FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enzude 50 mg comprimidos de liberación prolongada
Enzude 100 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de desvenlafaxina (como succinato monohidrato).
Cada comprimido contiene 100 mg de desvenlafaxina (como succinato monohidrato).

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada comprimido de 100 mg contiene 0,19 mg de amarillo anaranjado S (E110) (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos de color rosa claro, con forma de pirámide de base cuadrada con una “W” en la parte superior y un “50" en la cara plana.
Comprimidos de color naranja rojizo, con forma de pirámide de base cuadrada con una “W” en la parte superior y un “100" en la cara plana.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología
La dosis inicial recomendada de desvenlafaxina es de 50 mg administrada una vez al día, con o sin alimentos. El margen de dosis terapéuticas es de 50 a 200 mg una vez al día. Los incrementos de dosis solo deben realizarse tras evaluación clínica y no deben superar los 200 mg. Debido al riesgo de reacciones adversas relacionadas con la dosis, debe mantenerse la dosis eficaz más baja. En caso de que esté indicado un incremento de dosis, éste debe llevarse a cabo de manera gradual y a intervalos de al menos 7 días.

Según el consenso general, los episodios agudos de trastorno depresivo mayor requieren un tratamiento farmacológico continuo de varios meses o más. Los pacientes deben mantener la misma dosis con la que mostraron respuesta. Deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Poblaciones especiales
Insuficiencia hepática
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
Para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina a las 24 horas [CrCl] < 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT), la dosis inicial recomendada es de 50 mg en días alternos. Dado que en estos pacientes se ha observado una gran variabilidad interindividual en el aclaramiento, se recomienda establecer la dosis para cada paciente individualmente. No deben administrarse dosis adicionales a pacientes después de la diálisis.

Pacientes de edad avanzada
No se requiere ajuste de la dosis sólo en función de la edad. Sin embargo, al determinar la dosis en pacientes ancianos debe tenerse en cuenta una posible reducción del aclaramiento renal de desvenlafaxina (ver Insuficiencia renal). Los incrementos de dosis deben llevarse a cabo con cuidado para reducir el riesgo de hipotensión ortostática (ver secciones 4.8 y 5.2).

No se puede descartar una mayor sensibilidad a desvenlafaxina en algunos pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica
Enzude no se debe utilizar en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad por motivos de seguridad y eficacia (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Interrupción del tratamiento con desvenlafaxina
Se han notificado síntomas asociados con la interrupción del tratamiento con desvenlafaxina, otros IRSNs e ISRSs. Se recomienda monitorizar a los pacientes para detectar estos síntomas cuando se interrumpe el tratamiento. Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se suspende el tratamiento con desvenlafaxina, la dosis debe reducirse gradualmente durante un período de al menos una a dos semanas, a fin de disminuir el riesgo de que aparezcan síntomas de retirada (2 semanas o más en pacientes que han sido tratados durante más de 6 semanas) (ver secciones 4.4 y 4.8). En el caso de que aparezcan síntomas que el paciente no pueda tolerar tras una disminución de dosis o durante la suspensión del tratamiento, debe valorarse la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis de forma más gradual. En algunos pacientes, la interrupción del tratamiento puede necesitar un período de meses o incluso más tiempo.

Cambio de tratamiento de otros antidepresivos a desvenlafaxina
Se han notificado síntomas de retirada cuando se cambia el tratamiento desde otros antidepresivos, incluyendo venlafaxina, a desvenlafaxina. Para minimizar los síntomas de retirada puede ser necesario disminuir gradualmente el antidepresivo inicial.

Uso de desvenlafaxina con IMAOs reversibles como linezolid o azul de metileno

No inicie 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 síndrome serotoninérgico (ver sección 4.3). En pacientes que requieran un tratamiento más urgente por un trastorno psiquiátrico, se deberá considerar la intervención no farmacológica, incluyendo la hospitalización.

En algunos casos, hay pacientes en tratamiento con desvenlafaxina que pueden requerir tratamiento urgente con linezolid o azul de metileno intravenoso. Si no hay tratamientos alternativos aceptables y se valora que los beneficios potenciales de linezolid o del tratamiento intravenoso con azul de metileno superan los riesgos del síndrome serotoninérgico en un paciente determinado, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con desvenlafaxina y se podrá administrar linezolid o azul de metileno intravenoso. Se deberá

controlar al paciente por si aparecieran síntomas del síndrome serotoninérgico durante dos semanas o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolid o de azul de metileno intravenoso, lo que ocurra antes (ver sección 4.4). El tratamiento con desvenlafaxina puede reanudarse 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno intravenoso.

Forma de administración

Vía oral.

Se recomienda tomar los comprimidos de desvenlafaxina aproximadamente a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido sin dividirlos, aplastarlos, masticarlos ni disolverlos.

Se pueden administrar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a venlafaxina, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Desvenlafaxina no debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), o hasta pasados 14 días desde la interrupción del tratamiento con un IMAO. Teniendo en cuenta la semivida de desvenlafaxina, no debe iniciarse el tratamiento con un IMAO hasta pasados al menos 7 días desde la interrupción del tratamiento con desvenlafaxina (ver sección 4.5). También está contraindicado iniciar el tratamiento con succinato de 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 (ver secciones 4.2 y 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Información para los pacientes: Los pacientes que tomen Enzude pueden encontrar la matriz del comprimido en sus heces o en la colostomía. Se debe informar a los pacientes de que, aunque eso suceda, el principio activo del medicamento ya ha sido absorbido.

Comportamiento suicida, empeoramiento clínico de los síntomas depresivos, cambios inusuales en la conducta.
La depresión se asocia con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que dicha mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados durante ese periodo. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar cuando comienza a mejorar el cuadro clínico.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio y aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previo al inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intento de suicidio, por lo que deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

La estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia farmacológica especialmente al inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y de buscar atención médica inmediatamente si aparecen estos síntomas.

