada de 50 mg) con una dosis única de 4 mg de midazolam (un sustrato de CYP3A4). El AUC y la Cmax de midazolam se redujeron en aproximadamente un 31% y 16% respectivamente. La administración concomitante de desvenlafaxina con una droga metabolizada por CYP3A4 puede derivar en exposiciones más bajas a dicha droga.
• Drogas metabolizadas por CYP1A2, 2A6, 2C9 y 2C19
In vitro, la desvenlafaxina no inhibe a las isoenzimas de CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 y 2C19, y no es probable que altere la farmacocinética de las drogas metabolizadas por las isoenzimas de CYP.
Transportador de la P-glucoproteína
In vitro, la desvenlafaxina no es un sustrato o un inhibidor del transportador de la P-glucoproteína. No es probable que la farmacocinética de desvenlafaxina se vea alterada por drogas que inhiben al transportador P-glucoproteína, ni que la desvenlafaxina altere la farmacocinética de drogas que son sustratos del transportador de la P-glucoproteína.
Terapia electroconvulsiva
No hay datos clínicos que establezcan los riesgos y/o beneficios de la terapia electroconvulsiva combinada con el tratamiento con desvenlafaxina para el trastorno depresivo mayor.
Efectos sobre las actividades que requieren concentración y precisión
Interferencia con la función cognitiva y motora
Los resultados de un estudio clínico que evaluó los efectos de la desvenlafaxina sobre la conducta en voluntarios sanos, no revelaron alteraciones clínicamente significativas de la función psicomotora, cognitiva ni de la conducta compleja. Sin embargo, debido a que los psicofármacos pueden alterar el juicio, el pensamiento o la capacidad motora, deberá advertirse a los pacientes respecto del riesgo de operar maquinaria peligrosa o conducir automóviles hasta estar razonablemente seguros de que el tratamiento con desvenlafaxina no afecta su capacidad para realizar estas actividades.

Abuso y dependencia
Dependencia física y psicológica

Si bien la desvelafanixa no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios preclínicos o clínicos por su potencial de abuso, no se observaron indicios de conducta de búsqueda de la droga en los estudios clínicos.
Embarazo y Lactancia: no deberá utilizarse durante el embarazo ni durante la lactancia.
Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y eficacia de la desvenlafaxina en pacientes menores de 18 años.
Uso en geriatría: no se requieren ajustes posológicos en los ancianos basados únicamente en la edad; si embargo, se deberá tener en cuenta el posible clearance reducido de la desvenlafaxina al determinar la dosis (ver Posología – Forma de Administración y Farmacocinética)
En algunos pacientes ancianos no puede excluirse una mayor sensibilidad a la desvenlafaxina. No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre pacientes de 65 años o mayores y los pacientes más jóvenes, sólo se observó una mayor incidencia de hipotensión ortostática sistólica en los pacientes ≥ 65 años.

