

# Ixium

## Desvenlafaxina

Vía oral

Comprimidos de liberación prolongada

### Fórmulas

**Ixium** Comprimidos de liberación prolongada: Cada comprimido de liberación prolongada contiene Desvenlafaxina 50 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Polivinilpirrolidona K30; Hidroxipropilmetilcelulosa; Lactosa anhidra; Estearato de magnesio; Óxido de hierro rojo; Óxido de hierro amarillo; Dióxido de titanio; Triacetina.

**Ixium 100** Comprimidos de liberación prolongada: Cada comprimido de liberación prolongada contiene Desvenlafaxina 100 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Polivinilpirrolidona K30; Hidroxipropilmetilcelulosa; Lactosa anhidra; Estearato de magnesio; Óxido de hierro rojo; Dióxido de titanio; Triacetina.

### Acción terapéutica

Antidepresivo. Código ATC: N06AX23.

### Indicaciones

**Ixium** está indicado en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (DSM-IV).

### Acción farmacológica

La Desvenlafaxina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI). Carece de afinidad significativa por otros receptores, incluyendo los colinérgicos muscarínicos, los histamínicos H<sub>1</sub> y los α<sub>1</sub>-adrenérgicos. La Desvenlafaxina carece de acción inhibitoria sobre la Monoamino Oxidasa (MAO).

### Farmacocinética:

Absorción:

La farmacocinética es lineal y proporcional a la dosis en dosis únicas de 100 a 600 mg / día. La biodisponibilidad de la Desvenlafaxina luego de la administración oral es de alrededor de 80%. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 7,5 horas. Los alimentos no alteran la absorción en forma significativa.

Distribución y metabolismo:

Presenta una unión baja a las proteínas del plasma (30%) e independiente de la concentración de la droga. El volumen de distribución ha sido estimado en alrededor de 3,4 l / kg, indicando distribución en compartimientos no vasculares. La vida media terminal es de alrededor de 11 horas y el estado estable se alcanza en alrededor de 4 a 5 días. Es metabolizada principalmente por conjugación por isoformas de la UDP-glucuronosiltransferasa y en menor extensión por oxidación (N-desmetilación) mediada por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450.

Eliminación:

Aproximadamente 45% de la dosis administrada se elimina sin cambios, 19% como glucurónido y menos de 5% como N,O-didesmetilvenlafaxina en la orina.

### Poblaciones especiales:

Sexo y raza:

No se han informado variaciones farmacocinéticas significativas relacionadas con el sexo y la raza.

Pacientes de edad avanzada:

Se han informado aumentos de la C<sub>max</sub> y del AUC en sujetos mayores de 75 años y del AUC en sujetos mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática:

Los cambios observados en el AUC, el clearance sistémico y la vida media de la droga en pacientes con trastorno de la función hepática no hacen necesario el ajuste de la dosis inicial.

Insuficiencia renal:

Las alteraciones de la farmacocinética observadas en la insuficiencia renal, hacen recomendable el ajuste de la dosis, administración en días alternos, en pacientes con alteración significativa de la función renal.

### Posología y forma de administración

Adultos:

**Tratamiento inicial del trastorno depresivo mayor:**

**Ixium** puede tomarse con las comidas o lejos de ellas, aproximadamente a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben ingerirse enteros con líquido, sin fraccionarlos, sin masticarlos y sin disolverlos. La dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día.

Si bien se han empleado dosis mayores (hasta 400 mg / día), con éstas no se han observado beneficios adicionales y han sido más frecuentes las reacciones adversas y los abandonos del tratamiento.

Si fuera necesario interrumpir el tratamiento es recomendable hacerlo en forma gradual para minimizar posibles síntomas de privación.

Mujeres embarazadas:

La administración durante el tercer trimestre del embarazo puede ocasionar trastornos al recién nacido. Por tal motivo, el médico debe considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento y la posibilidad de disminuirlo o interrumpirlo en el tercer trimestre del embarazo.

Insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina = 50 a 80 ml / minuto). En los pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina = 30 a 50 ml / minuto) la dosis recomendada es de 50 mg al día. En los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml / minuto) o enfermedad renal terminal, la dosis recomendada es de 50 mg día por medio. No debe administrarse dosis suplementaria luego de la diálisis.

