



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

**DISPOSICIÓN N°**

**6 5 6 0**

**BUENOS AIRES, 2 6 OCT 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002143-10-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),  
y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS BUXTON S.A. 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 autorizado para su consumo público en el mercado interno de , país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, 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 ).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

**DISPOSICIÓN Nº 6560**

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 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 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 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

5  
S  
/



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

**DISPOSICIÓN Nº 6560**

**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 FORBUX y nombre/s genérico/s DESVENLAFAXINA SUCCINATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIOS BUXTON S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse 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.

*J.*  
ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

*J.*  
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



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

**DISPOSICIÓN N° 6 5 6 0**

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

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifiqúese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-002143-10-1

DISPOSICIÓN N°: **6 5 6 0**

**Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.**



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

**ANEXO I**

**DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD**

**MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N° 6 5 6 0**

Nombre comercial: FORBUX.

Nombre/s genérico/s: DESVENLAFAXINA SUCCINATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO 844/56 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES y SANTA ROSA 3676, VICTORIA, PDO. SAN FERNANDO, PROV. DE BUENOS AIRES y SANTOS DUMONT 4671/73 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ENVASADO).

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA.

Nombre Comercial: FORBUX.

Clasificación ATC: N06AX23.

Indicación/es autorizada/s: Esta indicado en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (según criterios DSM IV).

Concentración/es: 76 MG de DESVENLAFAXINA SUCCINATO (EQUIVALENTE A 50MG. DE DESVELAFAXINA).



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

**6 5 6 0**

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: DESVENLAFAXINA SUCCINATO 76 MG. (EQUIVALENTE A 50MG. DE DESVELAFAXINA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5.5 MG, SACARINA SODICA 0.03 MG, TALCO 9 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 115.6 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 143.9 MG, AMARILLO DE QUINOLINA LACA ALUMINICO 0.04 MG, OPADRY II BLANCO 10.5 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: 14, 30, 90 y 100 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 14, 30, 90 y 100 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ.; hasta: 30°C..

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA (2).

Nombre Comercial: FORBUX .

Clasificación ATC: N06AX23.

Indicación/es autorizada/s: Esta indicado en el tratamiento del trastorno depresivo mayor

5



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

**6 5 6 0**

(según criterios DSM IV).

Concentración/es: 152 MG de DESVENLAFAXINA SUCCINATO. (EQUIVALENTE A 100 MG. DE DESVENLAFAXINA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: DESVENLAFAXINA SUCCINATO 152 MG. (EQUIVALENTE A 100 MG. DE DESVENLAFAXINA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.9 MG, SACARINA SODICA 0.03 MG, TALCO 6.5 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 83.7 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 103.9 MG, INDIGO CARMIN (LACA ALUMINICA) 0.04 MG, OPADRY II BLANCO 10.5 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: 14, 30, 90 y 100 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 14, 30, 90 y 100 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ.; hasta: 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

DISPOSICIÓN Nº:

**6 5 6 0**

**Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
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°

**6 5 6 0**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.





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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-002143-10-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **6560**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIOS BUXTON S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: FORBUX.

Nombre/s genérico/s: DESVENLAFAXINA SUCCINATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO 844/56 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES y SANTA ROSA 3676, VICTORIA, PDO. SAN FERNANDO, PROV. DE BUENOS AIRES SANTOS DUMONT 4671/73 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ENVASADO).

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA.

Nombre Comercial: FORBUX.

Clasificación ATC: N06AX23.



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

Indicación/es autorizada/s: Esta indicado en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (según criterios DSM IV).

Concentración/es: 76 MG de DESVENLAFAXINA SUCCINATO (EQUIVALENTE A 50MG. DE DESVELAFAXINA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: DESVENLAFAXINA SUCCINATO 76 MG. (EQUIVALENTE A 50MG. DE DESVELAFAXINA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5.5 MG, SACARINA SODICA 0.03 MG, TALCO 9 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 115.6 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 143.9 MG, AMARILLO DE QUINOLINA LACA ALUMINICO 0.04 MG, OPADRY II BLANCO 10.5 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: 14, 30, 90 y 100 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 14, 30, 90 y 100 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ.; hasta: 30°C..

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

✓



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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA (2).

Nombre Comercial: FORBUX .

Clasificación ATC: N06AX23.

Indicación/es autorizada/s: Esta indicado en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (según criterios DSM IV).

Concentración/es: 152 MG de DESVENLAFAXINA SUCCINATO. (EQUIVALENTE A 100 MG. DE DESVENLAFAXINA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: DESVENLAFAXINA SUCCINATO 152 MG. (EQUIVALENTE A 100 MG. DE DESVENLAFAXINA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.9 MG, SACARINA SODICA 0.03 MG, TALCO 6.5 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 83.7 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 103.9 MG, INDIGO CARMIN (LACA ALUMINICA) 0.04 MG, OPADRY II BLANCO 10.5 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: 14, 30, 90 y 100 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 14, 30, 90 y 100 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

5

↩



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

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ.; hasta: 30°C.

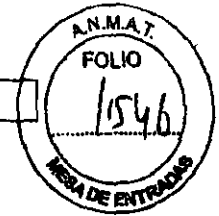
Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Se extiende a LABORATORIOS BUXTON S.A. el Certificado N° **55856**, en  
la Ciudad de Buenos Aires, a los 26 días del mes de OCT de 2010, siendo  
su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **6560**

**DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.**

6560



**PROYECTO DE TEXTO PARA PROSPECTO**

**FORBUX®  
DESVENLAFAXINA SUCCINATO  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION MODIFICADA**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta Archivada Lista IV**

**Composición:**

**Comprimidos de 50 mg:** Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene Desvenlafaxina (como succinato) 50.0 mg. Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 115.60 mg, Celulosa microcristalina 143.90 mg, Talco 9.00 mg, Estearato de magnesio 5.50 mg, Agua c.s.. Cubierta: Opadry II HP 10.50 mg, Sacarina sódica 0.03 mg, Amarillo quinolina L.A (20-30%) 0.04 mg, Agua purificada c.s.

**Comprimidos de 100 mg:** Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene Desvenlafaxina (como succinato) 100 mg. Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 83.70 mg, Celulosa microcristalina 103.90 mg, Talco 6.50 mg, Estearato de magnesio 3.90 mg, Agua c.s. Cubierta: Opadry II HP 10.50 mg, Sacarina sódica 0.03 mg, Indigo carmín L.A (20-30%) 0.04 mg, Agua purificada c.s.

**ACCION TERAPEUTICA**

Inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina.  
Código ATC: N06AX23.

**INDICACIONES**

FORBUX® está indicado en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (Según criterios DSM IV).

**ESTUDIOS CLINICOS**

La eficacia de la desvenlafaxina se ha establecido en cuatro estudios de 8 semanas controlados con placebo de pacientes ambulatorios que cumplieran con los criterios del Manual de Diagnóstico y Estadístico de trastornos mentales, cuarta edición (DSM-IV) para el trastorno depresivo mayor (TDM).

Un episodio depresivo mayor (DSM-IV) implica un estado disfórico o depresivo prominente y relativamente persistente (casi a diario durante al menos 2 semanas) que por lo general interfiere con el accionar diario e incluye al menos 5 de los siguientes 9 síntomas: estado depresivo, pérdida de interés en las actividades cotidianas, cambio significativo de peso y/o apetito, insomnio o hipersomnía, agitación o retardo psicomotriz, aumento de la fatiga, sentimientos de culpa o desvalorización, disminución de la capacidad para pensar o pérdida de concentración, intento de suicidio o ideas suicidas.

**PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

**Mecanismo de acción**

Estudios no clínicos han demostrado que el succinato de desvenlafaxina es un potente inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). La eficacia clínica del succinato de desvenlafaxina se cree que está relacionada con la potenciación de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central.

**Farmacodinamia**

La desvenlafaxina careció de afinidad significativa in vitro para numerosos receptores, incluidos los receptores muscarínicos-colinérgicos, H1-histaminérgicos, o  $\alpha_1$ -adrenérgicos.

**Propiedades Farmacocinéticas**

La farmacocinética de dosis única de desvenlafaxina es lineal y proporcional a la dosis en un rango de 100 a 600 mg/día. La vida media promedio de eliminación,  $t_{1/2}$ , es de aproximadamente 11 horas. Con la dosificación



una vez al día, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se logran en aproximadamente 4-5 días. En estado de equilibrio, la acumulación de dosis múltiples de desvenlafaxina es lineal y predecible a partir del perfil farmacocinético de dosis única.

#### Absorción y distribución

La biodisponibilidad oral absoluta de un producto similar tras la administración oral es de aproximadamente un 80%. El tiempo medio para lograr las concentraciones plasmáticas máximas ( $T_{máx}$ ) es de aproximadamente 7,5 horas tras la administración oral.