En pacientes que reciben tratamiento con desvenlafaxina, debe controlarse estrechamente la aparición de empeoramiento clínico de los síntomas depresivos, pensamientos suicidas y cambios inusuales de la conducta. Los pacientes, familiares y cuidadores deben ser alertados de la necesidad de controlar la aparición de empeoramiento de la depresión, ideas suicidas u otros síntomas conductuales inusuales como ansiedad, agitación, crisis de angustia, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía, especialmente al iniciar el tratamiento o siempre que se efectúen cambios en la dosis o en la pauta posológica. Los pacientes, familiares y/o cuidadores deben solicitar atención médica inmediatamente si estos síntomas aparecen. En el caso de pacientes con riesgo de intento de suicido, debe administrarse la menor cantidad de medicamento a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Síntomas de retirada observados al interrumpir el tratamiento con ISRS/IRSN
Cuando se interrumpe el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, sobre todo si la interrupción se produce de manera brusca (ver sección 4.8).

Durante la comercialización de ISRS/IRSN se han producido notificaciones postcomercialización de acontecimientos adversos ocurridos por la discontinuación de este tipo de medicamentos, especialmente si se realiza de manera abrupta. Los síntomas notificados con mayor frecuencia son: cambios de humor, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (por ejemplo parestesia, como sensaciones de descarga eléctrica), ansiedad, confusión, cefalea, letargia, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, acúfenos, convulsiones, alteración visual e hipertensión. Aunque estos síntomas generalmente son autolimitados, se han notificado casos de síntomas de retirada graves.

Disfunción sexual
Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Población pediátrica
Desvenlafaxina no deberá utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación), fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase, no obstante, la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, no se dispone de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Manía/hipomanía
En estudios clínicos, se han descrito casos de manía con desvenlafaxina. Pueden aparecer cuadros de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han

recibido antidepresivos, incluido desvenlafaxina. Desvenlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes o antecedentes familiares de manía o hipomanía.

Síndrome Serotoninérgico o reacciones parecidas al Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)
Al igual que con otros fármacos serotoninérgicos, durante el tratamiento con desvenlafaxina pueden producirse síndrome serotoninérgico o reacciones parecidas al síndrome neuroléptico maligno (SNM), patología potencialmente mortal, en particular durante el uso concomitante con otros fármacos serotoninérgicos incluidos los triptanes, ISRS, otros IRSN, anfetaminas, litio y sibutramina, con opioides (por ejemplo fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina), con la hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], con medicamentos que afectan el metabolismo de la serotonina (tales como IMAOs, incluyendo linezolid (un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo) y azul de metileno intravenoso, o con antipsicóticos u otros antagonistas de dopamina (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.5). 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 y falta de coordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo: náuseas, vómitos y diarrea). El síndrome serotoninérgico en su forma más grave puede parecer SNM que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambio de estado mental (ver sección 4.5).

Si el tratamiento concomitante de desvenlafaxina y otros agentes que pueden afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgico y/o dopaminérgico está clínicamente justificado, se recomienda llevar a cabo un estricto seguimiento del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de la dosis.

No se recomienda el uso concomitante de desvenlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

Administración concomitante de medicamentos que contienen venlafaxina y/o desvenlafaxina
Desvenlafaxina es el principal metabolito activo de venlafaxina, un medicamento utilizado en el tratamiento de la depresión, la ansiedad generalizada, la ansiedad social y el trastorno de angustia. Los productos que contienen desvenlafaxina no deben utilizarse de forma concomitante con productos que contengan venlafaxina u otros productos que contengan desvenlafaxina.

Glaucoma de ángulo cerrado
Dado que se han notificado casos de midriasis asociados con el uso de desvenlafaxina, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con presión intraocular elevada o a aquellos con riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Presión arterial
En los ensayos clínicos, se han observado aumentos en la presión arterial de algunos pacientes, sobre todo en aquellos tratados con dosis elevadas. Es preciso controlar la hipertensión preexistente antes del tratamiento con desvenlafaxina. Es preciso controlar regularmente la presión arterial de los pacientes que reciben tratamiento con desvenlafaxina. Durante el tratamiento con desvenlafaxina, se han notificado casos de presión arterial elevada que han requerido tratamiento inmediato. Los aumentos sostenidos de la presión arterial pueden causar acontecimientos adversos. En los pacientes que experimentan un aumento sostenido de la presión arterial durante el tratamiento con desvenlafaxina debe considerarse una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Se deberá prestar especial atención a los pacientes cuyas enfermedades subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos de la presión arterial (ver sección 4.8).

Trastornos cardiovasculares/cerebrovasculares
Se recomienda precaución al administrar desvenlafaxina a pacientes con trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o del metabolismo lipídico (ver sección 4.8). En estudios clínicos con desvenlafaxina, se observaron aumentos de la presión arterial y la frecuencia cardíaca dependientes de la dosis. Desvenlafaxina no ha sido evaluada sistemáticamente en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, cardiopatía inestable, hipertensión no controlada o enfermedad cerebrovascular. Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, cardiopatía inestable o hipertensión arterial no controlada fueron excluidos de todos los estudios clínicos.

Lípidos séricos
En estudios clínicos se han observado en ayunas aumentos dependientes de la dosis en colesterol total, colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) y triglicéridos séricos. Durante el tratamiento con desvenlafaxina debe considerarse la determinación de lípidos séricos.

Convulsiones
Se han notificado casos de convulsiones en ensayos clínicos de desvenlafaxina. Desvenlafaxina no ha sido evaluada sistemáticamente en pacientes con trastornos convulsivos. Los pacientes con historia previa de convulsiones fueron excluidos de los estudios clínicos. Desvenlafaxina debe prescribirse con precaución en estos pacientes.

Agresividad
Puede producirse agresividad en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo desvenlafaxina. Esto se ha notificado al inicio, cambios de dosis e interrupción del tratamiento. Al igual que con otros antidepresivos, debe usarse desvenlafaxina con precaución en pacientes con antecedentes de agresión.

