



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **13180**

BUENOS AIRES, **01 DIC. 2016**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008435-12-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones QUIMICA ARISTON S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **-13180**

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°
- 13180

N° 1490/92 y del Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ARI 127 y nombre/s genérico/s DESVENLAFAXINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por QUIMICA ARISTON S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **-13180**

leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.

Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-008435-12-0

DISPOSICIÓN N°: **-13180**



Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

- **13180**

Nombre comercial: ARI 127

Nombre/s genérico/s: DESVENLAFAXINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: O'CONNOR 555/59, VILLA SARMIENTO, MORON,
PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA.

Nombre Comercial: ARI 127.

Clasificación ATC: N06AX23.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR
(DSM IV)

Concentración/es: 50 mg de DESVENLAFAXINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DESVENLAFAXINA 50 mg.

M
/



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.5 mg,
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 70 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 150 mg,
LECITINA DE SOJA 1.2 mg, LACTOSA ANHIDRA 72.5 mg,
POLIVINILPIRROLIDONA K 30 4 mg, CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 8.10
mg, DEXTROSA MONOHIDRATO 2.55 mg, MALTODEXTRINA 3.37 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE.

Presentación: 10, 30, 60, 100 Y 1000 COMPRIMIDOS DE LIBERACION
MODIFICADA, SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 10, 30, 60, 100 Y 1000 COMPRIMIDOS DE
LIBERACION MODIFICADA, SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO
EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA DESDE 15°C HASTA
30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA

Nombre Comercial: ARI 127.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Clasificación ATC: N06AX23.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (DSM IV).

Concentración/es: 100 mg de DESVENLAFAXINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DESVENLAFAXINA 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.5 mg,
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 70 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 100 mg,
LECITINA DE SOJA 1.2 mg, LACTOSA ANHIDRA 72.5 mg,
POLIVINILPIRROLIDONA K 30 4 mg, CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 8.10 mg,
DEXTOSA MONOHIDRATO 2.55 mg, AZUL BRILLANTE (LACA ALUMINICA 11%) 0.02 mg, MALTODEXTRINA 3.37 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: 10, 30, 60, 100 Y 1000 COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA, SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 10, 30, 60, 100 Y 1000 COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA, SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **13180**

M

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° 13180

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

-13180
01 DIC. 2016



9. Proyecto de rótulos:

ARI 127
DESVENLAFAXINA 50 mg
Comprimidos de Liberación Modificada

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 Comprimidos de Liberación Modificada.

Composición:

Cada comprimido de ARI 127 50 mg contiene:

Desvenlafaxina	50,00 mg
Excipientes:	
Lactosa Monohidrato	150,00 mg
Polivinilpirrolidona K30	4,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	70,00 mg
Lactosa anhidra	72,50 mg
Estearato de Magnesio	3,50 mg
Carboximetilcelulosa Sódica	8,10 mg
Maltodextrina	3,37 mg
Dextrosa Monohidrato	2,55 mg
Lecitina de soja	1,20 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Ver prospecto adjunto.

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Vencimiento:

Nº de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Forma de conservación: Conservar preferentemente a temperatura entre 15° y 30°C

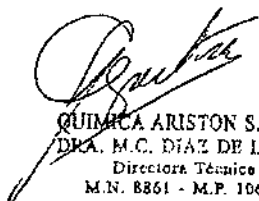
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo de Morón, Pcia de Buenos Aires.

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

El mismo rótulo se repite para envases de 30 y 60 Comprimidos de Liberación Modificada.


QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DÍAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

-19180



9. Proyecto de rótulos:

ARI 127
DESVENLAFAXINA 50 mg
Comprimidos de Liberación Modificada

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 100 Comprimidos de Liberación Modificada. (Uso Hospitalario Exclusivo)

Composición:

Cada comprimido de ARI 127 50 mg contiene:

Desvenlafaxina	50,00 mg
Excipientes:	
Lactosa Monohidrato	150,00 mg
Polivinilpirrolidona K30	4,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	70,00 mg
Lactosa anhidra	72,50 mg
Estearato de Magnesio	3,50 mg
Carboximetilcelulosa Sódica	8,10 mg
Maltodextrina	3,37 mg
Dextrosa Monohidrato	2,55 mg
Lecitina de soja	1,20 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Ver prospecto adjunto.

