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

DISPOSICIÓN Nº 6842

BUENOS AIRES, 06 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-024459-10-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MONTE VERDE 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 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. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

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

DISPOSICIÓN Nº 6842

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

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 transcriptos 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 del Decreto 425/10.

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

DISPOSICIÓN Nº 6842

Por ello;

EL INTERVENTOR 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 FAPRIS y nombre/s genérico/s DESVENLAFAXINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por MONTE VERDE 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

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.

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

DISPOSICIÓN Nº 6842

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. Inscríbase 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 al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-024459-10-9

DISPOSICIÓN Nº: 6842

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 Nº: 6842

Nombre comercial: FAPRIS.

Nombre/s genérico/s: DESVENLAFAXINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: MONTE VERDE S.A., RUTA NACIONAL N° 40 ENTRE CALLES 7 Y 8, VILLA ABERASTAIN, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN. DIFFUCAP EURAND S.A.C.I.F.I., INGENIERO TORCUATO DI TELLA N° 936/68, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (Elaborador de Gránulos).

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION CONTROLADA.

Nombre Comercial: FAPRIS.

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

6842

Clasificación ATC: N06AX23.

Indicación/es autorizada/s: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), está indicado para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM). El trastorno depresivo mayor (según criterios DSM-IV) implica un estado anímico deprimido o disfórico prominente y relativamente persistente (casi todos los días durante por lo menos 2 semanas) que generalmente interfiere con la función diaria, e incluye por lo menos 5 de los siguiente 9 síntomas: estado anímico deprimido, pérdida de interés en las actividades habituales, cambio significativo en el peso y/o apetito, insomnio o hipersomnio, agitación o retraso psicomotor, aumento de la fatiga, sentimiento de culpa o inutilidad, pensamiento lento o concentración afectada, intentos de suicidio o ideas suicidas.

Concentración/es: 50,00 mg de DESVENLAFAXINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DESVENLAFAXINA 50,00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3,00 mg, POVIDONA 3,00 mg, TALCO 6,00 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 180,00 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 33,00 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0,019 mg, ACIDO TARTARICO 25,00 mg, OPADRY BLANCO 8,981 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

6842

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC/PVDC CON PROTECCIÓN UV.

Presentación: 14, 20, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS DE LIBERACION CONTROLADA.

Contenido por unidad de venta: 14, 20, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS DE LIBERACION CONTROLADA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA desde 15°C hasta 30°C.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION CONTROLADA.

Nombre Comercial: FAPRIS.

Clasificación ATC: N06AX23.

Indicación/es autorizada/s: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), está indicado para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM). El trastorno depresivo mayor (según criterios DSM-IV) implica un estado anímico deprimido o disfórico prominente y relativamente persistente (casi todos los días durante por lo menos 2 semanas) que generalmente interfiere con la función diaria, e incluye por lo menos 5 de los siguiente 9 síntomas: estado anímico deprimido, pérdida de interés en las actividades habituales, cambio significativo en el peso y/o apetito, insomnio o hipersomnio,

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

agitación o retraso psicomotor, aumento de la fatiga, sentimiento de culpa o inutilidad, pensamiento lento o concentración afectada, intentos de suicidio o ideas suicidas.

Concentración/es: 100,00 mg de DESVENLAFAXINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DESVENLAFAXINA 100,00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6,00 mg, POVIDONA 6,00 mg, TALCO 12,00 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 360,00 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 66,00 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0,63 mg, ACIDO TARTARICO 50,00 mg, OPADRY BLANCO 17,37 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC/PVDC CON PROTECCIÓN UV.

Presentación: 14, 20, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS DE LIBERACION CONTROLADA.

Contenido por unidad de venta: 14, 20, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS DE LIBERACION CONTROLADA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA desde 15°C hasta 30°C.

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

DISPOSICIÓN Nº: **6842**

Dr. OTTO A. ORSINGHER
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 Nº 6842

Dr. OTTO A. ORSINGHER
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 Nº: 1-0047-0000-024459-10-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 6842, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por MONTE VERDE 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: FAPRIS.

Nombre/s genérico/s: DESVENLAFAXINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: MONTE VERDE S.A., RUTA NACIONAL N° 40 ENTRE CALLES 7 Y 8, VILLA ABERASTAIN, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN. DIFFUCAP EURAND S.A.C.I.F.I., INGENIERO TORCUATO DI TELLA N° 936/68, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (Elaborador de Gránulos).

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

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION CONTROLADA.

Nombre Comercial: FAPRIS.

Clasificación ATC: N06AX23.

Indicación/es autorizada/s: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), está indicado para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM). El trastorno depresivo mayor (según criterios DSM-IV) implica un estado anímico deprimido o disfórico prominente y relativamente persistente (casi todos los días durante por lo menos 2 semanas) que generalmente interfiere con la función diaria, e incluye por lo menos 5 de los siguiente 9 síntomas: estado anímico deprimido, pérdida de interés en las actividades habituales, cambio significativo en el peso y/o apetito, insomnio o hipersomnio, agitación o retraso psicomotor, aumento de la fatiga, sentimiento de culpa o inutilidad, pensamiento lento o concentración afectada, intentos de suicidio o ideas suicidas.

Concentración/es: 50,00 mg de DESVENLAFAXINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DESVENLAFAXINA 50,00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3,00 mg, POVIDONA 3,00 mg, TALCO 6,00 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 180,00 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 33,00 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0,019 mg, ACIDO TARTARICO 25,00 mg, OPADRY BLANCO 8,981 mg.

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

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC/PVDC CON PROTECCIÓN UV.

Presentación: 14, 20, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS DE LIBERACION CONTROLADA.

Contenido por unidad de venta: 14, 20, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS DE LIBERACION CONTROLADA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA desde 15°C hasta 30°C.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION CONTROLADA.

Nombre Comercial: FAPRIS.

Clasificación ATC: N06AX23.