Un estudio del efecto de los alimentos que involucró la administración de comprimidos orales de desvenlafaxina a sujetos sanos en condiciones de ayuno y de alimentación (alimentación alta en grasas) indicó que la  $C_{máx}$  aumentaba aproximadamente un 16% cuando se administraba conjuntamente con alimentos, mientras que las AUC fueron similares. Esta diferencia no es clínicamente significativa; por lo tanto, los comprimidos de desvenlafaxina pueden tomarse con o sin alimentos (Ver Posología y forma de administración).

La unión a las proteínas plasmáticas de la desvenlafaxina es baja (30%) y es independiente de la concentración del fármaco. El volumen de distribución de la desvenlafaxina en estado estable tras la administración intravenosa es de 3,4 L/kg, lo que indica distribución en los compartimentos no vasculares.

#### Metabolismo y eliminación

La desvenlafaxina se metaboliza principalmente por conjugación (mediada por isoformas UGT) y, en menor medida, mediante el metabolismo oxidativo. CYP3A4 es la isoenzima del citocromo P450 que media en el metabolismo oxidativo (N-desmetilación) de la desvenlafaxina. La vía metabólica de CYP2D6 no está involucrada y tras la administración de 100 mg, la farmacocinética de la desvenlafaxina fue similar en sujetos con fenotipo metabolizador extensivo y pobre de CYP2D6. Aproximadamente un 45% de la desvenlafaxina se excreta inalterada en la orina a las 72 horas tras la administración oral. Aproximadamente un 19% de la dosis administrada se excreta como el metabolito glucurónico y < 5% como el metabolito oxidativo (N,O-didesmetilvenlafaxina) en la orina.

#### Poblaciones especiales

##### Edad

En un estudio de sujetos sanos a los que se les administraron dosis de hasta 300 mg, hubo un incremento de aproximadamente un 32% en la  $C_{máx}$  y un incremento de un 55% en el AUC en sujetos de más de 75 años ( $n = 17$ ), en comparación con sujetos de 18 a 45 años ( $n = 16$ ). Los sujetos de 65 a 75 años ( $n = 15$ ) no tuvieron cambios en la  $C_{máx}$ , pero tuvieron un incremento de aproximadamente un 32% en el AUC, en comparación con los sujetos de 18 a 45 años (Ver Posología y forma de administración).

##### Sexo

En un estudio de sujetos sanos a quienes se les administraron dosis de hasta 300 mg, las mujeres tuvieron una  $C_{máx}$  aproximadamente un 25% más alta y una AUC aproximadamente un 10% más alta que los hombres con edades similares. No es necesario realizar ajuste de dosis en función del sexo.

##### Raza

El análisis farmacocinético mostró que la raza (blancos,  $n = 466$ ; negros,  $n = 97$ ; hispanos,  $n = 39$ ; otros,  $n = 33$ ) no tuvo efecto aparente sobre la farmacocinética de la desvenlafaxina en un producto similar. No es necesario realizar ajuste de dosis en razón de la raza.

#### Insuficiencia hepática

La disponibilidad del succinato de desvenlafaxina tras la administración de 100 mg se estudió en sujetos con deterioro de la función hepática leve (Clase A en la escala Child-Pugh,  $n = 8$ ), moderada (Clase B en la escala Child-Pugh,  $n = 8$ ), y grave (Clase C en la escala Child-Pugh,  $n = 8$ ) y a sujetos sanos ( $n = 12$ ).

El AUC promedio se incrementó en aproximadamente un 31% y 35% en pacientes con deterioro moderado y grave de la función hepática, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. Los valores promedio del AUC fueron similares en sujetos con deterioro leve de la función hepática y sujetos sanos (< 5% de diferencia). El clearance sistémico (CL/F) descendió en aproximadamente un 20% y un 36% en pacientes con deterioro moderado y grave de la función hepática, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. Los valores CL/F fueron comparables en el deterioro leve de la función hepática y los sujetos sanos (< 5% de diferencia).

6560



El  $t_{1/2}$  medio varió desde aproximadamente 10 horas en sujetos sanos y sujetos con deterioro leve de la función hepática a 13 y 14 horas en sujetos con deterioro moderado y grave de la función hepática, respectivamente.

No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial para los pacientes con deterioro de la función hepática.

#### Insuficiencia renal

La disponibilidad de la desvenlafaxina tras la administración de 100 mg se estudió en sujetos con enfermedad renal leve ( $n = 9$ ), moderada ( $n = 8$ ), grave ( $n = 7$ ) y en etapa terminal ( $n = 9$ ) que requerían diálisis y en sujetos sanos como control de edades similares ( $n = 8$ ). La eliminación estuvo correlacionada significativamente con el clearance de creatinina. Se observaron incrementos en las AUC de aproximadamente un 42% en sujetos con deterioro leve de la función renal (24-hr CrCl = 50-80 mL/min), aproximadamente un 56% en sujetos con deterioro moderado de la función renal (24-hr CrCl = 30-50 mL/min), aproximadamente un 108% en sujetos con deterioro grave de la función renal (24-hr CrCl  $\leq$  30 mL/min) y aproximadamente un 116% en sujetos con enfermedad renal terminal en comparación con sujetos control sanos de edades similares.

La vida media promedio final ( $t_{1/2}$ ) se prolongó desde 11,1 horas en los sujetos control hasta aproximadamente 13,5, 15,5, 17,6 y 22,8 horas en sujetos con deterioro leve, moderado y grave de la función renal y con enfermedad renal terminal, respectivamente. Menos de un 5% de la droga en el cuerpo fue depurada durante un procedimiento estándar de hemodiálisis de 4 horas.

Se recomienda realizar ajustes de dosis (dosificación en días alternados) en pacientes con deterioro significativo de la función renal (Ver Posología y forma de administración).

#### POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Dosis recomendada: 50 mg una vez al día con o sin alimentos. Estudios clínicos mostraron que dosis de 50 – 400 mg/día fueron efectivas, aunque no se demostraron beneficios adicionales con dosis superiores a 50 mg/día y las reacciones adversas y los síntomas por supresión fueron más frecuentes con las dosis más altas. FORBUX® debe tomarse aproximadamente a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben ingerirse enteros con algún líquido y no se deben dividir, triturar, masticar o disolver.

#### Deterioro de la función renal

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con deterioro leve de la función renal (24 hr, CrCl = 50-80 ml/min)

La dosis recomendada para pacientes con deterioro moderado de la función renal (24 hr, CrCl = 30-50 ml/min) es de 50 mg/día. La dosis recomendada para pacientes con deterioro agudo de la función renal (24 hr, CrCl < 30 ml/min) o con enfermedad renal en etapa terminal es de 50 mg en días alternos. No se debe escalar la dosis en pacientes con deterioro moderado o agudo de la función renal o con enfermedad renal en etapa terminal.

No se debe administrar dosis suplementarias a pacientes tras la diálisis.

#### Deterioro de la función hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial para los pacientes con deterioro de la función hepática. Sin embargo, no se recomienda el escalonamiento de la dosis por encima de los 100 mg/día.

#### Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de dosis solamente por la edad; no obstante, se debe considerar la posibilidad de un clearance renal reducido de desvenlafaxina al determinar la dosis.

#### Tratamiento de mantenimiento / prolongado

Generalmente se concuerda en que los episodios de TDM requieren de varios meses o un tiempo mayor de terapia farmacológica sostenida. Sin embargo, la eficacia de la desvenlafaxina a largo plazo, con dosis de 50 mg/día, que fuera efectiva en los estudios controlados a corto plazo, no ha sido estudiada. Se debe reevaluar periódicamente a los pacientes para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.

#### Discontinuación del tratamiento

Se han informado síntomas asociados con la supresión de desvenlafaxina como inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs). Se debe controlar a los pacientes para detectar estos síntomas cuando se interrumpe el tratamiento. Se recomienda una reducción gradual de la dosis (administrando 50 mg de FORBUX® con menos frecuencia) en vez de una

6560



interrupción abrupta cuando sea posible. Si se presentaran síntomas intolerables luego de la disminución de la dosis o tras suspender el tratamiento, entonces se deberá contemplar volver a la dosis recetada anteriormente. Posteriormente el médico podrá continuar disminuyendo la dosis pero a un ritmo más gradual.

Cambio de terapia de desvenlafaxina a un IMAO ó de un IMAO a desvenlafaxina

Deben transcurrir al menos 14 días desde la suspensión de un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) hasta el inicio de la terapia con FORBUX®. Asimismo, deben transcurrir al menos 7 días desde la interrupción de FORBUX® hasta el comienzo del tratamiento con un IMAO.

### CONTRAINDICACIONES

Se encuentra contraindicado a menores de 18 años de edad.

Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, al clorhidrato de venlafaxina o a cualquier excipiente de la formulación de FORBUX®.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

FORBUX no debe utilizarse concomitantemente en pacientes que toman IMAO o en pacientes que han tomado algún IMAO en los 14 días anteriores, debido al riesgo de interacciones medicamentosas graves, algunas veces mortales, con el tratamiento con IRSN o ISRS o con otros fármacos serotoninérgicos. Estas interacciones se han asociado con síntomas que incluyen los siguientes: temblores, mioclonus, diaforesis, náuseas, vómitos, rubor, mareos, hipertermia con características similares al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones, rigidez, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios en el estado mental que incluyen agitación extrema progresando hasta el delirio y el coma. Basándose en la vida media de la desvenlafaxina, deben transcurrir al menos 7 días tras interrumpir la toma de FORBUX® antes de comenzar el tratamiento con un IMAO.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se ha reportado un agravamiento de la depresión, ideación suicida y potencialidad de suicidio en pacientes de cualquier edad que se encuentran bajo tratamiento con medicación antidepresiva tal como: bupropion, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodone, paroxetina, sertralina y venlafaxina. Ante la aparición en pacientes medicados con antidepresivos por depresión mayor o por otras causas tanto psiquiátricas como no psiquiátricas de: agitación, irritabilidad, ansiedad, intranquilidad, insomnio, hostilidad, ataque de pánico, acatisia, hipomanía y manía; **se aconseja el monitoreo cercano por parte del médico así como de los familiares, dado que podría considerarse la necesidad de suspensión del tratamiento;** para lo cual se debe tener en cuenta que la disminución paulatina de la dosis deberá ser gradual, así como la más rápida posible, ya que podría asociarse a síntomas relacionados con la discontinuación abrupta de dichos medicamentos.

Aunque no se ha establecido una relación causal entre la aparición de tales síntomas y la exacerbación de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la inquietud de que tales síntomas puedan ser precursores de la ideación suicida emergente.

**Los pacientes con TDM, tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideas y comportamiento suicidas, o cambios inusuales de comportamiento, ya sea que estén tomando medicación antidepresiva o no, y este riesgo puede persistir hasta que suceda una remisión significativa.** El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos son por sí mismos factores que predisponen al suicidio. Sin embargo, hace mucho que existe la preocupación de que los antidepresivos podrían participar en la inducción de la exacerbación de la depresión y la aparición de ideación suicida en algunos pacientes en las primeras fases de tratamiento. El análisis combinado de estudios controlados con placebo a corto plazo de fármacos antidepresivos (ISRSs y otros) mostraron que estos fármacos aumentan los pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18-24 años) con TDM y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un incremento en el riesgo de la ideación suicida con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de más de 24 años; hubo una reducción con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años y mayores. El análisis combinado de estudios controlados con placebo en niños y adolescentes con TDM, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), u otros trastornos psiquiátricos incluyó un total de 24 estudios a corto plazo de 9 fármacos antidepresivos en más de 4.400 pacientes. El análisis combinado de estudios controlados con placebo en adultos con TDM u otros trastornos psiquiátricos incluyó un total de 295 estudios a corto plazo (duración media de 2 meses) de 11 fármacos antidepresivos en más de 77.000 pacientes. Hubo una variación considerable en el riesgo de ideación suicida entre fármacos, pero una tendencia hacia un aumento en los pacientes más jóvenes para todos los fármacos





estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de ideación suicida entre las diferentes indicaciones con la mayor incidencia en el TDM.

Sin embargo, las diferencias de riesgo (fármaco frente a placebo) fueron relativamente estables en los estratos por edad y entre indicaciones. Esta diferencia de riesgo (diferencia fármaco-placebo en el número de casos de ideación suicida por cada 1000 pacientes tratados) se proporciona en la Tabla 1.

Tabla 1.

Rango de edad	Diferencia fármaco – placebo en el número de casos de ideación suicida por cada 1000 pacientes tratados
-----	Aumentos en comparación con el placebo
< 18	14 casos adicionales
18 – 24	5 casos adicionales
-----	Disminuciones en comparación con el placebo
25 – 64	1 caso menos
≥ 65	6 casos menos

No hubo suicidios en ninguno de los estudios pediátricos. Hubo suicidios en los estudios con adultos, pero el número no fue suficiente como para llegar a una conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio.

No se sabe si el riesgo de ideación suicida se extiende al uso a largo plazo, es decir, más allá de varios meses. Sin embargo, hay evidencias sustanciales de los estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con depresión que indican que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.

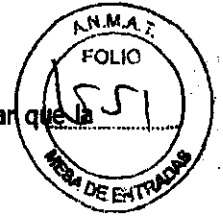
**Deberán mantenerse bajo control adecuado y en estrecha observación a todos los pacientes que reciben tratamiento con antidepresivos para detectar cualquier indicio de la exacerbación de los síntomas clínicos, ideación suicida, y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los meses iniciales de la terapia farmacológica, o en los momentos en que se cambie la dosis, ya sea que se trate de aumentos o disminuciones.**

Se deberá considerar cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de interrumpir la medicación, en pacientes cuya depresión empeore persistentemente o que experimenten ideación suicida emergente o síntomas que podrían ser precursores de una exacerbación de la depresión o ideación suicida, especialmente si estos síntomas son graves, de comienzo repentino o no formaban parte de los síntomas que presentaba el paciente. Si se ha decidido suspender el tratamiento, la medicación deberá disminuirse gradualmente, tan rápidamente como sea factible pero considerando que la interrupción repentina se puede asociar con determinados síntomas (Ver Advertencias y precauciones y Posología y forma de administración).

Se debe informar a los familiares y/o personal a cargo del cuidado de los pacientes que reciben tratamiento con antidepresivos para el TDM u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, sobre la necesidad de controlar a los pacientes para determinar la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento y los otros síntomas descritos anteriormente, así como la aparición de ideación suicida, e informar inmediatamente al médico tales síntomas. Tal control debe incluir la observación diaria por parte de familiares y personas a cargo del cuidado del paciente. Se debe recetar FORBUX® en la menor cantidad posible de comprimidos que sea consistente con un buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

**Reconocimiento sistemático de pacientes para detectar la enfermedad bipolar**

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de la enfermedad bipolar. Por lo general se cree (aunque no se ha establecido en estudios controlados) que tratar tal episodio con un antidepresivo solamente puede incrementar la probabilidad de precipitar un episodio mixto/maníaco en los pacientes en riesgo de enfermedad bipolar. Se desconoce si cualquiera de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar un tratamiento con un antidepresivo, se debe realizar un reconocimiento sistemático adecuado de los pacientes con síntomas depresivos para determinar si existe el riesgo de sufrir enfermedad bipolar; tal reconocimiento debe incluir los antecedentes psiquiátricos detallados,



Incluyendo los antecedentes familiares de suicidio, enfermedad bipolar y depresión. Se debe observar que la desvenlafaxina no está aprobada para su uso en el tratamiento de la depresión bipolar.

### Síndrome serotoninérgico

Se han informado casos de síndrome serotoninérgico con los IRSN y los ISRS. El desarrollo del síndrome serotoninérgico, cuadro potencialmente mortal, puede desarrollarse durante el tratamiento con desvenlafaxina, especialmente con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluyendo los IRSNs y SSRIs y triptanos) y con drogas que afecten el metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAO). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil e hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos y diarrea).

El uso concomitante de FORBUX® e IMAOs está contraindicado (Ver Contraindicaciones).

Si está clínicamente garantizado el tratamiento concomitante con desvenlafaxina y un ISRS, otro IRSN o un receptor agonista de la 5-hidroxitriptamina (triptano), recomendándose la observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los incrementos de dosis. No se recomienda el uso concomitante de FORBUX® con precursores de la serotonina (tales como suplementos triptófanos).

### Presión arterial elevada

Se debe controlar regularmente la presión arterial de los pacientes que reciben FORBUX® ya que en estudios clínicos con desvenlafaxina se han observado aumentos sostenidos de la presión arterial. La hipertensión preexistente se debe controlar antes de iniciar el tratamiento con FORBUX®. Se deberá tener precaución al tratar a pacientes con hipertensión preexistente u otras enfermedades subyacentes que podrían verse afectadas por el aumento de la presión arterial. Con desvenlafaxina, se han informado casos de hipertensión arterial que requirieron tratamiento inmediato.

### Hipertensión sostenida

Los incrementos sostenidos de la presión arterial podrían tener consecuencias adversas. Se deberá considerar, en pacientes que presenten una elevación sostenida de la presión arterial mientras reciben desvenlafaxina, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento (Ver Reacciones adversas). El tratamiento con desvenlafaxina, en todas las dosis, desde 50 mg/día hasta 400 mg/día, en estudios controlados, se asoció con la hipertensión sostenida, definida como una presión arterial diastólica, en decúbito supino, emergente del tratamiento  $\geq 90$  mm Hg y  $\geq 10$  mm Hg por encima de los niveles iniciales durante 3 visitas consecutivas durante la terapia (véase la Tabla 2). Los análisis de los pacientes en los estudios controlados de desvenlafaxina que cumplieran los criterios de hipertensión sostenida, revelaron un aumento consistente en la proporción de pacientes que desarrollaron hipertensión sostenida. Esto se evidenció en todas las dosis con la sugerencia de una proporción mayor a 400 mg/día.