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Vencimiento:

Nº de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Forma de conservación: Conservar preferentemente a temperatura entre 15° y 30°C

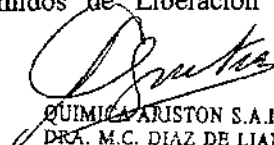
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

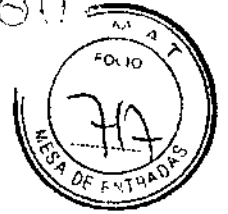
O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo de Morón, Pcia de Buenos Aires.

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farmacéutica.

El mismo rótulo se repite para envases de 1000 Comprimidos de Liberación Modificada.


QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8561 - M.P. 10620

-13180



9. Proyecto de rótulos:

ARI 127
DESVENLAFAXINA 100 mg
Comprimidos de Liberación Modificada

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 100 Comprimidos de Liberación Modificada. (Uso Hospitalario Exclusivo)

Composición:

Cada comprimido de ARI 127 100 mg contiene:

Desvenlafaxina	100,00 mg
Excipientes:	
Lactosa Monohidrato	100,00 mg
Polivinilpirrolidona K30	4,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	70,00 mg
Lactosa anhidra	72,50 mg
Estearato de Magnesio	3,50 mg
Carboximetilcelulosa Sódica	8,10 mg
Maltodextrina	3,37 mg
Dextrosa Monohidrato	2,55 mg
Lecitina de soja	1,20 mg
Laca Azul Brillante 11 %	0,02 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Ver prospecto adjunto.

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Vencimiento:

Nº de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Forma de conservación: Conservar preferentemente a temperatura entre 15° y 30°C

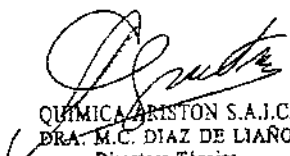
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo de Morón, Pcia de Buenos Aires.

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

El mismo rótulo se repite para envases de 1000 Comprimidos de Liberación Modificada.


QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

73180



9. Proyecto de rótulos:

ARI 127
DESVENLAFAXINA 100 mg
 Comprimidos de Liberación Modificada

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 Comprimidos de Liberación Modificada.

Composición:

Cada comprimido de ARI 127 100 mg contiene:

Desvenlafaxina	100,00 mg
Excipientes:	
Lactosa Monohidrato	100,00 mg
Polivinilpirrolidona K30	4,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	70,00 mg
Lactosa anhidra	72,50 mg
Estearato de Magnesio	3,50 mg
Carboximetilcelulosa Sódica	8,10 mg
Maltodextrina	3,37 mg
Dextrosa Monohidrato	2,55 mg
Lecitina de soja	1,20 mg
Laca Azul Brillante 11 %	0,02 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Ver prospecto adjunto.

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Vencimiento:

Nº de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Forma de conservación: Conservar preferentemente a temperatura entre 15° y 30°C


Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
 Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo de Morón, Pcia de Buenos Aires.

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farmacéutica.

El mismo rótulo se repite para envases de 30 y 60 Comprimidos de Liberación Modificada.


 QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
 DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
 Directora Técnica
 M.N. 8861 - M.P. 10620



8. Proyecto de prospectos y/o información para el paciente.

ARI 127
DESVENLAFAXINA 50 - 100 mg
Comprimidos de Liberación Modificada

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Composición:

Cada Comprimido de Liberación Modificada de ARI 127 50 mg contiene:

Desvenlafaxina	50,00 mg
Excipientes:	
Lactosa Monohidrato	150,00 mg
Polivinilpirrolidona K30	4,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	70,00 mg
Lactosa anhidra	72,50 mg
Estearato de Magnesio	3,50 mg
Carboximetilcelulosa Sódica	8,10 mg
Maltodextrina	3,37 mg
Dextrosa Monohidrato	2,55 mg
Lecitina de soja	1,20 mg

Cada Comprimido de Liberación Modificada de ARI 127 100 mg contiene:

Desvenlafaxina	100,00 mg
Excipientes:	
Lactosa Monohidrato	100,00 mg
Polivinilpirrolidona K30	4,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	70,00 mg
Lactosa anhidra	72,50 mg
Estearato de Magnesio	3,50 mg
Carboximetilcelulosa Sódica	8,10 mg
Maltodextrina	3,37 mg
Dextrosa Monohidrato	2,55 mg
Lecitina de soja	1,20 mg
Laca Azul Brillante 11 %	0,02 mg

Acción terapéutica:

Antidepresivo.

Código ATC: N06AX23

Indicaciones:

Tratamiento del trastorno depresivo mayor (DSM IV).

ACCION FARMACOLOGICA


QUÍMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIANO
Directora Técnica
M.N. 8261 - M.P. 10620

15180



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

Farmacocinética:

La farmacocinética de dosis únicas de desvenlafaxina es lineal y proporcional a la dosis de un rango posológico de 50 a 600 mg/ día. 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.

Absorción y distribución

La biodisponibilidad oral absoluta de desvenlafaxina después de la administración oral es de alrededor del 80%.

Un estudio sobre el efecto de los alimentos que incluía la administración de desvenlafaxina a sujetos sanos bajo condiciones de ayuno y con alimentos (comida de alto contenido graso) indicó que la C_{max} se incrementó alrededor del 16% cuando se administró con alimentos, mientras que el AUC fue similar. Esta diferencia no es clínicamente significativa; por lo tanto, ARI 127 puede tomarse sin considerar las comidas.

La unión a proteínas plasmáticas de desvenlafaxina es baja (30%) y es independiente de la concentración del fármaco. El volumen de distribución de desvenlafaxina en estado estacionario luego de la administración intravenosa es de 3,4 l/kg, indicando distribución en los compartimentos no vasculares.

Metabolismo y excreción

Desvenlafaxina es principalmente metabolizada mediante conjugación (mediada por las isoformas UGT, tales como UGT1A1, UGT1A3, UGT2B4, UGT2B15 y UGT2B17) y, en menor medida, a través del metabolismo oxidativo.

CYP3A4 es la isoenzima del citocromo P450 que media el metabolismo oxidativo (N-desmetilación) de desvenlafaxina. La vía metabólica de CYP2D6 no está involucrada y, luego de la administración de 100 mg, la farmacocinética de desvenlafaxina fue similar en los sujetos con el fenotipo metabolizador rápido y lento CYP2D6. Aproximadamente el 45% de desvenlafaxina se excreta sin metabolizar en la orina a las 72 horas de la administración oral. Aproximadamente el 19% de la dosis administrada se excreta como el metabolito glucurónico y < 5% como el metabolito oxidativo (N, O-didesmetil-desvenlafaxina) en la orina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

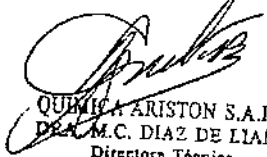
Tratamiento inicial del trastorno depresivo mayor:

ARI 127 puede tomarse con las comidas o lejos de ellas, aproximadamente a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben tragarse enteros con un sorbo de agua, no pueden partirse, masticarse, triturarse ni disolverse.

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.


QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DR. M.C. DIAZ DE LIANO
Directora Técnica
M.N. 8361 - M.P. 10620



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 del trastorno depresivo mayor requieren varios meses o más de tratamiento farmacológico sostenido.

Se desconoce cuál es el período más prolongado de eficacia de la dosis de 50 mg/día. Es necesario controlar periódicamente a los pacientes para determinar la necesidad de continuación del tratamiento.