Indicación/es autorizada/s: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), está indicado para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM). El trastorno depresivo mayor (según criterios DSM-IV) implica un estado anímico deprimido o disfórico prominente y relativamente persistente (casi todos los días durante por lo menos 2 semanas) que generalmente

interfiere con la función diaria, e incluye por lo menos 5 de los siguiente 9 síntomas: estado anímico deprimido, pérdida de interés en las actividades habituales, cambio significativo en el peso y/o apetito, insomnio o hipersomnio, agitación o retraso psicomotor, aumento de la fatiga, sentimiento de culpa o inutilidad, pensamiento lento o concentración afectada, intentos de suicidio o ideas suicidas.

Concentración/es: 100,00 mg de DESVENLAFAXINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DESVENLAFAXINA 100,00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6,00 mg, POVIDONA 6,00 mg, TALCO 12,00 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 360,00 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 66,00 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0,63 mg, ACIDO TARTARICO 50,00 mg, OPADRY BLANCO 17,37 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC/PVDC CON PROTECCIÓN UV.

Presentación: 14, 20, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS DE LIBERACION CONTROLADA.

Contenido por unidad de venta: 14, 20, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS DE LIBERACION CONTROLADA.

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA desde 15°C hasta 30°C.

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

Se extiende a MONTE VERDE S.A. el Certificado Nº 56466, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 06 OCT 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 6842

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

6842

PROYECTO DE PROSPECTO

FAPRIS
DESVENLAFAXINA 50 mg y 100 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Controlada

Industria Argentina — Venta Bajo Receta Archivada (Lista IV)

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de liberación controlada de 50 mg contiene:

Desvenlafaxina	50,0000	mg
Acido tartárico	25,0000	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	180,0000	mg
Celulosa microcristalina	33,0000	mg
Povidona	3,0000	mg
Talco	6,0000	mg
Estearato de Magnesio	3,0000	mg
Opadry Blanco	8,9810	mg
Oxido de Hierro Rojo (CI 77491)	0,0190	mg

Cada comprimido recubierto de liberación controlada de 100 mg contiene:

Desvenlafaxina	100,0000	mg
Acido tartárico	50,0000	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	360,0000	mg
Celulosa microcristalina	66,0000	mg
Povidona	6,0000	mg
Talco	12,0000	mg
Estearato de Magnesio	6,0000	mg
Opadry Blanco	17,3700	mg
Oxido de Hierro Rojo (CI 77491)	0,6300	mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo

CÓDIGO ATC: N06AX23

INDICACIONES

FAPRIS, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), está indicado para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM).
El trastorno depresivo mayor (según criterios DSM-IV) implica un estado anímico deprimido o disfórico prominente y relativamente persistente (casi todos los días durante por lo menos 2 semanas) que generalmente interfiere con la función diaria, e incluye por lo menos 5 de los siguientes 9 síntomas: estado anímico deprimido, pérdida de interés en las actividades habituales, cambio significativo en el peso y/o apetito, insomnio o hipersomnio, agitación

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.629.126

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MUAL ALBERETAO
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 207 MESA DE ENTRADAS

o retraso psicomotor, aumento de la fatiga, sentimientos de culpa o inutilidad, pensamiento lento o concentración afectada, intentos de suicidio o ideas suicidas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción
Los estudios no clínicos han mostrado que el succinato de desvenlafaxina es un potente inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Se piensa que la eficacia clínica de succinato de desvenlafaxina está relacionada con la potenciación de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central.

Farmacodinamia
Desvenlafaxina carece de una afinidad significativa para numerosos receptores, incluyendo los receptores muscarínicos, histaminérgicos H_1 o α_1-adrenérgicos *in vitro*. Desvenlafaxina también carece de actividad inhibitoria de la monoamino oxidasa (MAO).

Farmacocinética
La farmacocinética de una dosis única de desvenlafaxina es lineal y proporcional a la dosis (en un rango de dosis de 100 a 600 mg/día). La media de la semivida terminal, $t_{1/2}$, es de aproximadamente 11 horas. Con la dosificación de una vez por día, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan dentro de aproximadamente 4-5 días. En estado estacionario, la acumulación de dosis múltiples de desvenlafaxina es lineal y predecible a partir del perfil de farmacocinética de dosis única.

Absorción y distribución
La biodisponibilidad oral absoluta de desvenlafaxina después de la administración oral es de alrededor del 80%. El tiempo medio hasta las concentraciones plasmáticas pico (T_{max}) es de alrededor de 7,5 horas después de la administración oral.
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 las AUC fueron similares. Esta diferencia no es clínicamente significativa; por lo tanto, FAPRIS 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 eliminación:
Desvenlafaxina es principalmente metabolizada mediante conjugación (mediada por UGT) 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

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ASUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22 629 128

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MARIA ALBERETTO
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 214 MESA DE ENTRADAS

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 glucurónido y < 5% como el metabolito oxidativo (N, O-didesmetil-venlafaxina) en la orina.

Poblaciones especiales

Edad

En un estudio con sujetos sanos a los que se administraron dosis de hasta 300 mg, hubo un aumento aproximado del 32% en la C_{max} y un aumento del 55% en el AUC en sujetos mayores de 75 años de edad, en comparación con sujetos de 18 a 45 años de edad. Los sujetos de 65 a 75 años de edad no tuvieron cambios en la Cmax, pero sí un aumento de aproximadamente 32% en el AUC, en comparación con los sujetos de 18 a 45 años de edad.

Sexo

En un estudio con sujetos sanos a los que se administraron dosis de hasta 300 mg, las mujeres tuvieron una C_{max} aproximadamente 25% mayor y un AUC aproximadamente 10% mayor que los hombres igualados en edad. No se requiere ajuste de dosis en base al género.

Raza

El análisis de farmacocinética mostró que la raza no tuvo efecto evidente sobre la farmacocinética de desvenlafaxina. No se requiere ajuste de dosis en base a la raza.

Insuficiencia hepática

La dosis recomendada en pacientes con deterioro de la función hepática es de 50 mg/día. No se recomienda el incremento de la dosis por encima de 100 mg/día.