Reacciones adversas
La frecuencia esperada de reacciones adversas se presenta en las siguientes categorías de frecuencia del Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS):
Muy comunes ≥ 10%
Comunes: ≥ 1% y < 10%
Infrecuentes: ≥ 0,1% y <1%
Raras: ≥ 0,01% y < 0,1%
Muy raras: <0,01%
- Trastornos cardíacos. Comunes: palpitaciones, taquicardia.
- Trastornos del oído y laberinto. Comunes: tinnitus.
- Trastornos oculares. Comunes: visión borrosa, midriasis.
- Trastornos gastrointestinales. Muy comunes: náuseas, xerostomía, constipación. Comunes: diarrea, vómitos.
- Trastornos generales y en el sitio de administración. Muy comunes: fatiga.
Comunes: escalofríos, astenia, sentirse nervioso, irritabilidad.
Infrecuentes: síndrome de supresión del medicamento.
- Trastornos del sistema inmunitario. Infrecuentes: hipersensibilidad.
- Pruebas complementarias. Comunes: aumento de peso, elevación de la presión arterial, disminución de peso, elevación del colesterol sérico. Infrecuentes: elevación de triglicéridos en sangre, anormalidad en las pruebas de la función hepática, elevación de prolactina en sangre.
- Trastornos metabólicos y nutricionales. Comunes: disminución del apetito.
- Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo. Comunes: rigidez musculoesquelética.
- Trastonos del sistema nervioso. Muy comunes: cefalea, mareos. Comunes: somnolencia, temblores, parestesia, disgeusia, trastornos en la atención. Infrecuentes: sincope. Raros: convulsiones, trastornos extrapiramidales.
- Trastornos psiquiátricos. Muy comunes: insomnio. Comunes: ansiedad, trastornos del sueño, nerviosismo, disminución de la líbido, anorgasmia, orgasmo anormal. Infrecuentes: despersonalización, hipomanía.
- Trastornos renales y urinarios. Comunes: disuria. Raros: proteinuria.
- Trastornos del sistema reproductor y mamas. Comunes: disfunción eréctil, eyaculación retardada, trastornos en la eyaculación*. Infrecuentes: disfunción sexual.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. Comunes: bostezos. Infrecuentes: epistaxis
- Trastornos de piel y tejido subcutáneo. Muy comunes: hiperhidrosis. Comunes: erupción cutánea. Desconocido: angioedema.
- Trastornos vasculares. Comunes: sofocos. Infrecuentes: hipotensión ortostática.
* Frecuencia calculada sólo en base a hombres
Eventos adversos isquémicos cardíacos
En los estudios clínicos, hubo informes infrecuentes de eventos adversos isquémicos cardíacos, tales como isquemia miocárdica, infarto de miocardio y oclusión coronaria que requirió revascularización; estos pacientes presentaban múltiples factores de riesgo cardíaco subyacentes. Una mayor cantidad de pacientes manifestó estos eventos durante el tratamiento con desvenlafaxina en comparación el placebo (ver Precauciones)
Síntomas de discontinuación
Las reacciones adversas al medicamento informadas en relación con la suspensión abrupta del tratamiento, reducción abrupta de la dosis o de la disminución, progresiva del tratamiento en los estudios clínicos en TDM, con una incidencia ≥ 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 – Forma de Administración y Precauciones)
Reacciones adversas que motivaron la suspensión del tratamiento
Las reacciones adversas más comunes que produjeron la suspensión del tratamiento en por lo menos el 2% de los pacientes tratados con desvenlafaxina en los estudios de corta duración (hasta 8 semanas) fueron: náuseas (4%), mareos (2%); en el estudio de larga duración (hasta 9 meses), el evento más común fue vómitos (2%).

Sobredosificación
La experiencia clínica con la sobredosis de succinato de desvenlafaxina en seres humanos es limitada.
Entre los pacientes incluidos en los estudios precomercialización del succinato de desvenlafaxina para el trastorno depresivo mayor, cuatro adultos que ingirieron dosis superiores a 800 mg de succinato de desvelafaxina (4000 mg [desvenlafaxina sola], 900, 1800 y 5200 mg [en combinación con otros fármacos]) se recuperaron. Además, el hijo de 11 meses de un paciente ingirió accidentalmente 600 mg de succinato de desvenlafaxina, recuperándose luego de ser tratado.
Las reacciones adversas observadas fueron: vómitos, agitación, temblores, náuseas, constipación, diarrea, parestesia y taquicardia.
No se conocen antídotos específicos para la sobredosis de desvenlafaxina. No se recomienda la inducción de emesis. Debido al volumen moderado de distribución de esta droga, no es probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión resulten de utilidad.
El tratamiento deberá consistir en las medidas generales aplicadas a toda intoxicación con ISRS/IRSN. Mantener una adecuada permeabilidad de las vías respiratorias, oxigenación ventilación. Monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales. Asimismo se recomiendan medidas generales de apoyo y tratamiento sintomático. Si fuera necesario, podrá indicarse lavado gástrico con sonda orogástrica de grueso calibre y adecuada protección de las vías aéreas, si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. Deberá administrarse carbón activado.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación
Envases con 30 comprimidos de liberación prolongada.

Forma de conservación
- Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Fecha de última revisión: julio de 2014

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.
MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N° 57.150
Laboratorios CASASCO S.A.I.C. - Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

INFORMACION PARA EL PACIENTE
- CONSULTE A SU MÉDICO -

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar VELDEX y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

¿Qué es VELDEX para qué se usa?
La desvenlafaxina es un antidepresivo incluido dentro del grupo de las sustancias denominados inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (ISRN). Estos medicamentos se utilizan para el alivio sintomático de la depresión mayor.
Las personas con depresión pueden presentar niveles bajos de serotonina y noradrenalina en el cerebro. No se conoce completamente cómo funcionan los antidepresivos, pero pueden ayudar a aumentar los niveles de serotonina y noradrenalina en este órgano y mejorar los síntomas de la enfermedad.

Antes de usar VELDEX
No use VELDEX si
Si es alérgico (hipersensible) a este principio activo, a venlafaxina o a cualquiera de los demás componentes de la especialidad farmacéutica que le han recetado. Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.
Los síntomas de alergia pueden incluir
- Crisis de asma, con dificultad respiratoria, respiración con silbidos audibles o respiración rápida.
- Hinchazón más o menos brusca de cara, labios, lengua u otro lugar del cuerpo. Es espec