Discontinuación del tratamiento:

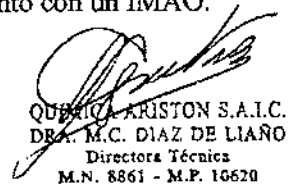
Se han informado síntomas asociados con la interrupción del tratamiento con la Desvenlafaxina y con otros antidepresivos SNRI (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina) y SSRI (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Los pacientes deben ser controlados para detectar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

Cambio desde 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 ARI 127. Por otra parte, debe transcurrir un mínimo de 7 días entre la interrupción del tratamiento con ARI 127 y el comienzo del tratamiento con un IMAO.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad reconocida a la Desvenlafaxina, a la venlafaxina o a cualquiera de los componentes del producto. ARI 127 no debe ser usado concomitantemente en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o que los han tomado en los 14 días precedentes, debido al riesgo de interacciones medicamentosas serias, a veces fatales, de los IMAO con los SNRI, los SSRI y otras drogas serotoninérgicas. Estas interacciones se han asociado con los siguientes síntomas: Temblor, mioclonía, diaforesis, náuseas, vómitos, flushing, vértigos, hipertermia con características que remedan el síndrome neuroléptico maligno, convulsiones, rigidez, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental que incluyen agitación extrema que progresa al delirio y al coma. Teniendo en cuenta la vida media de la Desvenlafaxina, luego de interrumpir el tratamiento con ARI 127 deben pasar por lo menos siete días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO.


 QUEBRIC ARISTON S.A.I.C.
 Dra. M.C. DIAZ DE LIANO
 Directora Técnica
 M.N. 8861 - M.P. 16620



También está contraindicado comenzar la administración de desvenlafaxina a pacientes tratados con un inhibidor reversible de la IMAO tal como linezolid o en quienes se ha administrado azul de metileno por vía intravenosa debido a que existe un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico.

ADVERTENCIAS

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

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.

Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.


Se ha informado que los antidepresivos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

En estudios de corto plazo no se ha observado un aumento del riesgo de pensamientos y conductas suicidas en adultos mayores de 24 años y se ha informado disminución del riesgo en adultos de 65 años o mayores. Por su propia naturaleza, la depresión y otros trastornos psiquiátricos se asocian con aumento del riesgo de suicidio.

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


 QUIMICARGSTON S.A.I.C.
 DRA. M.C. DIAZ DE LLANO
 Directora Técnica
 M.N. 8261 - M.P. 10620



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 neuroléptico 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 ISRS, 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), anormalidades 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 neuroléptico 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 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 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


QUÍMICA KRISTON S.A.I.C.
DEA M.C. DIAZ DE LIANO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620



desvenlafaxina no deben utilizarse concomitantemente con productos que contengan clorhidrato de venlafaxina o con otros productos que también contengan 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. 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 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 elevaciones relacionadas con la 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*).

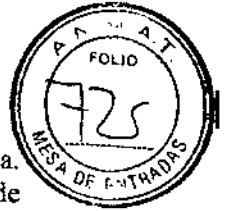
Convulsiones

Se han registrado casos de convulsiones en los estudios clínicos 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. 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 selectivos 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 ejemplo, parestesias tales como sensaciones de descarga eléctrica), ansiedad, confusión, cefalea, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. Aunque estos eventos son generalmente autolimitantes, algunos se informaron como síntomas serios de suspensión del tratamiento.


QUILMERA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620



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 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 selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN), incluyendo desvenlafaxina pueden aumentar el riesgo de eventos de sangrado. El uso concomitante de aspirina, antiinflamatorios no esteroides (AINEs), warfarina y otros anticoagulantes pueden aumentar este riesgo. Los eventos de sangrado relacionados con IRS y IRSN han variado desde equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias potencialmente mortales. Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo de sangrado, asociado con el uso concomitante de desvenlafaxina y AINEs, aspirina u otros medicamentos que afecten la coagulación o sangrado.