Insuficiencia renal

La eliminación de venlafaxina se correlaciona con el clearance de creatinina.
La dosis recomendada en pacientes con deterioro renal moderado es de 50 mg por día. Se recomienda el ajuste de dosis (50 mg día por medio) en los pacientes con deterioro renal severo o con enfermedad renal en etapa terminal. Las dosis no deben ser incrementadas en pacientes con deterioro renal moderado o severo o enfermedad renal en etapa terminal.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento inicial del trastorno depresivo mayor

La dosis recomendada para FAPRIS es de 50 mg una vez por día, con o sin alimentos.
En estudios clínicos, las dosis de 50-400 mg/día mostraron ser efectivas, aunque no se demostró ningún beneficio adicional a dosis mayores de 50 mg/día y los eventos adversos y las discontinuaciones fueron más frecuentes a dosis más elevadas.
Al discontinuar la terapia, se recomienda una reducción de dosis gradual siempre que sea posible para minimizar los síntomas de abstinencia.
FAPRIS debe tomarse a aproximadamente la misma hora cada día. Los comprimidos deben tragarse enteros con líquidos y no se deben dividir, romper, masticar o disolver.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat Nac 14143
DNI 22 629 708

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MUAL ALTAMIRANO
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 241 MESA DE ENTRADAS

Poblaciones especiales

Mujeres embarazadas durante el tercer trimestre
Los neonatos expuestos a los IRSN o ISRS a fines del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requirieron hospitalización prolongada, apoyo respiratorio y alimentación por sonda nasogástrica. El médico debe considerar cuidadosamente los potenciales riesgos y beneficios del tratamiento, al tratar a mujeres embarazadas con FAPRIS durante el tercer trimestre. El médico puede considerar disminuir gradualmente FAPRIS en el tercer trimestre.

Pacientes con insuficiencia renal
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr = 50-80 ml/min).
La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr = 30-50 ml/min) es de 50 mg por día. La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr < 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal es de 50 mg día por medio. No deben administrarse dosis suplementarias a los pacientes después de diálisis. Las dosis no deben incrementarse en los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, o enfermedad renal en etapa terminal.

Pacientes con insuficiencia hepática
La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 50 mg/día. No se recomienda el incremento de la dosis por encima de 100 mg/día.

Pacientes ancianos
No se requiere ajuste de dosis en base a la edad únicamente; sin embargo, en estos pacientes debe considerarse la posibilidad de que el clearance renal de desvenlafaxina este reducido al determinar la dosis.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO /CONTINUACIÓN /PROLONGADO
Es generalmente aceptado que los episodios agudos del trastorno depresivo grave requieren varios meses o más de una terapia farmacológica sostenida. No obstante, no se ha estudiado la eficacia a largo plazo de desvenlafaxina a una dosis de 50 mg/día. Los pacientes deben ser reevaluados en forma periódica para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

DISCONTINUACIÓN DE FAPRIS
Se han informado síntomas vinculados a la discontinuación de desvenlafaxina y otros IRSN e ISRS. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar la presencia de estos síntomas al discontinuar el tratamiento. Se recomienda una reducción gradual en la dosis antes que el cese abrupto siempre que sea posible. Si aparecen síntomas intolerables luego de una disminución en la dosis o tras la discontinuación del tratamiento, puede considerarse reanudar la dosis prescripta anteriormente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual.

CAMBIO EN EL EMPLEO DE OTROS ANTIDEPRESIVOS A FAPRIS
Se han informado síntomas de abstinencia al cambiar la administración en pacientes de otros antidepresivos, incluyendo venlafaxina, a desvenlafaxina.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat Nac 14143
DNI 22 620 128

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL APOSTOLEZ
APODERADA

Puede ser necesario disminuir gradualmente el antidepresivo inicial para minimizar los síntomas de abstinencia.

Cambio en el empleo de un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO)
Deben transcurrir por lo menos 14 días entre la discontinuación de un IMAO y el inicio de la terapia con FAPRIS. Además, antes de comenzar con un IMAO deben esperarse por lo menos 7 días luego de dejar FAPRIS.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad
Hipersensibilidad a succinato de desvenlafaxina, clorhidrato de venlafaxina o a cualquier excipiente en la formulación de FAPRIS.

Inhibidores de la monoamino oxidasa
FAPRIS no debe utilizarse de forma concomitante en los pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o en pacientes que han tomado un IMAO dentro de los 14 días precedentes debido al riesgo de interacciones medicamentosas graves, a veces fatales, con el tratamiento de IRSN o ISRS o con otros fármacos serotoninérgicos. Estas interacciones han estado vinculadas a síntomas que incluyen temblores, mioclonías, diaforesis, náuseas, vómitos, enrojecimiento, mareos, hipertermia con características que se asemejan 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 que puede progresar a delirio y coma. En base a la vida media de desvenlafaxina, deben esperarse por lo menos 7 días después de suspender el uso de desvenlafaxina antes de comenzar el tratamiento con un IMAO.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Empeoramiento clínico y riesgo suicida
Los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideas y conductas suicidas (tendencia suicida) o cambios inusuales en la conducta, estén tomando o no medicamentos antidepresivos, y este riesgo puede persistir hasta que haya una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros determinados trastornos psiquiátricos, y estos trastornos son por sí mismos los más fuertes predictores de suicidio. No obstante, ha habido una preocupación a largo plazo de que los antidepresivos puedan tener un papel para inducir el empeoramiento de la depresión y la aparición de tendencia suicida en determinados pacientes durante las fases tempranas del tratamiento. El análisis de estudios de corto plazo controlados con placebo de fármacos antidepresivos (ISRS y otros) mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (tendencia suicida) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (edades 18-24) con trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios de corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de producir una tendencia suicida con los antidepresivos comparados con placebo en adultos mayores de 24 años; hubo una reducción con los antidepresivos en comparación con placebo en adultos

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat Nac 14143
DNI 22 629 128

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MARIA LAUSMEZTAD
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 243 MESA DE ENTRADAS

de 65 años o más.
Se desconoce si el riesgo de tendencia suicida se prolonga al uso a largo plazo, es decir, después de varios meses. No obstante, hay evidencia considerable en estudios de mantenimiento controlados con placebo realizados en adultos depresivos, de que el uso de antidepresivos puede demorar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes que son tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser monitoreados de forma apropiada y observados de cerca para detectar empeoramiento clínico, tendencia suicida y cambios inusuales en la conducta, especialmente durante los primeros meses de un curso de terapia de fármacos, o en momentos de cambios de dosis, ya sean aumentos o disminuciones.