Hemorragias anormales
Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), incluyendo desvenlafaxina, pueden aumentar el riesgo de eventos hemorrágicos. Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver secciones 4.6, 4.8). El uso concomitante de aspirina, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), warfarina y otros anticoagulantes pueden aumentar este riesgo. Los eventos hemorrágicos relacionados con ISRS e IRSN comprenden desde equimosis, hematoma, epistaxis y petequia hasta hemorragias que amenazan la vida. Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo de hemorragia asociado con el uso concomitante de desvenlafaxina y AINE, aspirina y otros medicamentos que puedan afectar a la coagulación sanguínea o aumentar el riesgo de hemorragia.

Acatisia/inquietud psicomotora
El uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRS/IRSN) se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por inquietud subjetivamente angustiosa o desagradable y necesidad de estar en movimiento, a menudo acompañadas de dificultad para permanecer sentado o estar quieto. Su aparición es más probable que se produzca durante las primeras semanas de tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen estos síntomas, puede ser perjudicial aumentar la dosis.

Hiponatremia
Durante el tratamiento con ISRS e IRSN (incluyendo succinato de desvenlafaxina) se han descrito casos de hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIDAH). Desvenlafaxina

debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de hiponatremia, como los pacientes con hipovolemia o deshidratados, incluidos pacientes ancianos y pacientes en tratamiento con diuréticos.

Advertencias sobre excipientes
Enzude 100mg comprimidos de liberación prolongada puede producir reacciones de tipo alérgico porque contiene amarillo anaranjado S (E110).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)
Desvenlafaxina está contraindicado en pacientes que toman IMAOs. Desvenlafaxina es un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina y la serotonina. Desvenlafaxina no debe administrarse en combinación con un inhibidor de la monoaminooxidasa (incluyendo IMAOs reversibles como linezolid o azul de metileno intravenoso), o hasta pasados 14 días desde la interrupción del tratamiento con un IMAO. Teniendo en cuenta la semivida de desvenlafaxina, no debe iniciarse el tratamiento con un IMAO hasta pasados al menos 7 días desde la interrupción del tratamiento con desvenlafaxina (ver sección 4.3). Se han notificado reacciones adversas, algunas de ellas graves, en pacientes que recientemente han interrumpido el tratamiento con un inhibidor de la monoaminooxidasa (incluyendo IMAOs reversibles como linezolid o azul de metileno intravenoso) y comenzado con antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a la desvenlafaxina (IRSN o ISRS) o en los que recientemente han interrumpido el tratamiento con un IRSN o ISRS antes de iniciar el tratamiento con un IMAO (ver secciones 4.2 y 4.4).

Fármacos activos sobre el sistema nervioso central (SNC)
No se ha estudiado de forma sistemática el uso de desvenlafaxina en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC, excepto en los casos descritos en este apartado. Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar desvenlafaxina en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC.

Síndrome serotoninérgico
Al igual que con otros fármacos serotoninérgicos, este síndrome, una enfermedad potencialmente mortal, puede producirse durante el tratamiento con desvenlafaxina, en especial durante el uso concomitante con otros fármacos que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos incluidos los triptanes, ISRS, otros IRSN, anfetaminas, litio y sibutramina, opioides (por ejemplo, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina), con la hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], con medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como IMAOs, incluyendo linezolid (un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo)) y azul de metileno, o con precursores de la serotonina (como los suplementos de triptófano) (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).
Si el tratamiento concomitante con desvenlafaxina y un ISRS, un IRSN o un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (triptán) está clínicamente justificado, se recomienda llevar a cabo un estricto seguimiento del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de la dosis. No se recomienda el uso concomitante de desvenlafaxina con precursores de la serotonina (como los suplementos de triptófano) (ver sección 4.4).

Etanol
En un estudio clínico se demostró que desvenlafaxina no aumenta significativamente el deterioro de las habilidades mentales y motoras causado por el etanol. Sin embargo, al igual que con todos los fármacos que actúan sobre el SNC, debe advertirse a los pacientes que eviten el consumo de alcohol durante el tratamiento con Enzude.

Potencial de otros medicamentos para afectar a desvenlafaxina

Inhibidores de CYP3A4
CYP3A4 está implicado mínimamente en la eliminación de desvenlafaxina. En un estudio clínico, ketoconazol (200 mg, dos veces al día) aumentó el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) de desvenlafaxina (400 mg, dosis única) en aproximadamente un 43%, una interacción débil, y la $C_{máx.}$ en aproximadamente un 8%. El uso concomitante de desvenlafaxina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede dar lugar a concentraciones más elevadas de desvenlafaxina. Por lo tanto, se recomienda precaución en pacientes cuyo tratamiento incluya un inhibidor de CYP3A4 y desvenlafaxina de manera concomitante.

Inhibidores de otras enzimas CYP
En base a estudios in vitro, los fármacos que inhiben las isoenzimas CYP1A1, 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2E1 no es de esperar que tengan un impacto significativo en la farmacocinética de desvenlafaxina.

Potencial de desvenlafaxina para afectar a otros medicamentos

Fármacos metabolizados por CYP2D6
Al administrar desvenlafaxina a una dosis de 100 mg al día junto con una dosis única de 50 mg de desipramina, un sustrato de CYP2D6, el AUC de desipramina aumentó un 17%. Al administrar 400 mg, el AUC de desipramina aumentó aproximadamente un 90%. El uso concomitante de desvenlafaxina, con un medicamento metabolizado por CYP2D6 puede dar lugar a concentraciones más elevadas de dicho medicamento. Sin embargo, estudios clínicos han demostrado que desvenlafaxina no tiene un efecto clínicamente relevante sobre el metabolismo de CYP2D6 a una dosis de 100 mg al día

Al administrar desvenlafaxina a una dosis de 100 mg al día junto con una dosis única de 60 mg de codeína, un sustrato de CYP2D6 que metaboliza a morfina, el AUC de la codeína se mantuvo sin cambios, el AUC de la morfina disminuyó aproximadamente un 8%. El uso concomitante de desvenlafaxina con un medicamento metabolizado por CYP2D6 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones de ese medicamento y la disminución de las concentraciones de sus metabolitos CYP2D6.