Hiponatremia

Se han referido casos de hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética con IRSN e ISRS (incluyendo succinato de desvenlafaxina), generalmente en pacientes con depleción de volumen o deshidratación, ancianos y en pacientes que toman diuréticos (ver *Reacciones adversas*).

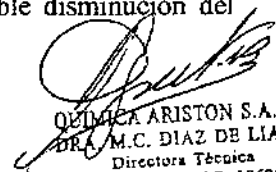
Embarazo

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

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 este 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. Cuando se determine la dosis, debe considerarse además la posible disminución del


QUÍMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIANO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

13180



clearance renal en los ancianos. Los SSRIs y los SNRIs, 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 renal severo (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 el ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática: No es necesario el ajuste de la dosis inicial en pacientes con deterioro de la función hepática.

Interacciones medicamentosas:

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Se han registrado reacciones adversas, algunas de ellas serias, en pacientes a los que se les suspendió el tratamiento con un inhibidor de la monoaminoxidasa (por ejemplo, inhibidores reversibles de la MAO tales como linezolid y azul de metileno por vía intravenosa) e inmediatamente comenzaron el tratamiento con antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a la desvenlafaxina (IRSNo ISRS), o en pacientes que tras la suspensión reciente del IRSNo ISRS comenzaron el tratamiento con un IMAO. La administración concomitante de desvenlafaxina en pacientes que toman inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) está contraindicada (ver *Posología - Forma de Administración y 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 triptófanos, ISRS, otros IRSN, litio, sibutramina, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina 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] y azul de metileno), o con precursores de la serotonina (tales como suplementos triptófanos) (ver *Contraindicaciones y 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 triptófanos) (ver *Advertencias*).

Drogas que afectan la hemostasia (por ej.: AINEs, aspirina, warfarina)


QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8261 - M.P. 10620



La liberación de serotonina por parte de las plaquetas desempeña un papel importante en la hemostasia. Los estudios epidemiológicos de diseño de cohortes y casos y controles han demostrado una relación entre el uso de drogas psicotrópicas que interfieren la recaptación de la serotonina y la ocurrencia de hemorragia digestiva alta. También se ha demostrado que los AINEs o la aspirina pueden potenciar el riesgo de sangrado. La administración de SSRI y SNRI 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 se interrumpe 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

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

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, el AUC de la desipramina aumento aproximadamente un 17 %. Cuando se administraron 400 mg el AUC de la desipramina aumento aproximadamente un 90 %. Cuando el succinato de desvenlafaxina fue administrado en una dosis de 100 mg al día en combinación con una dosis única de codeína, un sustrato del CYP2D6 metabolizado a morfina; el AUC de la codeína se mantuvo sin cambios y el AUC de la morfina se redujo 8 % aproximadamente. La administración concomitante de desvenlafaxina con una droga metabolizada por el CYP2D6 puede derivar en concentraciones más elevadas de dicha droga y la disminución de las concentraciones de sus metabolitos.

• Drogas metabolizadas por CYP3A4

In vitro la desvenlafaxina no inhibe ni induce a la isoenzima CYP3A4. En un estudio clínico, la desvenlafaxina (400 mg diarios) redujo el AUC de midazolam (dosis única de 4 mg), un sustrato de CYP3A4, en aproximadamente un 31%. En un segundo estudio, desvenlafaxina 50 mg al día fue coadministrado con una dosis única de 4 mg de midazolam. El AUC y la Cmax de midazolam disminuyeron aproximadamente en un


QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIANO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620



29% y 14% respectivamente. La administración concomitante de desvenlafaxina con una droga metabolizada por el CYP3A4 puede derivar en exposiciones más bajas a dicha droga.

• **Drogas metabolizadas por CYP1A2, 2A6, 2C8, 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-glicoproteína

In vitro, la desvenlafaxina no es un sustrato o un inhibidor del transportador de la p-glicoproteína.