Síntomas como ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía, han sido informados en pacientes adultos y pediátricos que fueron tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor, así como para otras indicaciones psiquiátricas y no psiquiátricas. Aunque no se ha establecido una vinculación causal entre la aparición de tales síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que tales síntomas puedan ser precursores de la tendencia suicida emergente.
Se debe considerar un cambio en el régimen terapéutico, incluyendo posiblemente la discontinuación del medicamento, en pacientes cuya depresión es persistentemente peor, o que están experimentando tendencia suicida emergente o síntomas que podrían ser precursores del empeoramiento de la depresión o de la tendencia suicida, especialmente si estos síntomas son severos, de comienzo abrupto, o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente.
Si se ha decidido discontinuar el tratamiento, se debe disminuir gradualmente el medicamento, tan rápido como sea factible, pero sabiendo que la discontinuación abrupta puede estar vinculada a determinados síntomas mencionados anteriormente.

Las familias y los cuidadores de los pacientes que son tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo grave u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, deben ser alertados acerca de la necesidad de monitorear a los pacientes para detectar la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en la conducta, y los otros síntomas descriptos anteriormente, así como la aparición de tendencia suicida, y de informar tales síntomas a los profesionales de la salud inmediatamente. Tal monitoreo debe incluir una observación diaria por parte de las familias y los cuidadores. FAPRIS se debe prescribir por la menor cantidad de comprimidos compatible con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

Examen de pacientes con trastorno bipolar
Un episodio depresivo grave puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. Se cree en general (aunque no está establecido en estudios controlados) que tratar tal episodio con un antidepresivo solo puede aumentar la probabilidad de precipitación a un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de padecer trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los

MONTEVERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22 520 128

MONTEVERDE S.A.
GABRIELA MIAL AUTIMEZTAD
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 2144 MESA DE ENTRADAS

síntomas descriptos anteriormente representa tal conversión. Sin embargo, antes de comenzar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser examinados de forma adecuada para determinar si están en riesgo de padecer trastorno bipolar. Tal examen debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Debe notarse que FAPRIS no está aprobado para usarse para tratar la depresión bipolar.

Reacciones tipo síndrome serotoninérgico o síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se ha informado el desarrollo de reacciones tipo síndrome serotoninérgico o síndrome neuroléptico maligno (SNM) con potencial riesgo de vida para el paciente, relacionados con el uso de los IRSN y los ISRS solos, incluyendo el tratamiento con desvenlafaxina, pero particularmente con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluyendo triptanes), con fármacos que afectan el metabolismo de serotonina (incluyendo los IMAO) o con antipsicóticos u otros antagonistas de dopamina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental (por ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ej., taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), alteraciones neuromusculares (por ej., hiperreflexia, falta de coordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ej., náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome serotoninérgico, en su forma más severa puede parecerse al síndrome neuroléptico maligno, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales, y cambios del estado mental. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar la aparición de signos y síntomas tipo síndrome serotoninérgico o SNM.

El uso concomitante de FAPRIS con los IMAO con el objetivo de tratar la depresión está contraindicado.

Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de FAPRIS con un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (triptan), se recomienda la observación clínica del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

No se recomienda el uso concomitante de FAPRIS con precursores de serotonina (tales como el triptofano).

El tratamiento con FAPRIS y cualquier agente serotoninérgico o antidopaminérgico concomitante, incluyendo los antipsicóticos, debe discontinuarse de inmediato si tienen lugar los eventos antes mencionados y debe comenzarse un tratamiento sintomático de sostén.

Presión arterial elevada

Los pacientes que reciben FAPRIS deben tener un monitoreo regular de la presión arterial ya que se observaron aumentos en la presión arterial en los estudios clínicos. Se debe controlar la hipertensión preexistente antes de iniciar el tratamiento con FAPRIS. Se debe tener cuidado al tratar a pacientes con hipertensión preexistente u otras patologías subyacentes que pudieran verse comprometidas por los aumentos en la presión arterial. Se han informado casos de presión arterial elevada con desvenlafaxina que requirieron tratamiento inmediato.

Hipertensión sostenida

Los aumentos sostenidos de presión arterial podrían tener consecuencias adversas. Para los pacientes que experimentan un aumento sostenido en la

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22 629 128

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AUSMETAD
APODERADA

FOLIO 145 MESA DE ENTRADAS

presión arterial mientras reciben FAPRIS, se debe considerar la reducción o la discontinuación de las dosis.

Sangrado anormal
Los ISRS y los IRSN, incluyendo FAPRIS, pueden aumentar el riesgo de eventos de sangrado. El uso concomitante de aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, warfarina, y otros anticoagulantes pueden aumentar este riesgo. Los informes de casos y los estudios epidemiológicos (control de casos y diseño de cohortes) han demostrado una relación entre el uso de fármacos que interfieren con la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. Los eventos de sangrado relacionados con los ISRS y los IRSN han variado entre equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias con riesgo de vida. Los pacientes deben ser advertidos acerca del riesgo de sangrado vinculado al uso concomitante de FAPRIS y AINEs, aspirina u otros fármacos que afectan la coagulación o el tiempo de sangría.

Glaucoma de ángulo cerrado
Se ha informado midriasis vinculada al uso de desvenlafaxina; por lo tanto, los pacientes con presión intraocular elevada o aquéllos con riesgo de glaucoma de ángulo cerrado agudo deben ser monitoreados.

Activación de manía/hipomanía
En estudios de fase 2 y fase 3 con pacientes que padecían TDM y síntomas vasomotores, se informó la aparición de manía para aproximadamente 0,1% de los pacientes tratados con desvenlafaxina. La activación de la manía/hipomanía también se ha informado en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo grave que fueron tratados con otros antidepresivos comercializados. Al igual que con todos los antidepresivos, FAPRIS debe usarse con cautela en los pacientes con antecedentes personales o familiares de manía e hipomanía.