Fármacos metabolizados por CYP3A4
In vitro, desvenlafaxina no inhibe o induce las isoenzimas del CYP3A4.
En un estudio clínico, al administrar 400 mg al día de desvenlafaxina con una dosis única de 4 mg de midazolam, un sustrato de CYP3A4, el AUC de midazolam disminuyó aproximadamente un 31%. En un segundo estudio, en el que se administró desvenlafaxina 50 mg al día con una dosis única de 4 mg de midazolam, el AUC y la C_{max} de midazolam disminuyó aproximadamente un 29 % y un 14% respectivamente.
El uso concomitante de desvenlafaxina con medicamentos sustrato de CYP3A4 puede dar lugar a una menor exposición a dicho medicamento.

Fármacos metabolizados por una combinación de CYP2D6 y CYP3A4
Se administró una dosis única de 40 mg de tamoxifeno, metabolizado inicialmente a sus metabolitos activos 4-hidroxi-tamoxifeno y endoxifeno por el CYP2D6 con una pequeña contribución del CYP3A4, junto con desvenlafaxina (100 mg al día). El AUC de tamoxifeno aumentó un 3% con la administración concomitante de desvenlafaxina. El AUC de 4-hidroxi-tamoxifeno aumentó un 9% y el de endoxifeno disminuyó un 12%.
Al administrar desvenlafaxina a una dosis de 100 mg al día junto con una dosis única de 5 mg de aripiprazol, un sustrato de CYP2D6 y CYP3A4, metabolizado al metabolito activo dehidro-aripiprazol, el AUC de aripiprazol aumentó un 6% y el de dehidro-aripiprazol aumentó un 3%.

Los ensayos clínicos han mostrado que desvenlafaxina utilizada a dosis de 100 mg al día, no tiene efectos clínicos relevantes sobre fármacos metabolizados por una combinación de las enzimas CYP2D6 y CYP3A4**.**

Medicamentos metabolizados por CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 y 2C19
In vitro, desvenlafaxina no inhibe las isoenzimas del CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19 y no se espera que afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son metabolizados por estos isoenzimas CYP.

Interacciones con pruebas de laboratorio
Se han notificado falsos positivos en los inmunoensayos de orina para fenciclidina (PCP) y anfetaminas en pacientes que estaban tomando desvenlafaxina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas realizadas. Se pueden esperar falsos positivos en las pruebas durante varios días después de haber discontinuado el tratamiento con desvenlafaxina. Las pruebas confirmatorias como la cromatografía de gases o la espectrometría de masas podrán distinguir desvenlafaxina de PCP y anfetamina.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de desvenlafaxina en mujeres embarazadas no ha sido establecida. Desvenlafaxina sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si los beneficios esperados superan a los posibles riesgos.
Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/IRSN en el mes previo al parto (ver secciones 4.4, 4.8).
Datos epidemiológicos han sugerido que el uso de ISRS en el embarazo, particularmente a finales del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPPRN). Aunque ningún estudio ha investigado la asociación de HPPRN con el tratamiento con IRSN, no puede descartarse este posible riesgo con desvenlafaxina teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (inhibición de la recaptación de serotonina).
Si se utiliza desvenlafaxina durante el embarazo o poco antes del parto, pueden aparecer síntomas de retirada en el recién nacido. En neonatos expuestos a IRSN o ISRS, incluida la venlafaxina, después del tercer trimestre se han descrito complicaciones que requirieron ayuda respiratoria, alimentación por sonda u hospitalización prolongada. Estas complicaciones pueden producirse inmediatamente después del parto.

Un estudio longitudinal prospectivo con 201 mujeres con antecedentes de depresión mayor que se encontraban en la fase eutímica al inicio del embarazo demostró que las mujeres que interrumpieron el tratamiento con antidepresivos durante el embarazo tenían más probabilidades de experimentar una recaída de la depresión mayor que las mujeres que continuaron el tratamiento con antidepresivos.

La exposición a los IRSN desde mediados hasta los últimos meses del embarazo puede aumentar el riesgo de preeclampsia, y la exposición a los IRSN cerca del parto puede aumentar el riesgo de hemorragia puerperal.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo reducción del peso fetal y de la supervivencia de las crías (ver sección 5.3).

Lactancia

La desvenlafaxina se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes a causa de la exposición a desvenlafaxina, es preciso tomar la decisión de seguir o no la lactancia materna o bien interrumpir el tratamiento con desvenlafaxina dependiendo de la importancia del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad con desvenlafaxina en los seres humanos. Los estudios realizados en animales mostraron que la administración oral de desvenlafaxina produce reducción de la fertilidad en machos y hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Desvenlafaxina puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Reacciones adversas en estudios clínicos sobre el TDM
La seguridad de desvenlafaxina se estableció en estudios clínicos en TDM en un total de 8.453 pacientes que fueron expuestos, al menos, a una dosis de desvenlafaxina en un rango de 10 a 400 mg/día y durante la experiencia post comercialización. La seguridad a largo plazo se evaluó en más de 2.000 pacientes de TDM que fueron expuestos a desvenlafaxina durante al menos 6 meses y en más de 400 pacientes expuestos durante 1 año.

En la mayoría de los casos, las reacciones adversas fueron más frecuentes durante la primera semana de tratamiento, y fueron de carácter leve o moderado. En general, la frecuencia de las reacciones adversas estuvo relacionada con la dosis.

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas registradas en todos los estudios clínicos pre-comercialización sobre el TDM llevados a cabo a lo largo del rango de las dosis estudiadas de 10 a 400 mg de desvenlafaxina.