Terapia electroconvulsiva:

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

Interacciones droga-Test de laboratorio

Han sido reportados falsos-positivos en inmunoensayos de orina para detección de fenciclidina (PCP) y anfetamina en pacientes tomando desvenlafaxina. Esto se debe a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Los resultados falsos-positivos pueden esperarse durante varios días posteriores a la discontinuación de la terapia con desvenlafaxina. Los ensayos de confirmación, como la cromatografía de gases /espectrometría de masa, pueden distinguir desvenlafaxina de PCP y anfetamina.

EFFECTOS 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 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 los psicofármacos pueden alterar el juicio, el pensamiento o la capacidad motora, deberá advertirse a los pacientes respecto del riesgo de operar maquinaria peligrosa o conducir automóviles hasta estar razonablemente seguros de que el tratamiento con desvenlafaxina no afecta su capacidad para realizar estas actividades.

ABUSO Y DEPENDENCIA

Dependencia física y psicológica

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

REACCIONES ADVERSAS

En Contraindicaciones y Precauciones se refieren con detalle las siguientes reacciones adversas: hipersensibilidad, efectos sobre la presión arterial, sangrado anormal, midriasis, hipomanía y manía, aumento del colesterol y los triglicéridos, convulsiones.

Se ha informado que las reacciones adversas más frecuentes de la desvenlafaxina fueron: Náuseas, vértigos, insomnio, hiperhidrosis, constipación, somnolencia, disminución del apetito, ansiedad y disfunción sexual masculina.

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. Las reacciones adversas que llevaron al abandono o la disminución de la dosis con mayor frecuencia fueron: Náuseas, vómitos, vértigos y cefalea, irritabilidad, insomnio, diarrea, ansiedad, sueños anormales, fatiga e hiperhidrosis.

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

- Cardíacas: Palpitaciones, taquicardia, aumento de la presión arterial.
- De la piel y tejidos blandos: Hiperhidrosis, rash.
- Gastrointestinales: Náuseas, sequedad bucal, diarrea, constipación, vómitos.
- Generales: Fatiga, escalofríos, astenia, inquietud.
- Metabólicas y nutricionales: Disminución del apetito, disminución de peso.
- Neurológicas: Vértigo, somnolencia, cefalea, temblor, parestesia, trastorno de la atención.
- Psiquiátricas: Insomnio, ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, sueños anormales.
- Renales y urinarias: Dificultad para orinar.
- Respiratorias: Bostezos.
- Sensoriales: Visión borrosa, midriasis, tinnitus, disgeusia.
- Sexuales: Anorgasmia*, disminución de la libido, orgasmo anormal, trastornos de la eyaculación, disfunción eréctil, disfunción sexual (* en varones y mujeres, el resto sólo en varones).
- Vasculares: Tuforadas.

Otras reacciones adversas infrecuentes, informadas en $< 2\%$ de los pacientes con trastorno depresivo mayor fueron:

- Inmunológicas: Hipersensibilidad.
- De laboratorio: Pruebas de función hepática anormal, prolactinemia aumentada.
- Neurológicas: Convulsión, síncope, trastorno extrapiramidal.
- Psiquiátricas: Despersonalización, hipomanía.
- Respiratorias: Epistaxis.
- Vasculares: Hipotensión ortostática.

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.

Se han informado aumentos del colesterol total, del colesterol LDL y de los triglicéridos, siendo algunas de estas anomalías potencialmente significativas.

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas: La información clínica es limitada. Se han informado sobredosis de hasta 5.200 mg en adultos y 600 mg en niños, con recuperación total. Los síntomas clínicos posiblemente relacionados con la sobredosis fueron: cefalea, vómitos, agitación, vértigo, náuseas, constipación, diarrea, sequedad bucal, parestesias y taquicardia. Los síntomas de las sobredosis informadas con venlafaxina, de la cual la desvenlafaxina es un metabolito, 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


QUÍMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIANO
 Directora Técnica
 M.N. 8861 - M.P. 10620

13180



QRS, taquicardia sinusal y ventricular), bradicardia, hipotensión, rabdomiolisis, vértigo, necrosis hepática, síndrome serotoninico y muerte.