Enfermedad cardiovascular/cerebrovascular
Se recomienda cautela al administrar FAPRIS a pacientes con trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o del metabolismo lipídico. En estudios clínicos donde se empleó desvenlafaxina se observaron aumentos en la presión arterial y pequeños aumentos en la frecuencia cardiaca en algunos pacientes. El empleo de desvenlafaxina en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio, enfermedad cardiaca inestable, hipertensión no controlada o enfermedad cerebrovascular no ha sido evaluado de forma sistemática.

Elevación del colesterol y triglicéridos en suero
En estudios controlados se observaron elevaciones relacionadas con la dosis en el colesterol total, el colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) y los triglicéridos en ayunas. Debe considerarse el dosaje de lípidos séricos durante el tratamiento con FAPRIS.

Discontinuación del tratamiento con FAPRIS
Los síntomas de abstinencia han sido evaluados de forma sistemática y prospectiva en los pacientes con Trastorno Depresivo Mayor tratados con desvenlafaxina en estudios clínicos. La discontinuación abrupta o la

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAID
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
Dni 22 620 728

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIAL AUSINE ZTAD
APODERADA

FOLIO 2146 MESA DE ENTRADAS

reducción de las dosis han estado vinculadas a la aparición de nuevos síntomas que incluyen: mareos, náuseas, dolor de cabeza, irritabilidad, insomnio, diarrea, ansiedad, fatiga, sueños anormales e hiperhidrosis. En general, estos eventos de discontinuación ocurrieron más frecuentemente con las terapias de duración más prolongada.
Durante la comercialización de los IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina) y los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), ha habido informes espontáneos de eventos adversos que tuvieron lugar tras la discontinuación de estos fármacos, particularmente cuando fue abrupta, incluyendo los siguientes: estado anímico disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (por ej., parestesias), ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. Aunque estos eventos son en general auto-limitados, ha habido informes de síntomas de abstinencia graves.
Los pacientes deben ser monitoreados para detectar la presencia de estos síntomas al discontinuar el tratamiento con FAPRIS. Se recomienda una reducción gradual en la dosis antes que el cese abrupto siempre que sea posible. Si aparecen síntomas intolerables luego de una disminución en la dosis o tras la discontinuación del tratamiento, puede considerarse reanudar la dosis prescripta anteriormente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de manera más gradual.

Deterioro de la función renal
En pacientes con deterioro de la función renal moderado o severo o enfermedad renal en etapa terminal, el clearance de desvenlafaxina disminuye, prolongando así la vida media de eliminación del fármaco. Como resultado, se pueden producir aumentos clínica y potencialmente significativos en las exposiciones a FAPRIS. El ajuste de dosis (50 mg día por medio) es necesario en los pacientes con deterioro renal severo o enfermedad renal en etapa terminal. Las dosis no deben ser incrementadas en pacientes con deterioro de la función renal moderado o severo o enfermedad renal en etapa terminal.

Convulsiones
Se han informado casos de convulsiones en estudios clínicos con desvenlafaxina antes de la comercialización. El uso de desvenlafaxina no ha sido evaluado de forma sistemática en pacientes con trastornos convulsivos. Los pacientes con antecedentes de convulsiones fueron excluidos de los estudios clínicos pre-comercialización. FAPRIS debe ser prescripto con cautela en los pacientes con trastornos convulsivos.

Hiponatremia
Puede ocurrir hiponatremia como resultado del tratamiento con los ISRS y los IRSN, incluyendo FAPRIS. En muchos casos, esta hiponatremia parece ser el resultado del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIHAD). Se han informado casos con sodio sérico menor a 110 mmol/l. Los pacientes ancianos, los pacientes que toman diuréticos o los que tienen reducción de volumen pueden tener mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con los ISRS y los IRSN. Debe considerarse la discontinuación de FAPRIS en los pacientes con hiponatremia sintomática e iniciarse la intervención médica apropiada.
Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAID
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.629.128

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA NOAL AUSMESTAD
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 2147 MESA DE ENTRADAS

para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad, que puede conducir a caídas. Los signos y síntomas vinculados a casos más severos y/o agudos han incluido alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

Coadministración de fármacos que contienen desvenlafaxina y venlafaxina
Desvenlafaxina es el principal metabolito activo de venlafaxina. Los productos que contienen venlafaxina no deben usarse de forma concomitante con FAPRIS.

Enfermedad pulmonar intersticial y neumonía eosinofílica
La enfermedad pulmonar intersticial y la neumonía eosinofílica vinculadas a la terapia con venlafaxina (el fármaco precursor de FAPRIS) se han informado pocas veces. Debe considerarse la posibilidad de estos eventos adversos en los pacientes tratados con FAPRIS que presentan disnea progresiva, tos o malestar en el pecho. Tales pacientes deben someterse a una rápida evaluación médica, y debe considerarse la discontinuación de FAPRIS.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Se debe aconsejar a las pacientes que notifiquen a su médico si se embarazan o planean quedar embarazadas durante la terapia.

Categoría C de la FDA
No hay estudios adecuados y bien controlados de desvenlafaxina en mujeres embarazadas. Por lo tanto, FAPRIS debe usarse durante el embarazo sólo si los potenciales beneficios justifican los potenciales riesgos.

Efectos teratogénicos –
Al administrar succinato de desvenlafaxina por vía oral a ratas y conejos preñados durante el período de organogénesis, no hubo evidencia de teratogenicidad en ratas a cualquier dosis analizada, hasta 10 veces una dosis humana de 100 mg/día (en base a mg/m^2) en ratas, y hasta 15 veces una dosis humana de 100 mg/día (en base a mg/m^2) en conejos. Sin embargo, los pesos fetales se vieron disminuidos en las ratas, con una dosis sin efecto 10 veces la dosis humana de 100 mg/día (en base a mg/m^2).
Al administrar succinato de desvenlafaxina por vía oral a ratas preñadas durante toda la gestación y lactancia, hubo una disminución en los pesos de las crías y un aumento en las muertes de las crías durante los primeros cuatro días de lactancia. La causa de estas muertes es desconocida. La dosis sin efecto para la mortalidad de las crías de rata fue 10 veces la dosis humana de 100 mg/día (en base a mg/m^2). El crecimiento posterior al destete y el rendimiento reproductivo de la descendencia no se vieron afectados por el tratamiento maternal con desvenlafaxina a una dosis 29 veces la dosis humana de 100 mg/día (en base a mg/m^2).