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica del modo siguiente:
Muy frecuentes ≥ 1/10
Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a ≤ 1/100
Raras ≥ 1/10.000 a ≤ 1/1.000
Muy raras ≤ 1/10.000
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas	**Reacciones adversas**
Trastornos del sistema inmunológico	

Poco frecuentes	hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	apetito disminuido
Raras	hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	insomnio
Frecuentes	síndrome de abstinencia, ansiedad, nerviosismo, sueños anormales, irritabilidad, líbido disminuido, anorgasmia
Poco frecuentes	despersonalización, orgasmo anormal
Raras	manía, hipomanía, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	cefalea, mareos, somnolencia
Frecuentes	temblor, parestesia, déficit de atención, disgeusia
Poco frecuentes	síncope, discinesia
Raras	síndrome serotoninérgico*†, convulsiones, distonía
Trastornos oculares	
Frecuentes	visión borrosa, midriasis
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	vértigo, acúfenos
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	taquicardia, palpitaciones
Raras	miocardiopatía por estrés (miocardiopatía de Takotsubo)*†
Trastornos vasculares	
Frecuentes	presión arterial aumentada, sofocos
Poco frecuentes	hipotensión ortostática, frialdad periférica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	bostezos
Poco frecuentes	epistaxis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	náuseas, boca seca, estreñimiento
Frecuentes	diarrea, vómito
Raras	pancreatitis aguda
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	hiperhidrosis

Frecuentes	erupción
Poco frecuentes	alopecia
Raras	síndrome de Stevens-Johnson*†, angioedema, reacción de fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	rigidez musculoesquelética
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	retención urinaria, micción entrecortada, proteinuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	disfunción eréctil§, eyaculación retardada§, insuficiencia eyaculatoria§
Poco frecuentes	trastorno de la eyaculación§, disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	fatiga, astenia, escalofríos, sensación de inquietud
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	alteraciones de las pruebas de la función hepática, peso aumentado, peso disminuido
Poco frecuentes	colesterol elevado en sangre, aumento de triglicéridos en sangre, aumento de prolactina en sangre

* Reacciones adversas identificadas durante la experiencia post comercialización

† Reacciones adversas estimadas siguiendo la "Regla de 3".

§Frecuencia calculada en base a hombres solamente

***Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN (ver secciones 4.4, 4.6).

Acontecimientos adversos cardíacos isquémicos

En estudios clínicos se notificaron casos poco frecuentes de acontecimientos adversos cardíacos isquémicos como isquemia miocárdica, infarto de miocardio y oclusión coronaria que requería revascularización. Estos pacientes presentaban múltiples factores de riesgo cardíaco subyacentes. Un mayor número de pacientes experimentaron estos acontecimientos durante el tratamiento con desvenlafaxina en comparación con placebo (ver sección 4.4).

Reacciones tras la interrupción del tratamiento

La interrupción del tratamiento con ISRS/IRSN, incluida desvenlafaxina (sobre todo si se realiza de forma brusca), se asocia frecuentemente con la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones adversas notificadas en asociación con la interrupción brusca, reducción de dosis o la disminución del tratamiento, en los ensayos clínicos sobre TDM en un rango de ≥2% incluyeron: mareos, síndrome de abstinencia, náuseas y cefalea. En general, los síntomas de retirada se produjeron con más frecuencia con las dosis más altas y los tratamientos de larga duración. Estos síntomas son de carácter leve o moderado, y autolimitados;

sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por lo tanto, cuando el tratamiento con desvenlafaxina ya no sea necesario, se recomienda interrumpirlo de forma gradual reduciendo la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Reacciones adversas notificadas como motivos de abandono del tratamiento
En un análisis combinado de estudios clínicos controlados con placebo, de 8-12 semanas de duración para el trastorno depresivo mayor, el 8% de los 3.335 pacientes que recibieron desvenlafaxina (de 10 a 400 mg) abandonaron el tratamiento debido a acontecimientos adversos, en comparación con el 4% de los 1.873 pacientes tratados con placebo.

La reacción adversa más frecuente que dio lugar al abandono en al menos el 2% de los pacientes tratados con desvenlafaxina en estudios a corto plazo (hasta 12 semanas) fue náuseas (2%); mientras que en el estudio a largo plazo (hasta 11 meses) el abandono no producido por reacciones adversas fue de al menos un 2% de los pacientes y en una tasa mayor que placebo en la fase de doble ciego.

Para la dosis de 50 mg, la tasa de abandonos debidos a acontecimientos adversos con desvenlafaxina (4%) fue similar a la tasa con placebo (4%). Para las dosis de 100 mg y 200 mg de desvenlafaxina, las tasas de abandonos debido a acontecimientos adversos fueron del 8% y el 15 %, respectivamente.

Uso en pacientes de edad avanzada
De los 7.785 pacientes con TDM tratados con desvenlafaxina en los ensayos clínicos, el 5% tenía 65 años o más. En general no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes. No obstante, en estudios a corto plazo controlados con placebo, se observó una mayor incidencia de hipotensión ortostática sistólica y , tanto en los estudios a corto como a largo plazo, ambos controlados con placebo, se observó un aumento de la presión arterial sistólica en pacientes de 65 años o más en comparación con los menores de 65 años tratados con desvenlafaxina.

Reacciones adversas notificadas con otros IRSNs
Aunque el sangrado gastrointestinal no se considera una reacción adversa propia de desvenlafaxina, es una reacción adversa de otros IRSN también podría aparecer con desvenlafaxina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

Población pediátrica

Un total de 684 pacientes pediátricos de 7 a 17 años con trastorno depresivo mayor fueron tratados en ensayos clínicos. En general, el perfil de reacciones adversas de desvenlafaxina fue similar al observado en adultos. La mayoría de los pacientes que informaron reacciones adversas graves informaron de efectos psiquiátricos. Se observaron intentos de suicidio, comportamiento suicida, comportamiento autolesivo e ideación suicida, como en el caso de los adultos (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

Existe poca experiencia clínica acerca de la sobredosis con desvenlafaxina en humanos. En estudios clínicos precomercialización, no se notificó ningún caso de sobredosis mortal con desvenlafaxina. Se

deberá prescribir el menor número de comprimidos posible con la finalidad de reducir el riesgo de sobredosis.