Tratamiento: Considerar la posibilidad de se hayan ingerido varias drogas. El tratamiento consiste en las medidas generales indicadas en la sobredosis de antidepresivos SSRI/SNRI. Asegurar la vía respiratoria, la oxigenación y la ventilación. Monitorear el ritmo cardiaco y los signos vitales.

Medidas generales sintomáticas y de soporte. En forma temprana y si fuera necesario, evacuación gástrica con sonda nasogástrica y protección adecuada de la vía respiratoria. Se puede administrar carbón activado.

No se recomienda la inducción del vómito. La diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la transfusión de intercambio no resultan beneficiosas.

No se han descripto antidotos específicos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan" (011) 4943-1455

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 20°C Y 25° C CON EXCURSIONES PERMITIDAS ENTRE 15 °C Y 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACIONES

ARI 127 50 mg: Envases conteniendo 10, 30 y 60 Comprimidos de Liberación Modificada: Venta al público

Envases conteniendo 100 y 1000 Comprimidos de Liberación Modificada: Uso hospitalario

ARI 127 100 mg: Envases conteniendo 10, 30 y 60 Comprimidos de Liberación Modificada: Venta al público.

Envases conteniendo 100 y 1000 Comprimidos de Liberación Modificada: Uso hospitalario

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

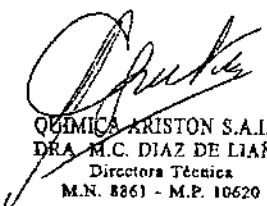
Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón

Pcia. de Buenos Aires.

Fecha última revisión:/...../.....


QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-008435-12-0

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **13180** y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por QUIMICA ARISTON S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ARI 127

Nombre/s genérico/s: DESVENLAFAXINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: O'CONNOR 555/59, VILLA SARMIENTO, MORON, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA.

Nombre Comercial: ARI 127.

Clasificación ATC: N06AX23.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR
(DSM IV)

Concentración/es: 50 mg de DESVENLAFAXINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DESVENLAFAXINA 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.5 mg,
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 70 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 150 mg,
LECITINA DE SOJA 1.2 mg, LACTOSA ANHIDRA 72.5 mg,
POLIVINILPIRROLIDONA K 30 4 mg, CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 8.10
mg, DEXTROSA MONOHIDRATO 2.55 mg, MALTODEXTRINA 3.37 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE.

Presentación: 10, 30, 60, 100 Y 1000 COMPRIMIDOS DE LIBERACION
MODIFICADA, SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 10, 30, 60, 100 Y 1000 COMPRIMIDOS DE
LIBERACION MODIFICADA, SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO
EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA DESDE 15°C HASTA
30°C.

Handwritten marks: a checkmark and an arrow pointing to the right.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA

Nombre Comercial: ARI 127.

Clasificación ATC: N06AX23.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (DSM IV).

Concentración/es: 100 mg de DESVENLAFAXINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DESVENLAFAXINA 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.5 mg,
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 70 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 100 mg,
LECITINA DE SOJA 1.2 mg, LACTOSA ANHIDRA 72.5 mg,
POLIVINILPIRROLIDONA K 30 4 mg, CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 8.10 mg,
DEXTROSA MONOHIDRATO 2.55 mg, AZUL BRILLANTE (LACA ALUMINICA 11%) 0.02 mg, MALTODEXTRINA 3.37 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: 10, 30, 60, 100 Y 1000 COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA, SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

M *A*



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Contenido por unidad de venta: 10, 30, 60, 100 Y 1000 COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA, SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a QUIMICA ARISTON S.A.I.C. el Certificado N° 58212, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 01 DIC. 2016 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: -13180


Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
ANMAT