Efectos no teratogénicos
Los neonatos expuestos a los IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina), o a los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), al final del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requirieron hospitalización, apoyo respiratorio y

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.629.728

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MUAL ALBARRACIN
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 148 MESA DE ENTRADAS

alimentación por sonda nasogástrica. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto. Los hallazgos clínicos informados han incluido malestar respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de temperatura, dificultad en la alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonía, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad y llanto constante. Estas características son consistentes con un efecto tóxico directo de los ISRS y los IRSN o, posiblemente, un síndrome de discontinuación del fármaco. Debe notarse que, en algunos casos, el panorama clínico es consistente con el síndrome serotoninérgico. Al tratar a mujeres embarazadas con FAPRIS durante el tercer trimestre, el médico debe considerar cuidadosamente los potenciales riesgos y beneficios del tratamiento.

Trabajo de parto y parto
Se desconoce el efecto de desvenlafaxina sobre el trabajo de parto y el parto en humanos. FAPRIS debe usarse durante el trabajo de parto y el parto sólo si los potenciales beneficios justifican los potenciales riesgos.

Madres en período de lactancia
Desvenlafaxina (O-desmetilvenlafaxina) se excreta en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas serias de FAPRIS en los lactantes, se debe tomar una decisión sobre si discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre. Administrar FAPRIS a mujeres en período de lactancia sólo si los beneficios esperados superan cualquier riesgo posible.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de estudios clínicos
Las reacciones adversas más comúnmente observadas en pacientes con TDM tratados con desvenlafaxina en estudios con dosis fijas de corto plazo (índice ≥ 5% y al menos dos veces la tasa de placebo en los grupos de dosis de 50 ó 100 mg) fueron: náuseas, mareos, insomnio, hiperhidrosis, constipación, somnolencia, disminución del apetito, ansiedad, y trastornos específicos de la función sexual masculina.

Reacciones adversas informadas como motivos de discontinuación del tratamiento
En estudios controlados con placebo y a la dosis recomendada de 50 mg, la tasa de discontinuación por eventos adversos para desvenlafaxina (4,1%) fue similar a la tasa para placebo (3,8%). Para la dosis de 100 mg de desvenlafaxina, la tasa de discontinuación por eventos adversos fue de 8,7%.
Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación en por lo menos 2% de los pacientes tratados con desvenlafaxina en los estudios de corto plazo, hasta 8 semanas, fueron: náuseas (4%); mareos, dolor de cabeza y vómitos (2% cada uno); en los estudios de largo plazo (hasta 9 meses), la más común fue vómitos (2%).

Exposición de los pacientes
La seguridad de Desvenlafaxina fue evaluada en pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor que participaron en estudios pre-comercialización a dosis múltiples, que variaron entre los 50 y 400 mg/día,

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22 620 128

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA NURI ALBERSETAO
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 249 MESA DE ENTRADAS

por un período de 8 semanas a 10 meses.

Reacciones adversas comunes en estudios de TDMD controlados con placebo

La Tabla 1 muestra el índice de reacciones adversas comunes que tuvieron lugar en ≥ 2% de los pacientes con TDM tratados con desvenlafaxina a cualquier dosis en los estudios clínicos pre-comercialización a dosis fijas, controlados con placebo de 8 semanas. En general, las reacciones adversas fueron más frecuentes en la primera semana del tratamiento.

Tabla 1: Reacciones adversas comunes: Porcentaje de reacciones adversas (≥ 2% en cualquier grupo de dosis fija) en estudios controlados con placebo de 8 semanas de duración, en pacientes con TDM

[redacted]					
Trastornos cardíacos					
Palpitaciones	2	1	3	2	3
Taquicardia	1	1	< 1	1	2
Aumento de presión arterial	1	1	1	2	2
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	10	22	26	36	41
Sequedad de boca	9	11	17	21	25
Diarrea	9	11	9	7	5
Constipación	4	9	9	10	14
Vómitos	3	3	4	6	9
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Fatiga	4	7	7	10	11
Escalofríos	1	1	< 1	3	4
Sensación de fluctuación	1	1	2	3	3
Astenia	1	1	2	1	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Disminución del apetito	2	5	8	10	10
Disminución del peso	1	2	1	1	2
Trastornos del sistema nervioso					
Mareos	5	13	10	15	16
Somnolencia	4	4	9	12	12
Dolor de cabeza	23	20	22	29	25
Temblores	2	2	3	9	9
Parestesia	1	2	2	1	3
Alteración en la atención	< 1	< 1	1	2	1
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	6	9	12	14	15
Ansiedad	2	3	5	4	4

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22 629 128

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA VIJAL ALZEMEZTAD
APODERADA

FOLIO 2150 MESA DE ENTRADAS

Nerviosismo	1	< 1	1	2	2
Irritabilidad	1	2	2	2	2
Sueños anormales	1	2	3	2	4
Trastornos renales y urinarios					
Retención urinaria	0	< 1	1	2	2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Bostezos	< 1	1	1	4	3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Hiperhidrosis	4	10	11	18	21
Exantema	< 1	1	1	2	< 1
Sentidos especiales					
Visión borrosa	1	3	4	4	4
Midriasis	< 1	2	2	6	6
Tinnitus	1	2	1	1	2
Disgeusia	1	1	1	1	2
Trastornos vasculares					
Tuforadas	< 1	1	1	2	2

Alteraciones de la función sexual
La Tabla 2 muestra el índice de alteraciones de la función sexual que tuvieron lugar en ≥ 2% de los pacientes con TDM tratados con desvenlafaxina en cualquier grupo a dosis fijas (estudios clínicos pre-comercialización con dosis fijas y variables, controlados con placebo, de 8 semanas de duración).