Insuficiencia hepática:

No es necesario el ajuste de la dosis inicial en pacientes con deterioro hepático. Sin embargo, no se recomienda administrar dosis mayores de 100 mg / día. Pacientes de edad avanzada:

No es necesario el ajuste de la dosis según la edad; sin embargo, al determinar la dosis debe tenerse presente la posibilidad de una mayor sensibilidad al tratamiento o de un clearance renal disminuido.

**Tratamiento de mantenimiento:**

El tratamiento de los episodios agudos del trastorno depresivo mayor requieren varios meses o más de tratamiento farmacológico sostenido. Se desconoce cuál es el período más prolongado de eficacia de la dosis de 50 mg / día. Es necesario controlar periódicamente a los pacientes para determinar la necesidad de continuación del tratamiento.

**Discontinuación del tratamiento:**

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

**Cambio desde o hacia un Inhibidor de la Monoamino Oxidasa (IMAO):**

Debe pasar un mínimo de 14 días entre la interrupción del tratamiento con un IMAO y el comienzo del tratamiento con **Ixium**. Por otra parte, debe transcurrir un mínimo de 7 días entre la interrupción del tratamiento con **Ixium** y el comienzo del tratamiento con un IMAO.

### Contraindicaciones

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

Está contraindicado iniciar el tratamiento con Desvenlafaxina en pacientes que estén en tratamiento con un IMAO reversible como linezolid o a los que se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que aumenta el riesgo de sufrir un síndrome serotoninérgico.

### Advertencias y precauciones

Comportamiento suicida:

Se ha informado que los antidepresivos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. El médico debe considerar este riesgo y balancearlo con la necesidad clínica al considerar la indicación de **Ixium** o cualquier otro antidepresivo en niños, adolescentes y adultos jóvenes. En estudios de corto plazo no se ha observado un aumento del riesgo de suicidalidad en adultos mayores de 24 años y se ha informado disminución del riesgo en adultos de 65 años o mayores. Por su propia naturaleza, la depresión y otros trastornos psiquiátricos se asocian con aumento del riesgo de suicidio. Los pacientes de todas las edades que comienzan un tratamiento con antidepresivos deben ser controlados adecuadamente y observados estrechamente para detectar signos de empeoramiento clínico, suicidalidad o cambios inusuales en el comportamiento. Los familiares y cuidadores deben ser aconsejados acerca de la necesidad de observación cuidadosa y de la comunicación con el médico.

**Ixium** no está aprobado para usarlo en pacientes pediátricos.

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

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), tanto adultos y niños, pueden presentar un empeoramiento de la depresión y/o aparición de ideación o comportamientos suicidas (suicidalidad) o cambios inusuales en el comportamiento, con o sin tratamiento antidepresivo y este riesgo puede persistir hasta que ocurre la remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos son en sí mismos predictores de suicidio. Se ha informado que los antidepresivos pueden tener un papel en la inducción de un empeoramiento de la depresión y en la aparición de tendencias suicidas en algunos pacientes durante las primeras fases del tratamiento. El análisis de datos agrupados de estudios de corto plazo controlados con placebo de fármacos antidepresivos (SSRI y otros) demostró que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (suicidalidad) en los niños, adolescentes y los adultos jóvenes (de 18 a 24 años) con trastorno depresivo mayor (MDD) y otros trastornos psiquiátricos. Estos estudios no mostraron un aumento en el riesgo de tendencias suicidas con los antidepresivos en los adultos mayores de 24 años e indicaron una reducción del riesgo en adultos de 65 años de edad y mayores. Existe una considerable variación en el riesgo de suicidalidad entre las drogas, pero se observó una tendencia clara al aumento en los pacientes jóvenes con casi todas las drogas estudiadas. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de suicidalidad en las diferentes indicaciones, con mayor incidencia en el trastorno depresivo mayor. No ocurrieron suicidios en los estudios pediátricos. Hubo suicidios en los estudios en adultos, pero la cantidad no fue suficiente para elaborar conclusiones sobre el efecto de las drogas. Se desconoce si el riesgo de suicidalidad se extiende a más largo plazo, es decir, más allá de varios meses. Sin embargo, hay pruebas concluyentes de que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión. Todos los pacientes tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser controlados adecuadamente y observados de cerca para detectar un posible empeoramiento clínico, tendencias suicidas o cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses de tratamiento o en los períodos en que se ha aumentado o disminuido la dosis. Se han informado los síntomas siguientes en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos por trastorno depresivo mayor y/o por otras indicaciones, tanto psiquiátricas y como no psiquiátricas: Ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía. Aunque no pudo establecerse un nexo causal entre la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, hay indicios de que tales síntomas pueden ser precursores de tendencias suicidas. Debe considerarse la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de suspender la medicación, en pacientes cuya depresión empeora persistentemente, o que experimentan suicidalidad o síntomas que pueden ser precursores de empeoramiento de la depresión o de suicidalidad, especialmente si estos síntomas son severos, de aparición abrupta o no formaban parte de los síntomas presentes en el paciente. Si se ha tomado la decisión de interrumpir el tratamiento, la medicación debe ser retirada tan rápidamente como sea posible, pero con el reconocimiento de que la suspensión abrupta puede estar asociada con ciertos síntomas. Los familiares y cuidadores de los pacientes tratados con antidepresivos por trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, deben ser advertidos sobre la necesidad de controlar a los pacientes para detectar la posible aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento y los demás síntomas descritos anteriormente, así como la aparición de suicidalidad y de la necesidad de comunicar estos síntomas de inmediato al médico.