Tabla 2: Proporción de pacientes con elevación sostenida de la presión diastólica en decúbito supino	
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%

### Sangrado anormal

Los ISRS e IRSN, incluido FORBUX®, pueden aumentar el riesgo de episodios hemorrágicos. El uso concomitante de aspirina, AINEs, warfarina y otros anticoagulantes pueden aumentar este riesgo. Los informes de casos y los estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el uso de fármacos que interfieren con la recaptación de serotonina y la presencia de hemorragias gastrointestinales. Los episodios hemorrágicos relacionados con los ISRS e IRSN han variado desde equimosis, hematoma, epistaxis, y petequias hasta hemorragias potencialmente mortales. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de hemorragias asociadas con el uso concomitante de FORBUX® y AINEs, aspirina, u otros fármacos que afectan la coagulación o el sangrado.



#### Glaucoma de ángulo estrecho

Se ha informado midriasis en asociación con desvenlafaxina; por lo tanto, se debe controlar a los pacientes con presión intraocular elevada o con riesgo de presentar glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado).

#### Activación de la manía / hipomanía

Durante todos los estudios en fase 2 y 3 de TDM y síntomas vasomotores, se informó manía en aproximadamente un 0,1% de los pacientes tratados con desvenlafaxina. También se ha informado la activación de la manía / hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor que estaban en tratamiento con otros antidepresivos comercializados. Como todos los antidepresivos, FORBUX® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de manía o hipomanía. Utilizar con precaución en pacientes con trastorno bipolar. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de activación de la manía/hipomanía.

#### Enfermedad cardiovascular/cerebrovascular

Se recomienda precaución al administrar desvenlafaxina a pacientes con trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares, o en el metabolismo de los lípidos (Ver Reacciones adversas). En estudios clínicos con desvenlafaxina se observó elevación de la presión arterial y pequeños aumentos en la frecuencia cardíaca. La desvenlafaxina no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio, cardiopatía inestable, hipertensión no controlada o enfermedad cerebrovascular. Los pacientes con estos diagnósticos, con excepción de la enfermedad cerebrovascular, fueron excluidos de los estudios clínicos.

#### Elevación de los valores séricos de colesterol y triglicéridos

En los estudios controlados se observaron aumentos relacionados con la dosis en los valores de colesterol sérico total en ayunas, colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) y triglicéridos. Se deberá contemplar la medición de los lípidos séricos durante el tratamiento con FORBUX® (Ver Reacciones adversas). Utilizar con precaución en pacientes con trastornos en el metabolismo de los lípidos. Se recomienda controlar los valores de colesterol y triglicéridos séricos.

#### Suspensión del tratamiento con desvenlafaxina

Se han evaluado sistemática y prospectivamente los síntomas por suspensión del tratamiento en los pacientes tratados con desvenlafaxina durante los estudios clínicos del TDM. La suspensión o reducción de dosis abrupta se ha asociado con la aparición de nuevos síntomas que incluyen mareos, náuseas, cefalea, irritabilidad, insomnio, diarrea, ansiedad, fatiga, sueños anormales e hiperhidrosis. En general, estos episodios tuvieron lugar con mayor frecuencia en los casos de terapias prolongadas.

Durante la comercialización de los IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina) y los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), ha habido informes espontáneos de reacciones adversas que sucedieron durante la suspensión de estos fármacos, particularmente cuando era en forma abrupta, e incluyeron los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (por ejemplo, parestesia, tal como sensación de descargas eléctricas), ansiedad, confusión, cefalea, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. A pesar de que estos episodios son por lo general de resolución espontánea, ha habido informes de síntomas graves por la discontinuidad del tratamiento.

Se deberá controlar a los pacientes para detectar estos síntomas cuando se interrumpe el tratamiento con FORBUX®. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en vez de una interrupción abrupta cuando sea posible. Si sucedieran síntomas intolerables después de una disminución de la dosis o con la suspensión del tratamiento, se deberá evaluar volver a la dosis recetada previamente. Posteriormente el médico podrá continuar reduciendo la dosis pero de manera más gradual (Ver Posología y forma de administración).

#### Deterioro de la función renal

En pacientes con deterioro moderado o grave de la función renal o con enfermedad renal en etapa terminal, la depuración de desvenlafaxina disminuyó, prolongando así la vida media de eliminación del fármaco. Como resultado, hubo incrementos potenciales, clínicamente significativos con la exposición a desvenlafaxina (Ver Propiedades Farmacológicas). Es necesario el ajuste de la dosis (50 mg en días alternos) en pacientes con deterioro grave de la función renal o con enfermedad renal en etapa terminal. No se debe aumentar escalonadamente la dosis en pacientes con deterioro moderado o grave de la función renal o con enfermedad renal en etapa terminal (Ver Posología y forma de administración). En el caso de deterioro moderado de la función renal, la dosis no debe superar los 50 mg/día.

ANA LUCIA BUSNELLI  
APODERADA  
LABORATORIOS BUXTON S.A.

  
PATRICIA SANDRA KAPRIELIAN  
DIRECTORA TÉCNICA  
LABORATORIOS BUXTON S.A.

### Convulsiones

Se han informado casos de convulsiones en estudios clínicos con desvenlafaxina previos a la comercialización. La desvenlafaxina no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con trastornos convulsivos. Los pacientes con antecedentes de convulsiones fueron excluidos de los estudios clínicos previos a la comercialización. FORBUX® debe recetarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos.

### Hiponatremia

La hiponatremia puede suceder como resultado del tratamiento con ISRS e IRSN, incluyendo FORBUX®. En muchos casos, esta hiponatremia parece ser el resultado del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). Se han informado casos de niveles de sodio sérico inferiores a 110 mmol/L. Los pacientes de edad avanzada pueden tener un riesgo mayor de desarrollar hiponatremia con los ISRS y los IRSN. Asimismo, los pacientes que toman diuréticos o con depleción de volumen o deshidratación pueden tener un riesgo mayor (Ver Uso en poblaciones especiales y Propiedades Farmacológicas). En pacientes con hiponatremia sintomática se deberá evaluar la suspensión de FORBUX® e iniciar la intervención médica apropiada.

Los signos y síntomas de la hiponatremia incluyen cefalea, dificultad para concentrarse, trastornos de la memoria, confusión, debilidad, e inestabilidad, que puede ocasionar caídas. Los signos y síntomas asociados con los casos más graves y/o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

### Administración concomitante de fármacos que contienen desvenlafaxina y venlafaxina

La desvenlafaxina es el principal metabolito activo de la venlafaxina. Los productos que contienen desvenlafaxina y los productos que contienen venlafaxina no deben utilizarse concomitantemente con FORBUX®.

### Enfermedad pulmonar intersticial y neumonía eosinofílica

Raras veces se han informado enfermedad pulmonar intersticial y neumonía eosinofílica asociadas a la terapia con venlafaxina (el fármaco madre de FORBUX®). Se deberá evaluar la posibilidad de estas reacciones adversas en pacientes tratados con FORBUX® que presenten disnea progresiva, tos o malestar en el pecho. Tales pacientes deben someterse a una evaluación médica inmediata y se deberá evaluar la suspensión de FORBUX®.

### Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

#### Carcinogénesis

El succinato de desvenlafaxina administrado por vía oral con sonda esofágica a ratones y ratas durante 2 años no incrementó la incidencia de tumores en ninguno de los dos estudios.

Los ratones recibieron succinato de desvenlafaxina en dosis de hasta 500/300 mg/kg/día (la dosis se bajó después de 45 semanas de dosificación). La dosis de 300 mg/kg/día es 15 veces la dosis humana de 100 mg/día en base a mg/m<sup>2</sup>.

Las ratas recibieron succinato de desvenlafaxina en dosis de hasta 300 mg/kg/día (machos) o 500 mg/kg/día (hembras). La dosis más alta fue de 29 (machos) o 48 (hembras) veces la dosis humana de 100 mg/día en base a mg/m<sup>2</sup>.

#### Mutagénesis

La desvenlafaxina no fue mutagénica en el ensayo de mutación bacteriana in vitro (Ames test) y no fue clastogénica en un ensayo de aberración cromosómica in vitro en cultivo de células CHO, un ensayo de micronúcleos de ratón in vivo y un ensayo de aberración cromosómica in vivo en ratas. Adicionalmente la desvenlafaxina no fue genotóxica en el ensayo de mutación directa en células de mamífero CHO in vitro y fue negativa en el ensayo de transformación de células embrionarias de ratón BALB/c-3T3 in vitro.