Entre los pacientes incluidos en los estudios clínicos para el TDM, hubo cuatro adultos que tomaron dosis superiores a 800 mg de desvenlafaxina (4.000 mg [desvenlafaxina sola], 900, 1.800 y 5.200 mg [en combinación con otros medicamentos]); todos los pacientes se recuperaron. Además, el hijo de 11 meses de uno de los pacientes ingirió de manera accidental 600 mg de desvenlafaxina, fue tratado y se recuperó.

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de sobredosis (incluidos casos con desenlace mortal) con desvenlafaxina en combinación con alcohol y/o con otros medicamentos.

El tratamiento de la sobredosis debe consistir en las medidas generales empleadas para la sobredosis de cualquier ISRS/IRSN. Es preciso proporcionar una oxigenación y ventilación adecuadas. Se deben monitorizar el ritmo cardíaco y las constantes vitales. También se recomienda el uso de medidas de soporte generales y sintomáticas. En caso necesario, el lavado gástrico con sonda orogástrica de gran calibre con protección adecuada para las vías respiratorias puede estar indicado si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. También debe administrarse carbón activado. No se conocen antídotos específicos para desvenlafaxina. No se recomienda la inducción de la emesis. Debido al moderado volumen de distribución de este medicamento, la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión son de beneficio dudoso (ver sección 5.2).

En el tratamiento de una sobredosis, hay que considerar la posibilidad de que el paciente haya ingerido varios fármacos. El médico debe decidir si es necesario contactar con un servicio de información toxicológica para obtener más información sobre el tratamiento de cualquier sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos, código ATC: N06AX23.

Mecanismo de acción
Estudios no clínicos han mostrado que el succinato de desvenlafaxina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Se cree que la eficacia del succinato de desvenlafaxina está relacionada con la potenciación de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina en el sistema nervioso central.

In vitro, desvenlafaxina carece de afinidad significativa para numerosos receptores, incluidos los receptores muscarínico-colinérgicos, H1-histaminérgicos o α_1-adrenérgicos. La actividad farmacológica en estos receptores se ha asociado hipotéticamente con algunos efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares observados con otras drogas psicotrópicas. El mismo ensayo del perfil de unión muestra que desvenlafaxina también carece de afinidad significativa para varios canales iónicos, incluidos los canales de calcio, cloro, potasio y sodio, así como de actividad inhibidora de la monoaminooxidasa (IMAO).

En ensayos *in vitro*, desvenlafaxina carece de actividad significativa en el canal de potasio cardíaco (hERG).

Efectos farmacodinámicos

En modelos preclínicos de roedores, desvenlafaxina demostró actividad predictiva de acción antidepresiva, acciones ansiolíticas y de termorregulación y propiedades inhibidoras del dolor.

Eficacia clínica y seguridad

Estudios en trastorno depresivo mayor
La eficacia de desvenlafaxina para el tratamiento de TDM fue estudiada en pacientes que cumplían los criterios diagnósticos DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) para trastorno depresivo mayor. En general, las dosis de 50-400 mg/día mostraron eficacia en cuatro estudios aleatorizados, con doble ciego, controlados con placebo y a corto plazo (8 semanas) y en dos ensayos de prevención de recaídas realizados en pacientes ambulatorios adultos con trastorno depresivo mayor. Desvenlafaxina demostró superioridad frente a placebo, medida por la mejoría en la puntuación total de la Escala de Hamilton para la evaluación de la depresión (*Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D) de 17 items y en la Escala de impresión clínica global de mejoría (*Clinical Global Impressions Scale – Improvement*, CGI-I). El análisis conjunto de estos estudios mostró una diferencia media respecto a placebo en el cambio respecto al valor basal en la puntuación de la escala HAM-D17 de 1.5 (0.9, 2.1), 2.2 (1.4, 2.9) y 2.4 (1.2, 3.6) para las dosis de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día, respectivamente.

El porcentaje de pacientes con puntuaciones de CGI-I de 1 (muchísima mejoría) o 2 (mucha mejoría) osciló entre 55 y 61% para desvenlafaxina (dosis de 50 a 200 mg/día) comparado con 45% en el grupo placebo.

De los 7.785 pacientes evaluados en los estudios clínicos precomercialización con desvenlafaxina, el 5% tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

En un ensayo a largo plazo (prevención de recaídas), los pacientes ambulatorios adultos que cumplieron los criterios de DSM-IV para trastorno depresivo mayor, que respondieron a un tratamiento agudo abierto de 8 semanas con 50 mg/día de desvenlafaxina y que permanecieron estables durante 12 semanas con desvenlafaxina, fueron asignados de forma aleatoria según un método doble ciego a permanecer con el tratamiento activo o a cambiar a placebo durante un máximo de 26 semanas para la evaluación de recaídas. La respuesta al tratamiento durante la fase abierta se definió como una puntuación total de ≤ 11 de la escala HAM-D_{17} y ≤ 2 de la escala CGI-I en la evaluación del día 56; se definió como respuesta estable el no presentar una puntuación total ≥ 16 de la escala HAM-D_{17} en ninguna de las visitas. La recaída durante la fase de doble ciego se definió de la siguiente manera: (1) una puntuación total de ≥ 16 en la escala HAM-D17 en cualquiera de las visitas, (2) interrupción del tratamiento debido a una respuesta no satisfactoria, (3) hospitalización por depresión, (4) intento de suicidio, o (5) suicidio. Los pacientes que recibieron tratamiento continuo con desvenlafaxina experimentaron un tiempo significativamente mayor sin recaídas que los tratados con placebo. A las 26 semanas, la probabilidad estimada de Kaplan-Meier de recaída fue del 14% con el tratamiento con desvenlafaxina frente al 30% del tratamiento con placebo.