Tabla 2: Trastornos de la función sexual: Reacciones adversas (≥ 2% en hombres o mujeres) durante el período de tratamiento

Hombres solamente					
Anorgasmia	0	0	3	5	8
Disminución de la libido	1	4	5	6	3
Orgasmo anormal	0	0	1	2	3
Eyaculación retrasada	< 1	1	5	7	6
Disfunción eréctil	1	3	6	8	11
Trastorno de la eyaculación	0	0	1	2	5
Falla de la eyaculación	0	1	0	2	2
Disfunción sexual	0	1	0	0	2
Mujeres solamente					
Anorgasmia	0	1	1	0	3

Otras reacciones adversas observadas en estudios clínicos pre-comercialización
Otras reacciones adversas infrecuentes, que tuvieron lugar en < 2% de los pacientes con TDM tratados con desvenlafaxina fueron:

Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22 529 728

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA VIDAL MARTINEZ PAD
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 215 MESA DE ENTRADAS

Alteraciones metabólicas y de laboratorio: aumento de peso, prueba de función hepática anormal, aumento de prolactina en sangre.
Trastornos del sistema nervioso: Convulsiones, síncope, trastornos extrapiramidales.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Rigidez musculoesquelética.
Trastornos psiquiátricos: Despersonalización, hipomanía.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Epistaxis.
Trastornos vasculares: Hipotensión ortostática.

En los estudios clínicos, hubo informes poco comunes de eventos adversos cardíacos isquémicos, incluyendo isquemia miocárdica, infarto de miocardio, y oclusión coronaria que requirió revascularización; estos pacientes tenían múltiples factores de riesgo cardíacos subyacentes. Más pacientes experimentaron estos eventos durante el tratamiento con desvenlafaxina en comparación con placebo.

Eventos de discontinuación
Los eventos adversos informados en relación con la discontinuación abrupta, reducción de dosis o disminución gradual del tratamiento en estudios clínicos de TDM a una tasa ≥ 5% incluyen: mareos, náuseas, dolor de cabeza, irritabilidad, insomnio, diarrea, ansiedad, sueños anormales, fatiga e hiperhidrosis. En general, los eventos de discontinuación ocurrieron más frecuentemente cuando la duración de la terapia fue más prolongada.

Cambios en análisis de laboratorio, ECG y signos vitales en estudios clínicos de TDM
Los siguientes cambios se observaron en estudios pre-comercialización, controlados con placebo y a corto plazo en pacientes tratados con desvenlafaxina:

- Lípidos

En estudios controlados se observaron elevaciones relacionadas con la dosis en el colesterol total, el colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) y los triglicéridos en ayunas. Algunas de estas anormalidades se consideraron potencial y clínicamente significativas.

- Proteinuria

Se observó proteinuria, mayor o igual a trazas, en los estudios controlados a dosis fijas. Esta proteinuria no estuvo vinculada a aumentos en BUN o creatinina y fue en general pasajera.

- Cambios en los ECG

En estudios clínicos controlados con placebo no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los pacientes tratados con desvenlafaxina y aquéllos tratados con placebo para los intervalos QT, QTc, PR y QRS. En un estudio meticuloso de QTc con criterios determinados prospectivamente, desvenlafaxina no causó prolongación de QT. No se observó diferencia entre los tratamientos con placebo y desvenlafaxina para el intervalo QRS.

- Signos vitales y peso corporal

En estudios controlados con placebo a corto plazo, desvenlafaxina produjo ligeros aumentos en la TA y el pulso, directamente proporcionales a la dosis

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat Nac 14143
DNI 22 679 328

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA NUAL AUSINGETAD
APODERADA

FOLIO 2152 MESA DE ENTRADAS

(1,2 a 2,1 mmHg y de 1,3 a 4,1 latidos por minuto). También se produjeron ligeros descensos en el peso corporal en relación con la dosis (-0,4 a -1,1 kg).

Hipotensión ortostática
En los estudios clínicos controlados con placebo de corto plazo con dosis de 50-400 mg, la hipotensión ortostática sistólica (disminución ≥ 30 mm Hg de la posición supina a parado) tuvo lugar más frecuentemente en pacientes ≥ 65 años de edad que recibieron desvenlafaxina (8,0%) vs. placebo (2,5%), en comparación con los pacientes < 65 años de edad que recibieron desvenlafaxina (0,9%) vs. placebo (0,7%).

Reacciones adversas notificadas durante el uso posterior a la aprobación
Durante el uso posterior a la aprobación de desvenlafaxina, se ha notificado el desarrollo de angioedema. Se debe tener en cuenta que, como las reacciones posteriores a la aprobación son informadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Reacciones adversas informadas con otros IRSN
Aunque las siguientes no se consideran reacciones adversas para succinato de desvenlafaxina, son reacciones adversas para otros IRSN y también pueden ocurrir con succinato de desvenlafaxina: sangrado gastrointestinal, alucinaciones y reacciones de fotosensibilidad.