#### Deterioro de la fertilidad

Se observó fertilidad reducida en un estudio en el que ratas tanto macho como hembra recibieron succinato de desvenlafaxina. Este efecto se observó a dosis orales de aproximadamente 10 veces la dosis humana de 100 mg/día en base a mg/m<sup>2</sup>. No hubo efecto sobre la fertilidad a dosis de aproximadamente 3 veces la dosis humana de 100 mg/día en base a mg/m<sup>2</sup>.

#### Uso en poblaciones especiales

Mujeres embarazadas: Se debe informar a los pacientes que notifiquen a su médico si quedan embarazadas o pretenden quedar embarazadas durante la terapia. No hay estudios adecuados y bien controlados con

desvenlafaxina en mujeres gestantes. Por lo tanto, sólo se debe administrar FORBUX® a mujeres embarazadas o lactantes cuando los beneficios esperados superen los posibles riesgos.

6560



#### Efectos teratogénicos – Embarazo: categoría C

Cuando se administró por vía oral succinato de desvenlafaxina a ratas y conejos gestantes durante el período de organogénesis, no hubo evidencias de teratogenicidad en ratas a las dosis probadas hasta 10 veces la dosis humana de 100 mg/día (en base a mg/m<sup>2</sup>) en ratas, y hasta 15 veces la dosis humana de 100 mg/día (en base a mg/m<sup>2</sup>) en conejos. Sin embargo, los pesos fetales descendieron en las ratas, con una dosis no efectiva de 10 veces la dosis humana de 100 mg/día (en base a mg/m<sup>2</sup>).

Cuando se administró succinato de desvenlafaxina por vía oral a ratas gestantes durante el período de gestación y lactancia, hubo un descenso en el peso y un incremento en la muerte de las crías durante los primeros cuatro días de lactancia. Se desconoce la causa de las muertes. La dosis no efectiva para la mortalidad de las crías de rata, fue de 10 veces la dosis humana de 100 mg/día (en base a mg/m<sup>2</sup>). El crecimiento posterior al destete y el rendimiento reproductivo de la progenie no se vio afectado por el tratamiento materno con desvenlafaxina a dosis de 29 veces la dosis humana de 100 mg/día (en base a mg/m<sup>2</sup>).

#### Efectos no teratogénicos

Los recién nacidos expuestos a los IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina), o los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina), al final del tercer trimestre desarrollaron complicaciones que requirieron hospitalización prolongada, asistencia respiratoria y alimentación con sonda. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente tras el parto. Los hallazgos clínicos informados incluyeron insuficiencia respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura variable, dificultades en la alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonia, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad, y llanto constante. Estas características son consistentes con un efecto tóxico directo de los ISRS e IRSN o, posiblemente por síndrome de supresión del fármaco. Debe observarse que, en algunos casos, el cuadro clínico es consistente con el síndrome serotoninérgico (Ver Advertencias y precauciones).

Cuando se realice el tratamiento de mujeres embarazadas con FORBUX® durante el tercer trimestre, el médico debe evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento. El médico puede contemplar disminuir gradualmente la dosis de FORBUX® en el tercer trimestre.

#### Trabajo de parto y parto

Se desconoce el efecto de la desvenlafaxina sobre el trabajo de parto y el parto en seres humanos. FORBUX® sólo deberá utilizarse durante el trabajo de parto y el parto si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales.

#### Madres lactantes

La desvenlafaxina (O-desmetilvenlafaxina) es excretada en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas graves de la desvenlafaxina en lactantes, deberá decidirse si se suspende la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre. Solo se deberá administrar FORBUX® a mujeres lactantes si los beneficios esperados superan cualquier posible riesgo.

#### Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad en la población pediátrica. Cuando se considere el uso de FORBUX® en un niño o adolescente, se deberán considerar los riesgos potenciales frente a la necesidad clínica.

#### Uso geriátrico

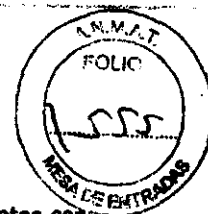
De los 3.292 pacientes en estudios clínicos con desvenlafaxina, 5% tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero la mayor sensibilidad de algunos individuos mayores no puede ser excluida. Para los pacientes de edad avanzada, cuando se determina la dosis se debe considerar la posibilidad de un clearance renal de desvenlafaxina reducido (Ver Posología y forma de administración y Propiedades farmacológicas).

Si FORBUX® no es bien tolerado, se puede considerar la posibilidad de administrar la dosis en días alternos.

Sin embargo, en los estudios a corto plazo controlados con placebo, hubo una mayor incidencia de hipotensión ortostática sistólica en pacientes ≥ 65 años en comparación con los pacientes < 65 años tratados con desvenlafaxina (Ver Reacciones adversas).

Los ISRS e IRSN, incluida la desvenlafaxina, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada, que pueden tener un riesgo mayor de sufrir esta reacción adversa (Ver Precauciones, Hiponatremia).

6560



#### Deterioro de la función renal

En los sujetos con deterioro de la función renal, la depuración de desvenlafaxina fue menor. En los sujetos con deterioro grave de la función renal (24-hr CrCl < 30 mL/min) y en la enfermedad renal en etapa terminal, la vida media de eliminación se prolongó significativamente, incrementando la exposición a la droga; por lo tanto, se recomienda realizar ajuste de dosis en estos pacientes (Ver Posología y forma de administración y Propiedades Farmacológicas).

#### Deterioro de la función hepática

El t<sub>1/2</sub> promedio cambió desde aproximadamente 10 horas en sujetos sanos y sujetos con deterioro leve de la función hepática a 13 y 14 horas en sujetos con deterioro moderado y grave de la función hepática, respectivamente. No es necesario ajustar la dosis inicial para los pacientes con deterioro de la función hepática.

#### Efecto 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 desempeño conductual 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 no afecta su capacidad para realizar estas actividades.

### INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

#### Agentes activos sobre el sistema nervioso central (SNC)

No se ha evaluado en forma sistémica el riesgo de emplear desvenlafaxina en combinación con otras drogas que actúan sobre el SNC. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se administre FORBUX® en combinación con otros agentes activos sobre el SNC (Ver Advertencias y precauciones).

#### Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Se han informado reacciones adversas, algunas de las cuales fueron graves, en pacientes a los que se les suspendió el tratamiento con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) e inmediatamente comenzaron el tratamiento con antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a la desvenlafaxina (IRSN o ISRS), o en pacientes que, tras la suspensión reciente de la terapia con un IRSN o ISRS comenzaron el tratamiento con un IMAO. La administración concomitante de desvenlafaxina en pacientes que toman inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) está contraindicada (Ver Contraindicaciones).

#### Fármacos serotoninérgicos

Basándose en el mecanismo de acción de la desvenlafaxina y el potencial para el síndrome serotoninérgico, se recomienda precaución cuando se administra FORBUX® concomitantemente con otros fármacos que pueden afectar los sistemas de los neurotransmisores serotoninérgicos (Ver Advertencias y precauciones).

#### Fármacos que interfieren con la hemostasia (por ejemplo, AINEs, aspirina, y warfarina)

La liberación de serotonina plaquetaria juega un papel importante en la hemostasia. Estudios epidemiológicos de casos y controles, han demostrado una asociación entre el uso de fármacos psicotrópicos que interfieren con la recaptación de serotonina y la alta incidencia de la hemorragia gastrointestinal. Asimismo, estos estudios han mostrado que el uso conjunto de un AINE o aspirina puede potenciar este riesgo de hemorragias. Se han informado efectos anticoagulantes alterados, incluyendo el aumento de hemorragia, cuando se administran concomitantemente ISRS e IRSN con warfarina. Los pacientes que reciben terapia con warfarina deben ser controlados cuidadosamente cuando se inicia o se suspende FORBUX®.

#### Etanol

Un estudio clínico ha demostrado que la desvenlafaxina no intensifica la alteración de la capacidad psicomotora inducida por el etanol. Sin embargo, como en el caso de todas las drogas que actúan sobre el SNC, se deberá advertir a los pacientes que eviten consumir alcohol durante el tratamiento con FORBUX®.

ANA LUCIA BUSNELLI  
LABORATORIOS BUXTON S.A.

Página 10 de 18

Sandra Kaprielian  
Esm. SANDRA KAPRIELIAN  
DIRECTORA TECNICA  
LABORATORIOS BUXTON S.A.