En un segundo estudio a largo plazo (prevención de recaídas) aleatorizado, los pacientes que respondieron a 12 semanas de tratamiento agudo con desvenlafaxina 200-400 mg una vez al día en un diseño de tipo abierto, fueron aleatorizados para recibir succinato de desvenlafaxina o placebo durante 6 meses más. La respuesta al tratamiento durante la fase abierta se definió como una puntuación total de ≤ 11 de la escala HAM-D_{17} en la evaluación del día 84. La recaída durante la fase de doble ciego se definió de la siguiente manera: (1) una puntuación total de ≥ 16 en la escala HAM-D17 en cualquiera de las visitas, (2) una puntuación total en la GCI-I de ≥ 6 (versus día 84) en cualquier visita, o (3) interrupción del ensayo debido a una respuesta no satisfactoria. Los pacientes que recibieron desvenlafaxina mostraron tiempos significativamente superiores hasta la recaída del TDM que los pacientes que recibieron placebo durante la

fase de doble ciego del estudio ($p < 0,0001$). La incidencia de recaída en el período de seguimiento con doble ciego de 6 meses fue del 24% y el 42% para desvenlafaxina y placebo, respectivamente.

Se realizaron dos estudios comparando desvenlafaxina y venlafaxina retard frente a placebo con dosis flexibles de desvenlafaxina en el rango de 200 a 400 mg al día. En uno de ellos, ni desvenlafaxina (200-400 mg/día) ni venlafaxina (75-150 mg/día) fueron diferentes de placebo. En el otro estudio venlafaxina retard (150-225 mg/día) fue superior a placebo mientras que desvenlafaxina (200-400 mg/día) no fue diferente de placebo.

Un estudio comparó desvenlafaxina (50-100 mg/día) y duloxetina (60 mg/día) con placebo. En el análisis no ajustado para comparaciones múltiples, desvenlafaxina 100 mg/día fue superior a placebo con una magnitud del efecto similar a duloxetina. En este estudio, desvenlafaxina 50 mg/día no se diferenció de placebo.

Los análisis de la relación entre el efecto del tratamiento y la edad y el efecto del tratamiento y el género no sugieren ninguna diferencia en la capacidad de respuesta desde el punto de vista de las características de los pacientes. No hubo información suficiente para determinar el efecto de la raza sobre el resultado de estos ensayos.

Alteraciones en el ECG
No se observaron diferencias clínicamente relevantes en comparación con placebo en cuanto a los intervalos QT, QTc, PR y QRS. En un estudio específico del intervalo QTc con criterios determinados prospectivamente, desvenlafaxina no causó prolongación del intervalo QT. No se observaron diferencias entre los tratamientos con placebo y desvenlafaxina para el intervalo QRS.

Población pediátrica

No se ha estudiado desvenlafaxina en pacientes menores de 7 años.

La eficacia de desvenlafaxina no se demostró en dos ensayos clínicos de corto plazo, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de ocho semanas de duración, realizados en 587 pacientes de 7 a 17 años de edad con trastorno depresivo mayor (Ver sección 4.2). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre placebo y desvenlafaxina para el criterio primario de valoración que se definió como el cambio desde el valor inicial hasta la semana 8 en la Escala de Depresión Infantil Revisada (RCDS-R). No hubo relación entre la exposición a desvenlafaxina y las puntuaciones obtenidas.

En general, el perfil de reacciones adversas de desvenlafaxina fue similar al observado en adultos. En los ensayos clínicos controlados con placebo desvenlafaxina se asoció con cambios de peso considerados clínicamente importantes (incrementos iguales o superiores al 7% o descensos iguales o superiores al 3.5%) con una incidencia de 23.3%, 19.5% y 9.5% para los pacientes tratados con la dosis baja, dosis alta y placebo respectivamente. En el conjunto de los estudios de corto y largo plazo se observó una ganancia de peso acorde con los cambios en la altura.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Enzude en todos los grupos de la población pediátrica en el trastorno depresivo mayor (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Con la administración de una dosis diaria, se alcanzan concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio al cabo de aproximadamente 4-5 días.

La desvenlafaxina se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral absoluta del 80% (coeficiente de variación [CV] del 20%). Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se observan 7,5 horas después de la administración oral. Después de la administración de dosis repetidas de 100 mg se observaron un AUC y unas concentraciones plasmáticas máximas de 6.747 ng·h/ml (CV del 23%) y 376 ng/ml (CV del 23%), respectivamente.

La administración con alimentos influye mínimamente sobre la absorción del principio activo . Tras la administración con comidas de contenido bajo, medio y alto en grasas, se observaron incrementos de la C_{max} de aproximadamente el 16% después de tomar alimentos con alto contenido en grasas. No se registraron cambios en los valores de AUC en ninguna de las comidas. La t_{max} se retrasó 2 horas cuando se administró el principio activo junto a alimentos con contenido en grasa bajo, medio o alto.

Distribución
La unión de desvenlafaxina a proteínas plasmáticas es baja (30%) e independiente de la concentración del medicamento. El volumen de distribución de desvenlafaxina en estado de equilibrio tras su administración intravenosa es de 3,4 l/kg, lo que indica que se distribuye a compartimentos no vasculares.

Biotransformación
La desvenlafaxina es metabolizada principalmente por conjugación con O-glucurónido (mediada por las isoformas de la UGT, incluyendo UGT1A1, UGT1A3, UGT2B4, UGT2B15 y UGT2B17) y, en menor medida, mediante metabolismo oxidativo.

CYP3A4 es la isoenzima del citocromo P450 predominante que media en el metabolismo oxidativo (N-desmetilación) de la desvenlafaxina. La ruta metabólica de CYP2D6 no se ve afectada, por lo que tras la administración de 100 mg, la farmacocinética de desvenlafaxina fue similar en individuos con fenotipo metabolizador lento y rápido de CYP2D6.