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia humana con sobredosis
Hay poca experiencia clínica con la sobredosis de succinato de desvenlafaxina en humanos. En estudios clínicos pre-comercialización, no se informaron casos de sobredosis aguda fatal de desvenlafaxina.
Entre los pacientes con TDM incluidos en los estudios pre-comercialización de desvenlafaxina, hubo cuatro adultos que ingirieron 4000 mg de succinato de desvenlafaxina solo, y 900, 1800 y 5200 mg en combinación con otros fármacos. Todos los pacientes se recuperaron. Además, el hijo de 11 meses de un paciente ingirió accidentalmente 600 mg de succinato de desvenlafaxina, se lo trató y se recuperó. Las reacciones adversas informadas dentro de los 5 días posteriores a una sobredosis > 600 mg que estuvieron posiblemente relacionadas con desvenlafaxina incluyeron: dolor de cabeza, vómitos, agitación, mareos, náuseas, constipación, diarrea, sequedad de boca, parestesias y taquicardia.
Desvenlafaxina (FAPRIS) es el principal metabolito activo de venlafaxina. La experiencia de sobredosis informada con venlafaxina (el fármaco precursor de FAPRIS) se presenta a continuación.
En la experiencia post-comercialización, la sobredosis con venlafaxina (el fármaco precursor de FAPRIS) ha ocurrido predominantemente en combinación con alcohol y/o otros fármacos. Los eventos más comúnmente informados en la sobredosis incluyen taquicardia, cambios en el nivel de conciencia (desde somnolencia a coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Se han informado cambios en el electrocardiograma (por ej., prolongación

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.629.724

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA NEIAL MARTINEZ TAD
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 153 MESA DE ENTRADAS

del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación de QRS), taquicardia sinusal y ventricular, bradicardia, hipotensión, rabdomiólisis, vértigo, necrosis hepática, síndrome serotoninérgico y muerte.
Los estudios retrospectivos publicados informan que la sobredosis de venlafaxina puede estar vinculada a un mayor riesgo de resultados fatales en comparación con aquélla observada con otros antidepresivos ISRS, pero menor que aquélla para los antidepresivos tricíclicos. Los estudios epidemiológicos han mostrado que los pacientes tratados con venlafaxina tienen una mayor carga preexistente de factores de riesgo para el suicidio que los pacientes tratados con los ISRS. No está claro en qué medida el hallazgo de un mayor riesgo de resultados fatales puede ser atribuido a la toxicidad de venlafaxina en la sobredosis, en contraposición a algunas características de los pacientes tratados con venlafaxina.
FAPRIS se debe prescribir por la menor cantidad de comprimidos compatible con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

Manejo de la sobredosis
El tratamiento debe estar compuesto de aquellas medidas generales empleadas en el manejo de la sobredosis con cualquier ISRS/IRSN.
Asegurar una adecuada vía respiratoria, oxigenación y ventilación. Monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales. También se recomiendan medidas generales de sostén y sintomáticas. Puede indicarse un lavado gástrico y una sonda orogástrica de gran calibre con una adecuada protección de las vías respiratorias, de ser necesario, si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. Debe administrarse carbón activado.
No se recomienda la inducción de emesis. Debido al volumen moderado de distribución de este fármaco, es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la transfusión de intercambio sean de algún beneficio. Se desconocen antídotos específicos para la desvenlafaxina.
Al manejar una sobredosis, considerar la posibilidad de la participación de múltiples fármacos. El médico debe considerar contactar a un centro de toxicología para obtener información adicional sobre el tratamiento de cualquier sobredosis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELÉFONO: (011) 4962-9212/9247/9248

HOSPITAL A. POSADAS
TELÉFONO: (011) 4469-9300

CONSERVACIÓN:
Conservar en su envase original a temperatura ambiente (15° - 30 °C).

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo 14, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos de liberación controlada 50 mg.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat Nac 14143
DNI 22 639 724

MONTE VERDE S.A.
DARIENA MUALAUÉMEZTAD
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 2154 MESA DE ENTRADAS

Envases conteniendo 14, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos de liberación controlada 100 mg.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO NR.:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional Nº 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ing. Torcuato Di Tella 968 C.P. B1868BIB – Avellaneda, Provincia de Buenos Aires (DIFFUCAP EURAND S.A.C.I.F.I.).

Fecha de última revisión: ..... / ..... / .....

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22 639 128

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL INTERESTAD
APODERADA

6842

PROYECTO DE ROTULO

FAPRIS
DESVENLAFAXINA 50 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Controlada

Industria Argentina — Venta Bajo Receta Archivada (Lista IV)

CONTENIDO: 14 Comprimidos Recubiertos de Liberación Controlada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Fapris 50 mg:
Cada comprimido recubierto de liberación controlada contiene:

Desvenlafaxina	50,0000 mg
Acido tartárico	25,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	180,0000 mg
Celulosa microcristalina	33,0000 mg
Povidona	3,0000 mg
Talco	6,0000 mg
Estearato de Magnesio	3,0000 mg
Opadry Blanco	8,9810 mg
Oxido de Hierro Rojo (CI 77491)	0,0190 mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente (15° - 30 °C).

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO NR.:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional Nº 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22 620 328

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MUALA NUÑEZ TAO
APODERADA

6842

FOLIO

ELABORADO EN: Ing. Torcuato Di Tella 968 C.P. B1868BIB Avellaneda, Provincia de Buenos Aires (DIFFUCAP EURAND S.A.C.I.F.I.).

NOTA

Igual texto se utilizará para las presentaciones de: 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos de liberación controlada.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAIF
Co-Directora Técnica
Mat Nac 14143
DNI 22 529 128

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIRIAM ALBERSZTAD
APODERADA

684

PROYECTO DE ROTULO

FAPRIS
DESVENLAFAXINA 100 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Controlada

Industria Argentina — Venta Bajo Receta Archivada (Lista IV)

CONTENIDO: 14 Comprimidos Recubiertos de Liberación Controlada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Fapris 100 mg:
Cada comprimido recubierto de liberación controlada contiene:

Desvenlafaxina	100,0000 mg
Acido tartárico	50,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	360,0000 mg
Celulosa microcristalina	66,0000 mg
Povidona	6,0000 mg
Talco	12,0000 mg
Estearato de Magnesio	6,0000 mg
Opadry Blanco	17,3700 mg
Oxido de Hierro Rojo (CI 77491)	0,6300 mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente (15° - 30 °C).

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO NR.:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional Nº 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22 520 128

MONTE VERDE S.A.
MARINA MANZUR
APODERADA

ELABORADO EN: Ing. Torcuato Di Tella 968 C.P. B1868BIB – Avellaneda, Provincia de Buenos Aires (DIFFUCAP EURAND S.A.C.I.F.I.).

NOTA:
Igual texto se utilizará para las presentaciones de: 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos de liberación controlada.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat Nac 14143
DNI 22 529 728

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIA CAMINEZTAD
APODERADA