6560



**Potencial de otras drogas sobre la desvenlafaxina**  
**Inhibidores de la CYP3A4 (ketoconazol)**

La CYP3A4 es una vía menor para el metabolismo de la desvenlafaxina. En un estudio clínico, el ketoconazol (200 mg dos veces al día) incrementó el área bajo la curva (AUC) de concentración de desvenlafaxina vs. tiempo (400 mg única dosis) en aproximadamente un 43% y la C<sub>máx</sub> en aproximadamente un 8%. El uso concomitante de FORBUX<sup>®</sup> con inhibidores potentes de la CYP3A4 puede dar como resultado concentraciones mayores de desvenlafaxina (FORBUX<sup>®</sup>).

**Inhibidores de otras enzimas CYP**

De acuerdo con datos in vitro, no es probable que las drogas que inhiben 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 la desvenlafaxina sobre otras drogas**

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

Estudios In vitro demostraron un efecto inhibitorio mínimo de la desvenlafaxina sobre la CYP2D6. Estudios clínicos han demostrado que la desvenlafaxina no tiene un efecto clínicamente relevante sobre el metabolismo de la CYP2D6 a la 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 la CYP2D6, la C<sub>máx</sub> y la AUC de la desipramina se incrementaron en aproximadamente un 25% y un 17%, respectivamente. Cuando se administraron 400 mg (8 veces la dosis recomendada de 50 mg), la C<sub>máx</sub> y la AUC de la desipramina se incrementaron en aproximadamente un 50% y un 90%, respectivamente. El uso concomitante de desvenlafaxina con una droga metabolizada por la CYP2D6 puede derivar en concentraciones más elevadas de dicha droga.

**Drogas metabolizados por la CYP3A4 (midazolam)**

In vitro, la desvenlafaxina no inhibe o induce la isoenzima CYP3A4.

En un estudio clínico, se administró concomitantemente 400 mg al día de desvenlafaxina (8 veces la dosis de 50 mg recomendada) con una dosis única de 4 mg de midazolam (un sustrato de la CYP3A4). La AUC y la C<sub>máx</sub> del midazolam descendieron en aproximadamente un 31% y un 16%, respectivamente. El uso concomitante de FORBUX<sup>®</sup> con un fármaco metabolizado por la CYP3A4 puede derivar en exposiciones más bajas a dicha droga.

**Fármacos metabolizados por la CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 y 2C19**

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

La farmacocinética de la desvenlafaxina es improbable que se vea afectada por drogas que inhiben a la glicoproteína P transportadora, y es improbable que la desvenlafaxina afecte la farmacocinética de drogas que son sustratos de la glicoproteína P transportadora.

**Terapia electroconvulsiva**

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

**REACCIONES ADVERSAS**

Hipersensibilidad (Ver Contraindicaciones)

Efectos sobre la presión arterial (Ver Advertencias y precauciones)

Hemorragias anormales (Ver Advertencias y precauciones)

Midriasis (Ver Advertencias y precauciones)

Hipomanía y manía (Ver Advertencias y precauciones)

Valores séricos elevados de colesterol y triglicéridos (Ver Advertencias y precauciones)

Convulsiones (Ver Advertencias y precauciones)

  
ANA LUCÍA BUSNELLI  
APODERADA  
LABORATORIOS BUXTON S.A.

Página 11 de 18

  
Farm. SANDRA KAPRIELIAN  
DIRECTORA TÉCNICA  
LABORATORIOS BUXTON S.A.

6560



### Experiencia de los estudios clínicos

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en pacientes con TDM tratados con desvenlafaxina en estudios de dosis fija a corto plazo (Incidencia  $\geq 5\%$  y al menos el doble del índice del placebo en los grupos de dosis de 50 ó 100 mg) fueron: mareos, insomnio, hiperhidrosis, constipación, somnolencia, disminución del apetito, ansiedad y trastornos de la función sexual masculina.

### Reacciones adversas informadas como motivos para suspender el tratamiento

En los datos combinados cruzados de estudios controlados del TDM, de 8 semanas de duración, previos a la comercialización, un 12% de los 1.834 pacientes que recibieron desvenlafaxina (50-400 mg) discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas, en comparación con un 3% de los 636 pacientes tratados con placebo en esos estudios. A la dosis recomendada de 50 mg, el índice de suspensión del tratamiento debido a las reacciones adversas para desvenlafaxina (4.1%) fue similar al índice para placebo (3.8%). Para la dosis de 100 mg de desvenlafaxina, el índice de suspensión del tratamiento debido a reacciones adversas fue de 8.7%. Las reacciones adversas más comunes que produjeron la suspensión del tratamiento en al menos un 2% de los pacientes tratados con desvenlafaxina, en estudios a corto plazo de hasta 8 semanas, fueron: náuseas (4%); mareos, cefaleas y vómitos (2% de cada uno); en el estudio a largo plazo de hasta 9 meses el más común fue vómitos (2%).

### Exposición de pacientes

La seguridad de la desvenlafaxina fue evaluada en 3.292 pacientes con diagnóstico de TDM que participaron en estudios, previos a la comercialización, de dosis múltiples, representando 1.289 pacientes-años de exposición. Entre estos 3.292 pacientes tratados con desvenlafaxina, 1.834 pacientes estuvieron tratados con desvenlafaxina en estudios controlados con placebo de 8 semanas a dosis que variaban de 50 a 400 mg/día. De estos 1.834 pacientes, 687 tratados con desvenlafaxina continuaron en un estudio abierto de 10 meses. Del total de 3.292 pacientes expuestos al menos a una dosis de desvenlafaxina, 1.070 estuvieron tratados durante 6 meses, representando 842 pacientes-años de exposición y 274 se mantuvieron en tratamiento durante 1 año, representando 241 pacientes-años de exposición.

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy variadas, los índices de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los índices de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

### Reacciones adversas comunes en estudios de TDM controlados con placebo

La Tabla 3 muestra una incidencia de reacciones adversas comunes que sucedieron en  $\geq 2\%$  de los pacientes con TDM tratados con desvenlafaxina a cualquier dosis en estudios clínicos, previos a la comercialización, de dosis fija de 8 semanas. En general, las reacciones adversas fueron menos frecuentes en la primer semana de tratamiento.

Tabla 3. Reacciones adversas comunes: Porcentaje de pacientes ( $\geq 2\%$ en cualquier grupo de dosis fija en estudios de TDM controlados con placebo) <sup>a</sup> .					
Clase de sistema orgánico	Porcentaje de pacientes que informan una reacción				
	Placebo	Desvenlafaxina			
		50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
<b>Trastornos cardíacos</b>					
Palpitaciones	2	1	3	2	3
Taquicardia	1	1	<1	1	2
Aumento de la presión arterial	1	1	1	2	2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					
Náuseas	10	22	26	36	41
Sequedad bucal	9	11	17	21	25



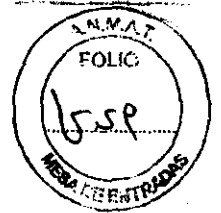
6560



Diarrea	9	11	9	7	5
Constipación	4	9	9	10	14
Vómitos	3	3	4	6	9

Tabla 3. Reacciones adversas comunes: Porcentaje de pacientes ( $\geq 2\%$  en cualquier grupo de dosis fija en estudios de TDM controlados con placebo<sup>a</sup>.

Porcentaje de pacientes que informan una reacción						
Clase de sistema orgánico	Termino preferido	Placebo	Desvenlafaxina			
			50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
<b>Trastornos generales y en el sitio de administración</b>						
Fatiga		4	7	7	10	11
Escalofríos		1	1	<1	3	4
Sensación de nerviosismo		1	1	2	3	3
Astenia		1	1	2	1	1
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>						
Disminución del apetito		2	5	8	10	10
Descenso de peso		1	2	1	1	2
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Mareos		5	13	10	15	16
Somnolencia		4	4	9	12	12
Cefalea		23	20	22	29	25
Temblores		2	2	3	9	9
Parestesia		1	2	2	1	3
Trastornos de la atención		<1	<1	1	2	1
<b>Trastornos psiquiátricos</b>						
Insomnio		6	9	12	14	15
Ansiedad		2	3	5	4	4
Nerviosismo		1	<1	1	2	2
Irritabilidad		1	2	2	2	2
Trastornos del sueño		1	2	3	2	4
<b>Trastornos renales y urinarios</b>						
Incontinencia urinaria		0	<1	1	2	2
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						



Bostezos	<1	1	1	4	3
<b>Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos</b>					
Hiperhidrosis	4	10	11	18	21
Tabla 3. Reacciones adversas comunes: Porcentaje de pacientes ( $\geq 2\%$ en cualquier grupo de dosis fija en estudios de TDM controlados con placebo <sup>a</sup> ).					
	Porcentaje de pacientes que informan una reacción				
Clase de sistema orgánico	Placebo	Desvenlafaxina			
Término preferido		50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
<b>Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos</b>					
Erupción cutánea	<1	1	1	2	<1
<b>Sentidos especiales</b>					
Visión borrosa	1	3	4	4	4
Midriasis	<1	2	2	6	6
Tinnitus	1	2	1	1	2
Alteración del gusto	1	1	1	1	2
<b>Trastornos vasculares</b>					
Sofocos	<1	1	1	2	2

a: Porcentaje basado en el número de pacientes (placebo, n= 636; Desvenlafaxina 50 mg, n=317; Desvenlafaxina 100 mg, n= 424; Desvenlafaxina 200 mg, n=307; Desvenlafaxina 400 mg, n=317).