In vitro, desvenlafaxina no inhibe los isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19 y 3A4, y tampoco induce la expresión de CYP3A4 u otras isoenzimas. Desvenlafaxina no es un sustrato ni un inhibidor del transportador de la glucoproteína P, según datos obtenidos *in vitro.*

Eliminación
La semivida terminal media, $t_{1/2}$, es de aproximadamente 11 horas.

Aproximadamente el 45% de desvenlafaxina se elimina inalterada en la orina.

Aproximadamente el 19% de la dosis administrada es eliminada en forma de metabolito glucurónido y una cantidad < 5% como metabolito oxidativo (N,O-didesmetilvenlafaxina) en la orina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En un estudio en voluntarios sanos que recibieron dosis de hasta 300 mg, se observó una disminución dependiente de la edad del aclaramiento de desvenlafaxina, que resultó en un aumento del 32% de la $C_{max.}$ y en un aumento del 55% de los valores de AUC en los individuos mayores de 75 años de edad, en comparación con los individuos de 18 a 45 años. Los individuos de 65 a 75 años no presentaron cambios en la $C_{max.}$, pero registraron un aumento de aproximadamente el 32% en el AUC, en comparación con los individuos de 18 a 45 años de edad (ver sección 4.2).

Población pediátrica
No se dispone de datos farmacocinéticos en niños.

Insuficiencia hepática
Se estudió la farmacocinética de desvenlafaxina 100 mg en individuos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A, n = 8), moderada (Child-Pugh B, n = 8), grave (Child-Pugh C, n = 8) y en voluntarios sanos (n = 12).

El AUC media aumentó en aproximadamente un 31% y un 35% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, respectivamente, en comparación con los voluntarios sanos. Los valores de AUC medios fueron comparables en los individuos con insuficiencia hepática leve y en los voluntarios sanos (diferencia < 5%).

El aclaramiento sistémico (CL/F) disminuyó en aproximadamente un 20% y un 36% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, respectivamente, en comparación con los voluntarios sanos. Los valores de CL/F en los individuos con insuficiencia hepática leve fueron comparables a los de los voluntarios sanos (diferencia < 5%).

La $t_{1/2}$ media cambió de aproximadamente 10 horas en los voluntarios sanos y en los individuos con insuficiencia hepática leve a 13 y 14 horas en aquellos con insuficiencia hepática moderada y grave, respectivamente.

Insuficiencia renal
Se estudió la farmacocinética de desvenlafaxina 100 mg en individuos con insuficiencia renal leve (n = 9), moderada (n = 8) y grave (n = 7), en individuos con enfermedad renal terminal (ERT) que requerían diálisis (n = 9) y en voluntarios sanos de control emparejados por edad (n = 8). La eliminación presentó correlación significativa con el aclaramiento de creatinina (CrCl). El aclaramiento corporal total se redujo en un 29%, un 39% y un 51% en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave (CrCl 24 h < 30 ml/min), respectivamente, y en un 58% en los individuos con ERT, en comparación con los voluntarios sanos. Esta reducción del aclaramiento resultó en aumentos de las AUC del 42%, el 56% y el 108% en los pacientes con insuficiencia renal leve (24hCrCl=50-80 ml/min), moderada (24hCrCl=30-50ml/min) y grave (24hCrCl<30ml/min), respectivamente, y del 116% en los individuos con ERT.

La semivida terminal media se prolongó de 11,1 horas en los individuos de control a 13,5, 15,5, y 17,6 horas en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, y a 22,8 horas en los individuos con ERT.

Para los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl 24 h < 30 ml/min) o ERT, se recomienda realizar un ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

Durante un procedimiento estándar de hemodiálisis de 4 horas se eliminó menos del 5% del fármaco en el organismo. Por lo tanto, no deben administrarse dosis adicionales a los pacientes después de la diálisis.

Linealidad/no linealidad
La farmacocinética tras la administración de una dosis única de desvenlafaxina es lineal y proporcional a la dosis entre 50 y 600 mg.

En el estado de equilibrio, la acumulación tras dosis múltiples de desvenlafaxina es lineal y predecible a partir del perfil farmacocinético de dosis única.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.
Se observó reducción de la fertilidad en un estudio en el que ratas macho y hembra recibieron succinato de desvenlafaxina.

Tras la administración oral de desvenlafaxina durante el período de organogénesis a hembras de rata y conejo preñadas, no hubo evidencia de teratogenicidad. Cuando desvenlafaxina se administró por vía oral a ratas preñadas durante toda la gestación y lactancia, se observó una reducción del peso fetal y de la supervivencia de las crías, en los primeros 4 días de lactancia.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

50 mg:	100 mg:
Hipromelosa	Hipromelosa
Celulosa microcristalina	Celulosa microcristalina
Talco (E-553b)	Talco (E-553b)
Estearato de magnesio	Estearato de magnesio
Película de recubrimiento (Opadry II, 85F94487):	Película de recubrimiento (Opadry II 85F94527):
Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado	Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado
Dióxido de titanio (E171)	Dióxido de titanio (E171)
Macrogol/PEG 3350	Macrogol/PEG 3350
Talco	Talco
Óxidos de hierro amarillo y rojo (E172)	Óxido de hierro rojo (E172)
	Amarillo anaranjado S (E110)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

36 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos están envasados en blísters de PVC/PVdC cubiertos con una lámina de sellado de aluminio.

Enzude 50 mg se presenta en envases de 28 comprimidos.
Enzude 100 mg se presenta en envases de 28 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación de medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avda. de Europa, 20 B
Parque Empresarial La Moraleja 28108 - Alcobendas.
Madrid.
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Enzude 50 mg comprimidos de liberación prolongada: 75553
Enzude 100 mg comprimidos de liberación prolongada: 75554

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)