FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PRISTIQ® Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada 50 mg
PRISTIQ® Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada 100 mg
(DESVENLAFAXINA)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PRISTIQ® Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada 50 mg.
PRISTIQ® Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada 100 mg.

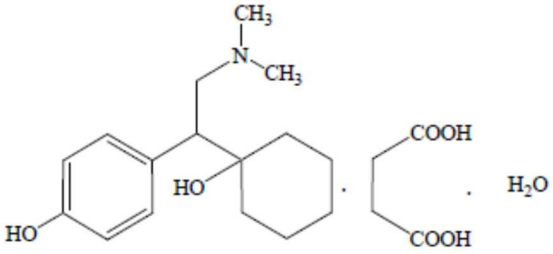
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo
Succinato de Desvenlafaxina monohidratado

Metabolito activo
Desvenlafaxina

Nombre químico
Succinato de (*R,S*)-4-[2-(dimetilamino)-1-(1-hidroxiciclohexil)etil] fenol monohidratado

Estructura



Fórmula molecular
$C_{16}H_{25}NO_2$ (base libre)
$C_{16}H_{25}NO_2 \bullet C_4H_6O_4 \bullet H_2O$ (sal de succinato monohidratada)

Peso molecular
263,38 (base libre)
399,48 (sal de succinato monohidratada)

Características físicas
El succinato de desvenlafaxina es un sólido cristalino blanco a blancuzco, soluble en agua. La solubilidad del succinato de desvenlafaxina es pH dependiente. Su coeficiente de partición en octanol: sistema acuoso (a pH 7,0) es de 0,21.

Clase farmacológica, clasificación terapéutica
Inhibidor dual de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)
Clasificación ATC: NO6AX23

3. FORMA FARMACÉUTICA

Forma de dosificación y vías de administración pretendidas

Comprimidos de liberación prolongada para administración oral una vez al día.

Composición y características farmacéuticas

Componentes activos: Cada comprimido contiene 76 o 152 mg de succinato de desvenlafaxina equivalente a 50 o 100 mg de desvenlafaxina, respectivamente.

Consulte la sección 6.1 para ver la lista de excipientes.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

La desvenlafaxina está indicada para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM).

4.2 Dosis y Método de administración

La dosis recomendada de desvenlafaxina es de 50 mg en una sola toma diaria, con o alejado de las comidas. Las dosis de 50-400 mg/día empleadas en estudios clínicos demostraron ser eficaces, si bien no se observó un mayor beneficio con dosis superiores a 50 mg/día. Si de acuerdo con el criterio clínico estuvieran indicados aumentos en la dosis para determinados pacientes, los mismos deberán realizarse en forma gradual y a intervalos no menores de 7 días. La dosis máxima no deberá exceder los 200 mg/día.

Empleo en pacientes con disfunción renal
La dosis inicial recomendada en pacientes con disfunción renal severa (CrCl 24 h <30 mL/min) o enfermedad renal terminal es de 50 mg día por medio. Debido a la variabilidad individual en el clearance de estos pacientes, es conveniente la individualización de la posología. No deberán administrarse dosis suplementarias a los pacientes después de la diálisis (ver sección 5.2).

Empleo en pacientes con disfunción hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática (ver sección 5.2).
Sin embargo, aumento de dosis sobre 100 mg/día no son recomendados.

Empleo en niños
No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

Empleo en pacientes de edad avanzada
No se requieren ajustes posológicos basados exclusivamente en la edad; sin embargo, deberá considerarse la posibilidad de un clearance renal reducido de desvenlafaxina al determinar la dosis (ver sección 5.2).

Descontinuación de desvenlafaxina
Se han registrado síntomas asociados con la descontinuación de desvenlafaxina, otros IRSN e ISRS. Se deberá controlar a los pacientes para detectar estos síntomas al suspender el tratamiento. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar del cese abrupto. Si se produjeran síntomas intolerables luego de la disminución de la dosis o la descontinuación del tratamiento, se considerará la reanudación de la dosis anteriormente recetada. Luego el médico podrá continuar reduciendo la dosis, pero a un ritmo más gradual (ver sección 4.8). En algunos pacientes, puede ser necesario que la descontinuación ocurra durante períodos de meses o más.

Cambio de los pacientes desde otros antidepresivos a desvenlafaxina

Se han reportado síntomas de descontinuación cuando se cambian los pacientes desde otros antidepresivos, incluyendo el cambio desde la venlafaxina a la desvenlafaxina. Para minimizar los síntomas por descontinuación, podría ser necesario disminuir progresivamente el antidepresivo inicial.