#### Reacciones adversas sobre la función sexual

La tabla 4 muestra la incidencia de reacciones adversas sobre la función sexual que sucedieron en un  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con Desvenlafaxina para el TDM en cualquier grupo de dosis fija (estudios clínicos previos a la comercialización de 8 semanas, controlados con placebo, de dosis fija y variable).

Tabla 4. Trastornos de la función sexual. Reacciones adversas ( $\geq 2\%$ en hombres <sup>a</sup> o mujeres <sup>b</sup> en cualquier grupo) durante el período de tratamiento con desvenlafaxina.					
Clase de sistema orgánico	Placebo	Desvenlafaxina			
Término preferido		50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
<b>Hombres solamente</b>					
Anorgasmia	0	0	3	5	8
Disminución de la libido	1	4	5	6	3
Orgasmos anormales	0	0	1	2	3
Eyacuación retardada	<1	1	5	7	6
Disfunción eréctil	1	3	6	8	11
Trastornos de la	0	0	1	2	5

6560



eyaculación					
Falta de eyaculación	0	1	0	2	2
Disfunción sexual	0	1	0	0	2
Tabla 4. Trastornos de la función sexual. Reacciones adversas ( $\geq 2\%$ en hombres <sup>a</sup> o mujeres <sup>b</sup> en cualquier grupo) durante el periodo de tratamiento con desvenlafaxina.					
Clase de sistema orgánico		Desvenlafaxina			
Término preferido	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
<b>Mujeres solamente</b>					
Anorgasmia	0	1	1	0	3

a: Porcentaje basado en el número de hombres (placebo, n= 239; desvenlafaxina 50 mg, n=108; desvenlafaxina 100 mg, n= 157; desvenlafaxina 200 mg, n=131; desvenlafaxina 400 mg, n=154).

b: Porcentaje basado en el número de mujeres (placebo, n= 397; desvenlafaxina 50 mg, n=209; desvenlafaxina 100 mg, n= 267; desvenlafaxina 200 mg, n=176; desvenlafaxina 400 mg, n=163).

Otras reacciones adversas observadas en los estudios clínicos previos a la comercialización

Otras reacciones adversas poco frecuentes, no descritas, ocurrieron con una incidencia de  $< 2\%$  en pacientes con TDM tratados con desvenlafaxina fueron:

Trastornos del sistema inmunológico: Hipersensibilidad.

Investigaciones: Prueba de la función hepática anormal.

Trastornos del sistema nervioso: Convulsiones, síncope, trastornos extrapiramidales.

Trastornos psiquiátricos: Despersonalización, hipomanía.

Trastornos respiratorios, torácicos y medistínicos: Epistaxis.

Trastornos vasculares: Hipotensión ortostática.

En estudios clínicos, se reportaron efectos adversos cardíacos isquémicos poco frecuentes, incluyendo isquemia miocárdica, infarto de miocardio y oclusión coronaria que requirió de revascularización; estos pacientes tenían múltiples factores de riesgo cardíaco subyacente. Un mayor número de pacientes experimentaron estos acontecimientos durante el tratamiento con desvenlafaxina en comparación con placebo (Ver Advertencias y Precauciones).

#### SINTOMAS DE DISCONTINUACION

Las reacciones adversas al medicamento informadas en relación con la suspensión abrupta del tratamiento o reducción de la dosis, en estudios clínicos de TDM, con una incidencia de  $\geq 5\%$  incluyeron: mareos, náuseas, cefalea, irritabilidad, insomnio, diarrea, ansiedad, sueños anormales, fatiga e hiperhidrosis. En general, los eventos por supresión fueron más frecuentes en las terapias de mayor duración (Ver Posología y forma de administración y Advertencias y Precauciones).

Alteraciones en pruebas de laboratorio, ECG y signos vitales en estudios clínicos de TDM

Los siguientes cambios se observaron en estudios, a corto plazo, de TDM con desvenlafaxina controlados frente a placebo previo a la comercialización.

Lípidos: en los estudios controlados se observaron elevaciones en el colesterol sérico total en ayunas, el colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) y los triglicéridos. alguna de estas anomalías se consideraron clínicamente significativas (Ver Advertencias y Precauciones). Los porcentajes de pacientes que superaron el valor umbral predeterminado se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Incidencia (%) de pacientes con anomalías en lípidos con potencial importancia clínica*.					
	Desvenlafaxina				
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg



<b>Colesterol total</b> *(Incremento $\geq 50$ mg/dl y un valor absoluto de $\geq 261$ mg/dl)	2	3	4	4	10
<b>Colesterol LDL</b> *(Incremento $\geq 50$ mg/dl y un valor absoluto de $\geq 190$ mg/dl)	0	1	0	1	2
<b>Triglicéridos en ayunas</b> *(ayunas: $\geq 327$ mg/dl)	3	2	1	4	6

#### Proteinuria

Se observó proteinuria, mayor o igual a trazas en los estudios controlados de dosis fija (Ver Tabla 6). Esta proteinuria no estuvo asociada a aumentos de nitrógeno ureico en sangre o a la creatinina y generalmente fue transitoria.

	Desvenlafaxina				
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
<b>Proteinuria</b>	4	6	8	5	7

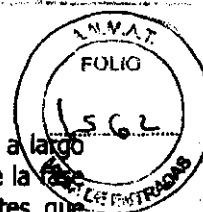
#### Cambios en el ECG

En los electrocardiogramas obtenidos de 1.492 pacientes tratados con desvenlafaxina con TDM y 984 tratados con placebo, en estudios clínicos que duraron hasta 8 semanas, no se observan diferencias clínicamente relevantes entre los pacientes tratados con desvenlafaxina y los tratados con placebo para los intervalos QT, QTc, PR y QRS. En un estudio exhaustivo del QTc con criterios determinados prospectivamente, la desvenlafaxina no ocasionó la prolongación del QT. No se observaron diferencias entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con desvenlafaxina para el intervalo QRS.

#### Cambios en los signos vitales

La Tabla 7 resume los cambios observados en los estudios controlados frente a placebo, realizados a corto plazo, con desvenlafaxina, previo a la comercialización, en pacientes con TDM (dosis de 50 a 400 mg).

	Placebo	Desvenlafaxina			
		50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
<b>Presión arterial</b>					
Supino sistólica (mm Hg)	-1.4	1.2	2.0	2.5	2.1
Supino diastólica (mm Hg)	-0.6	0.7	0.8	1.8	2.3
<b>Frecuencia cardíaca</b>					
Pulso supino (pulsación por minuto)	-0.3	1.3	1.3	0.9	4.1
<b>Peso (kg)</b>	0.0	-0.4	-0.6	-0.9	-1.1



En la evaluación final de la terapia a 6 meses, a doble ciego, controlada por placebo, de un estudio a largo plazo, en los pacientes que habían respondido a la desvenlafaxina durante las 12 semanas iniciales de la terapia abierta, no se observaron diferencias estadísticas en el cambio del peso medio entre los pacientes que recibieron placebo y con desvenlafaxina.

### ABUSO Y DEPENDENCIA

Aunque la desvenlafaxina no se ha estudiado 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. Sin embargo, no es posible predecir sobre la base de esta experiencia limitada si una droga activa a nivel del SNC va a ser utilizada en abuso o con propósitos distintos a los prescritos una vez en el mercado. En consecuencia, los médicos deben prestar particular atención a aquellos pacientes con historia de abuso de drogas en búsqueda de signos de abuso o uso indebido de la desvenlafaxina (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis, o conducta tendiente a obtener más medicación).

### SOBREDOSIS

Experiencia en seres humanos con sobredosis

Hay experiencia clínica limitada de sobredosis de succinato de desvenlafaxina en seres humanos. En los estudios clínicos previos a la comercialización no se informaron casos de sobredosis aguda mortal con desvenlafaxina.

Entre los pacientes incluidos en los estudios de TDM, hubo cuatro adultos que ingirieron succinato de desvenlafaxina (4000 mg [desvenlafaxina sola], 900, 1800 y 5200 mg [en combinación con otros fármacos]); todos los pacientes se recuperaron. Asimismo, el hijo de 11 meses de un paciente ingirió accidentalmente 600 mg de succinato de desvenlafaxina, recibió tratamiento y se recuperó. Las reacciones adversas que se informaron en el plazo de los 5 días a partir de una sobredosis > 600 mg que posiblemente estuvieron relacionadas con la desvenlafaxina incluyeron: cefalea, vómitos, agitación, mareos, náuseas, constipación, diarrea, boca seca, parestesia y taquicardia.