Este seguimiento debe incluir la observación diaria por parte de los familiares y cuidadores. Las recetas de **Ixium** deben indicar la menor cantidad de comprimidos compatibles con el buen manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Episodio depresivo mayor:

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. Aunque no ha sido demostrado en estudios controlados, se cree que el tratamiento de un episodio de este tipo sólo con un antidepresivo puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto/maníaco en los pacientes en riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en situación de riesgo de trastorno bipolar; dicha evaluación debería incluir una detallada historia psiquiátrica, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, de trastorno bipolar y de depresión. **Ixium** no está aprobado en el tratamiento de la depresión bipolar.

Síndrome serotoninérgico:

Durante el tratamiento con **Ixium** puede presentarse un síndrome serotoninérgico potencialmente peligroso para la vida, en particular con el uso concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos (incluidos los SSRI, los SNRI y los triptanos) y con fármacos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la MAO), incluyendo linezolid y azul de metileno intravenoso. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental (por ejemplo: Agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo: Taquicardia, presión arterial lábil e hipertermia), alteraciones neuromusculares (por ejemplo: Hiperrreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo: Náuseas, vómitos, y diarrea). El uso concomitante de inhibidores de la MAO e **Ixium** está contraindicado. Si el tratamiento concomitante con **Ixium** y un SSRI, otro SNRI o un agonista de los receptores de la 5-hidroxitriptamina (triptano) está clínicamente justificado, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, en particular al comenzar el tratamiento y cuando se aumenta la dosis. No está recomendado el uso concomitante de **Ixium** con los precursores de serotonina (tales como suplementos de triptofano).

Presión arterial:

Se recomienda el control periódico de la presión arterial porque se ha informado aumento sostenido de la presión arterial en algunos pacientes tratados con Desvenlafaxina. La hipertensión arterial preexistente debe ser controlada antes de iniciar el tratamiento con Desvenlafaxina. Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con prehipertensión u otras condiciones subyacentes que podrían ser comprometidas por el aumento de la presión arterial. Se han informado casos de aumento de la presión arterial que requieren tratamiento inmediato.

El aumento sostenido de la presión arterial podría tener consecuencias nocivas. En los pacientes que presentan un aumento sostenido de la presión arterial, debe considerarse la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento con Desvenlafaxina. Se han informado casos de hipertensión arterial sostenida con todas las dosis de Desvenlafaxina.

Hemorragias anormales:

Todos los SNRI y los SSRI, incluyendo la Desvenlafaxina, pueden aumentar el riesgo de sangrado.

Los SNRI y los SSRI pueden aumentar el riesgo de hemorragia postparto. El uso concomitante de aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, warfarina y otros anticoagulantes puede aumentar este riesgo. Se ha informado una asociación entre el uso de las drogas que interfieren la recaptación de la serotonina y la aparición de hemorragia digestiva. Los eventos de sangrado relacionados con los SSRI y los SNRI van desde equimosis, hematomas, epistaxis, petequias hasta hemorragias que ponen en peligro la vida. Los