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

No comience el tratamiento con desvenlafaxina en pacientes en tratamiento con un IMAO reversible como linezolid o a los que se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que esto aumentaría el riesgo de padecer el síndrome serotoninérgico (ver sección 4.3). Para un paciente que requiera un tratamiento más urgente para un trastorno psiquiátrico, se deberán considerar intervenciones no farmacológicas incluidas la hospitalización.

En algunos casos es posible que un paciente que ya esté bajo terapia con desvenlafaxina requiera un tratamiento urgente con linezolid o azul de metileno por vía intravenosa. Si no se dispone de alternativas aceptables para el linezolid o el tratamiento intravenoso con azul de metileno y se considera que las posibles ventajas del linezolid o el azul de metileno superan los riesgos de contraer el síndrome serotoninérgico para un paciente en particular, debe interrumpirse con prontitud la desvenlafaxina, y se puede administrar el linezolid o el azul de metileno por vía intravenosa. Es necesario examinar periódicamente al paciente para comprobar que no presenta síntomas del síndrome serotoninérgico, durante dos semanas, o hasta transcurridas 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa, lo que ocurra primero (ver sección 4.4). La terapia con desvenlafaxina puede reanudarse 24 horas después de aplicada la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa.

4.3 Contraindicaciones

El succinato de desvenlafaxina no está indicado para el uso en población pediátrica.

Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, clorhidrato de venlafaxina o a cualquiera de los excipientes de la formulación de desvenlafaxina.

La desvenlafaxina es un inhibidor tanto de la recaptación de serotonina como de la norepinefrina. El succinato de desvenlafaxina no debe administrarse en combinación con un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO) o dentro de los 14 días de la interrupción del tratamiento con un IMAO. De acuerdo con la vida media del succinato de desvenlafaxina, deben transcurrir por lo menos 7 días desde la descontinuación del succinato de desvenlafaxina hasta el inicio del tratamiento con un IMAO.

Empezar con el succinato de desvenlafaxina en un paciente a quien se está tratando con un IMAO reversible, como linezolid o a quien se ha administrado azul de metileno por vía intravenosa, también está contraindicado, debido a un mayor riesgo del síndrome serotoninérgico (ver secciones 4.2 y 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Exacerbación clínica de los síntomas depresivos, cambios inusuales de conducta y comportamiento suicida

El succinato de desvenlafaxina es un IRSN, una clase de medicamento que puede emplearse para tratar la depresión. Deberá mantenerse bajo control adecuado y estrecha observación a todos los pacientes tratados con desvenlafaxina para detectar exacerbación clínica y comportamiento suicida. Deberá advertirse a los pacientes, sus familiares y cuidadores que estén alertas ante la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales de comportamiento, empeoramiento de la depresión e ideación suicida, especialmente al iniciarse el tratamiento o durante cambios en la dosis o régimen posológico. Deberá

considerarse el riesgo de intentos de suicidio, en especial en pacientes deprimidos e iniciarse el tratamiento con la dosis más baja posible, acorde con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos por sí mismos son fuertes factores predisponentes de suicidio. Los análisis combinados de los estudios controlados con placebo de corta duración con antidepresivos (ISRS y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios de corta duración no mostraron un aumento en el riesgo de suicidio con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años; se observó una reducción del riesgo de suicidio con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años y mayores.

En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses), que involucraron a 4400 pacientes niños con depresión mayor, desorden obsesivo-compulsivo u otras alteraciones psiquiátricas, controlados por placebo, quienes fueron tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observó un incremento del doble en riesgo de suicidio del grupo que recibió el antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus 2%)

Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.

Este medicamento no debe administrarse a menores de 18 años. Se ha visto que el uso de antidepresivos en niños y adolescentes aumenta el riesgo de pensamientos y conductas suicidas.

Efectos de la Descontinuación
Durante la comercialización de los inhibidores de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina (IRSN) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), han habido informes espontáneos de eventos adversos poscomercialización que se produjeron al interrumpir la administración de estos medicamentos, en particular cuando la descontinuación se realizó de forma brusca, incluyendo los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, trastornos sensoriales (por ejemplo, parestesias similares a sensaciones de choque eléctrico), ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargia, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus, convulsiones, deterioro visual e hipertensión. Aunque estos eventos son generalmente autolimitados, ha habido reportes de síntomas graves debido a la descontinuación, y a veces estos efectos pueden ser prolongados y severos. Además, se han observado suicidio/pensamientos suicidas y agresión en pacientes durante cambios en el régimen de dosificación de desvenlafaxina, incluso durante la interrupción del tratamiento.