La desvenlafaxina (FORBUX®) es el principal metabolito activo de la venlafaxina.

En las experiencias posteriores a la comercialización, la sobredosis con venlafaxina (el fármaco madre de FORBUX®) ha sucedido predominantemente en combinación con alcohol y/o otras drogas. Los eventos más comúnmente informados en la sobredosis incluyen taquicardia, cambios en el nivel de conciencia (variando desde somnolencia a coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Se han informado cambios en el electrocardiograma (por ejemplo, prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del QRS), taquicardia sinusal y ventricular, bradicardia, hipotensión, rabiomólisis, vértigo, necrosis hepática, síndrome serotoninérgico y muerte.

Los estudios retrospectivos publicados han informado que la sobredosis de venlafaxina se puede asociar con un incremento en el riesgo de desenlaces mortales en comparación al observado con productos ISRS antidepressivos, pero menor que para los antidepressivos tricíclicos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes tratados con venlafaxina tienen una carga mayor preexistente de factores de riesgo de suicidio que los pacientes tratados con ISRS. No está determinada la medida en la que el hallazgo de un riesgo incrementado de desenlaces mortales se pueda atribuir a la toxicidad de la venlafaxina en sobredosis, en contraposición a alguna de las características de los pacientes tratados con venlafaxina.

Tratamiento de la sobredosis

El tratamiento deberá consistir en las medidas habituales para el tratamiento de la sobredosis con cualquier ISRS/IRSN.

Deberá asegurarse una buena aireación, oxigenación y ventilación. Se recomienda controlar el ritmo cardíaco y los signos vitales. También se recomienda tomar 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. Se deberá administrar carbón activado.

No se recomienda la inducción al vómito. Dado el moderado volumen de distribución de este fármaco, no es probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión resulten de utilidad. No se conocen antidotos específicos de la desvenlafaxina.

Al tratar la sobredosis se debe considerar la posibilidad de que estén involucrados múltiples drogas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648.

6560



**CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

**PRESENTACIÓN**

FORBUX® 50 mg se presenta en envases que contienen 14 y 30 comprimidos recubiertos de liberación modificada y para uso hospitalario en envases que contienen 90 y 100 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

FORBUX® 100 mg se presenta en envases que contienen 14 y 30 comprimidos recubiertos de liberación modificada y para uso hospitalario en envases que contienen 90 y 100 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

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

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

LABORATORIOS BUXTON S.A.

SANTOS DUMONT 4671 – Ciudad de Buenos Aires

Directora Técnica: - Sandra Kaprielan Farmacéutica

Elaborado en: Virgilio 844 (C1407BQP) – CABA y/o Santa Rosa 3676 (B1644BVF) –Victoria, Buenos Aires

Fecha de Revisión:

  
Farm. SANDRA KAPRIELAN  
DIRECTORA TÉCNICA  
LABORATORIOS BUXTON S.A.

  
ANA LIDIA BUSNELLI  
APODERADA  
LABORATORIOS BUXTON S.A.

6560



**PROYECTO DE TEXTO PARA ROTULO**

**FORBUX®  
DESVENLAFAXINA 50 MG  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION MODIFICADA**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta Archivada Lista IV**

**Presentación**

Contiene 14 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

**Composición**

Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: Desvenlafaxina (como succinato) 50 mg. Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 115.60 mg, Celulosa microcristalina 143.90 mg, Talco 9.00 mg, Estearato de magnesio 5.50 mg. Agua c.s. Cubierta: Opadry II HP 10.50 mg, Sacarina sódica 0.03 mg, Amarillo quinolina L.A. (20-30%) 0.04 mg. Agua c.s.

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

**Lote N°:**

**Vencimiento:**

**Condiciones de conservación y almacenamiento:**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30° C.

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

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

LABORATORIOS BUXTON

SANTOS DUMONT 4671 – Ciudad de Buenos Aires

Directora Técnica: - Sandra Kaprielan Farmacéutica

Elaborado en: Virgilio 844 (C1407BQP) – CABA y/o Santa Rosa 3676 (B1644BVF) – Victoria, Buenos Aires

**NOTA:** Mismo texto de rótulos para envases conteniendo 30 comprimidos de liberación modificada.

*[Signature]*  
DIRECTORA TÉCNICA  
LABORATORIOS BUXTON S.A.

ANA LUCIA BUSNELLI  
AUTORIZADA  
LABORATORIOS BUXTON S.A.

6560



**PROYECTO DE TEXTO PARA ROTULO**

**FORBUX®  
DESVENLAFAXINA 50 MG  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION MODIFICADA**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta Archivada Lista IV**

**Presentación**

Contiene 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada para uso hospitalario.

**Composición**

Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: Desvenlafaxina (como succinato) 50 mg. Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 115.60 mg, Celulosa microcristalina 143.90 mg, Talco 9.00 mg, Estearato de magnesio 5.50 mg. Agua c.s. Cubierta: Opadry II HP 10.50 mg, Sacarina sódica 0.03 mg, Amarillo quinolina L.A. (20-30%) 0.04 mg. Agua c.s.

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

**Lote N°:**

**Vencimiento:**

**Condiciones de conservación y almacenamiento:**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30° C.

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

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

LABORATORIOS BUXTON

SANTOS DUMONT 4671 – Ciudad de Buenos Aires

Directora Técnica: - Sandra Kaprielan Farmacéutica

Elaborado en: Virgilio 844 (C1407BQP) – CABA y/o Santa Rosa 3676 (B1644BVF) – Victoria, Buenos Aires

**NOTA:** Mismo texto de rótulos para envases conteniendo 100 comprimidos de liberación modificada.

Sandra Kaprielan  
DIRECTORA TÉCNICA  
LABORATORIOS BUXTON S.A.

ANA MARÍA BUSNELLI  
APODERADA  
LABORATORIOS BUXTON S.A.



6560



**PROYECTO DE TEXTO PARA ROTULO**

**FORBUX®  
DESVENLAFAXINA 100 MG  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION MODIFICADA**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta Archivada Lista IV**

**Presentación**

Contiene 14 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

**Composición**

Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: Desvenlafaxina (como succinato) 100 mg. Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 83.70 mg, Celulosa microcristalina 103.90 mg, Talco 6.50 mg, Estearato de magnesio 3.90 mg, Agua c.s. Cubierta: Opadry II HP 10.50 mg, Sacarina sódica 0.03 mg, Indigo carmín L.A. (20-30 %) 0.04 mg. Agua c.s.

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

**Lote N°:**

**Vencimiento:**

**Condiciones de conservación y almacenamiento:**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30° C.

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

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

**LABORATORIOS BUXTON**

**SANTOS DUMONT 4671 – Ciudad de Buenos Aires**

Directora Técnica: - Sandra Kaprielan Farmacéutica

Elaborado en: Virgilio 844 (C1407BQP) – CABA y/o Santa Rosa 3676 (B1644BVF) – Victoria, Buenos Aires

**NOTA:** Mismo texto de rótulos para envases conteniendo 30 comprimidos de liberación modificada.

Farm. Virgilio 844 BQP  
DIRECTORA  
LABORATORIOS BUXTON S.A.

ANA LUCIA BUSNELLI  
APODOBADA  
LABORATORIOS BUXTON S.A.

6560



PROYECTO DE TEXTO PARA ROTULO

**FORBUX®**  
**DESVENLAFAXINA 100 MG**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION MODIFICADA**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada Lista IV

**Presentación**

Contiene 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada para uso hospitalario.

**Composición**

Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: Desvenlafaxina (como succinato) 100 mg. Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 83.70 mg, Celulosa microcristalina 103.90 mg, Talco 6.50 mg, Estearato de magnesio 3.90 mg, Agua c.s. Cubierta: Opadry II HP 10.50 mg, Sacarina sódica 0.03 mg, Indigo carmín L.A. (20-30 %) 0.04 mg. Agua c.s.

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

**Lote N°:**

**Vencimiento:**

**Condiciones de conservación y almacenamiento:**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30° C.

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

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

LABORATORIOS BUXTON

SANTOS DUMONT 4671 – Ciudad de Buenos Aires

Directora Técnica: - Sandra Kaprielan Farmacéutica

Elaborado en: Virgilio 844 (C1407BQP) – CABA y/o Santa Rosa 3676 (B1644BVF) – Victoria, Buenos Aires

**NOTA:** Mismo texto de rótulos para envases conteniendo 100 comprimidos de liberación modificada.

Farm. SANDRA KAPRIELAN  
DIRECTORA TÉCNICA  
LABORATORIOS BUXTON S.A.

ANA LUCCI ROSNELLI  
APOBENTADA  
LABORATORIOS BUXTON S.A.