Los pacientes deben ser monitoreados al interrumpir el tratamiento con desvenlafaxina. Cuando sea posible, se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una interrupción brusca. Si se presentan síntomas intolerables tras una disminución de la dosis o al interrumpir el tratamiento, puede considerarse la posibilidad de reanudar la dosis prescrita previamente (ver secciones 4.2 y 4.8). En algunos pacientes, puede ser necesario descontinuar el tratamiento durante períodos de meses o más.

Disfunción Sexual
Los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8). Ha habido informes de disfunción sexual de larga duración donde los síntomas han continuado a pesar de la interrupción de los IRSNs.

Manía/hipomanía
En los estudios clínicos, se registró manía en el 0,03% de los pacientes tratados con desvenlafaxina. También se ha informado de activación de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor tratados con otros antidepresivos comercializados. Al igual que con otros antidepresivos, la

desvenlafaxina deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de manía o hipomanía (ver sección 4.8).

Síndrome serotoninérgico o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (SNM).
Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, es posible la aparición del síndrome serotoninérgico, cuadro potencialmente mortal o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno con el tratamiento con desvenlafaxina, en particular con la administración concomitante de otros agentes serotoninérgicos incluyendo ISRS, IRSN, anfetaminas y triptanos, con opioides y con otros medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (tales como los IMAO, con inclusión de IMAO reversible, como linezolid y azul de metileno intravenoso) o antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina (Ver secciones 4.2 y 4.3). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autónoma (p. ej., taquicardia, presión arterial lábil e hipertermia), anormalidades neuromusculares (por ej., hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ej., náuseas, vómitos y diarrea). El síndrome serotoninérgico, en su forma más severa puede parecerse al síndrome neuroléptico maligno, el cual incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma con posible fluctuación rápida de signos vitales y cambios en el estado mental (ver sección 4.5).

Si el tratamiento concomitante de desvenlafaxina con otros agentes que puedan afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos y/o dopaminérgicos estuviera clínicamente justificado, se recomienda una estrecha observación del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y aumentos de la dosis.

No se recomienda el empleo concomitante de desvenlafaxina con precursores de la serotonina (tales como suplementos de triptófano).

Glaucoma de ángulo estrecho
Se han registrado casos de midriasis asociados con la desvenlafaxina; por lo tanto, deberá controlarse a los pacientes con presión intraocular elevada o con riesgo de presentar glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) (ver sección 4.8).

Coadministración de fármacos que contienen venlafaxina y/o desvenlafaxina
La desvenlafaxina es el principal metabolito activo de la venlafaxina, medicación empleada para tratar el trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social y trastorno de pánico. Los productos que contienen succinato de desvenlafaxina no deben utilizarse concomitantemente con productos que contengan clorhidrato de venlafaxina o con productos que contengan succinato de desvenlafaxina.

Efectos sobre la presión arterial
Se observó elevación de la presión arterial en algunos pacientes tratados en estudios clínicos, especialmente con las dosis más altas. Deberá controlarse la hipertensión existente antes del tratamiento con desvenlafaxina. Se recomienda monitoreo periódico de la presión arterial en pacientes que reciban desvenlafaxina. Se han comunicado casos de hipertensión arterial que requirieron tratamiento inmediato con desvenlafaxina. Los incrementos sostenidos de la presión arterial podrían tener consecuencias adversas. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la descontinuación del tratamiento en pacientes que presenten una elevación sostenida de la presión arterial mientras reciben desvenlafaxina. Se recomienda precaución en pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse comprometidas por elevación de la presión arterial (ver sección 4.8).

Enfermedad cardiovascular/cerebrovascular
Se recomienda precaución cuando se administre desvenlafaxina a pacientes con trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o del metabolismo de los lípidos. En estudios clínicos con desvenlafaxina se observó elevación de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. No se ha evaluado sistemáticamente el tratamiento

con desvenlafaxina en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio, cardiopatía inestable, hipertensión no controlada o enfermedad cerebrovascular. Los pacientes con estos diagnósticos, excepto enfermedad cerebrovascular, fueron excluidos de los estudios clínicos (ver sección 4.8).

Lípidos séricos
Se observaron elevaciones del colesterol sérico total en ayunas, colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) y triglicéridos en los estudios clínicos. Durante el tratamiento con desvenlafaxina deberán realizarse determinaciones de los lípidos séricos (ver sección 4.8).

Convulsiones
Se han registrado casos de convulsiones en los estudios clínicos con desvenlafaxina. No se ha evaluado sistemáticamente el tratamiento con desvenlafaxina en pacientes con trastornos convulsivos. Los pacientes con antecedentes de convulsiones fueron excluidos de los estudios clínicos. La desvenlafaxina debe recetarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos (ver sección 4.8).

Sangrado anormal
Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), incluyendo desvenlafaxina, pueden aumentar el riesgo de los eventos de sangrado.

El uso concomitante de aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), warfarina y otros anticoagulantes pueden contribuir con este riesgo. Los eventos de sangrado relacionados con ISRS e IRSN han estado en el rango de equimosis, hematomas, epistaxis y petequias a hemorragias que representan un riesgo para la vida. Se debería advertir a los pacientes acerca del riesgo de sangrado relacionado con el uso concomitante de desvenlafaxina y AINEs, aspirina u otros medicamentos que pueden afectar la coagulación o el sangrado.

Hiponatremia
Se han referido casos de hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética con IRSN (con inclusión del succinato de desvenlafaxina) e ISRS, generalmente en pacientes con depleción de volumen o deshidratación, pacientes de edad avanzada y en pacientes que toman diuréticos (ver sección 4.8).

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)
Se han registrado reacciones adversas, algunas de ellas serias, en pacientes a los que se les suspendió el tratamiento con un inhibidor de la monoaminooxidasa (Incluyendo IMAO reversibles como linezolid y azul de metileno intravenoso) e inmediatamente comenzaron el tratamiento con antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a la desvenlafaxina (IRSN o ISRS), o en pacientes que tras la descontinuación reciente del IRSN o ISRS comenzaron el tratamiento con un IMAO (ver secciones 4.2 y 4.4). La administración concomitante de desvenlafaxina en pacientes que toman inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) está contraindicada (ver sección 4.3).

Agentes activos sobre el sistema nervioso central (SNC)
No se ha evaluado en forma sistemática el riesgo de emplear desvenlafaxina en combinación con otros medicamentos que actúan sobre el SNC. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se administre desvenlafaxina en combinación con otros agentes activos sobre el SNC.

Síndrome serotoninérgico
Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, es posible la aparición del síndrome serotoninérgico, cuadro potencialmente mortal, con el tratamiento con desvenlafaxina, en particular con la administración concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico (incluyendo

triptanos, ISRS, otros IRSN, anfetaminas, litio, sibutramina, opioides (p. ej., fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina) o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), con otros medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (tales como los IMAO, incluyendo linezolid [antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la MAO] y Azul de Metileno, o con precursores de la serotonina (tales como suplementos triptófanos) (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Si el tratamiento concomitante de desvenlafaxina con un ISRS, un IRSN o un agonista del receptor 5-hidroxitriptamina (triptano) estuviera clínicamente justificado, se recomienda una estrecha observación del paciente, especialmente al iniciar el tratamiento y al aumentar la dosis. No se recomienda el empleo concomitante de desvenlafaxina con precursores de la serotonina (tales como suplementos de triptófanos) (ver sección 4.4).

Etanol
Un estudio clínico ha demostrado que la desvenlafaxina no intensifica la alteración de la capacidad psicomotora inducida por el etanol. Sin embargo, al igual que con todas los medicamentos que actúan sobre el SNC, se deberá advertir a los pacientes que eviten el consumo de alcohol durante el tratamiento con desvenlafaxina.

Potencial de alteración de la Desvenlafaxina por otros fármacos
- Inhibidores de CYP3A4

La CYP3A4 interviene mínimamente en la eliminación de desvenlafaxina. En un estudio clínico, el ketoconazol (200 mg dos veces al día) aumentó el área bajo la curva de concentración vs. tiempo (ABC) de la desvenlafaxina (dosis única de 400 mg) en aproximadamente un 43%, una débil interacción, y la $C_{máx}$ en alrededor del 8%. La administración concomitante de desvenlafaxina con potentes inhibidores de CYP3A4 puede producir una mayor exposición a la desvenlafaxina.

- Inhibidores de otras enzimas CYP

De acuerdo con datos *in vitro*, no es probable que los medicamentos que inhiben a las isoenzimas 1A1, 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2E1 de CYP tengan un efecto significativo sobre el perfil farmacocinético de la desvenlafaxina.

Potencial de alteración de otros fármacos por la Desvenlafaxina
- Medicamentos metabolizados por CYP2D6

Los estudios clínicos han demostrado que la desvenlafaxina es un inhibidor débil de CYP2D6 a una dosis de 100 mg diarios. Cuando se administró succinato de desvenlafaxina en una dosis de 100 mg diarios junto con una dosis única de 50 mg de desipramina, un sustrato de CYP2D6, el ABC de la desipramina aumentó aproximadamente un 17%. Cuando se administraron 400 mg, el ABC de la desipramina aumentó aproximadamente un 90%. Cuando el succinato de desvenlafaxina se administró a una dosis de 100 mg diarios en conjunto con una dosis única de 60 mg de codeína, un sustrato de CYP2D6 metabolizado a morfina, el ABC de la codeína no tuvo cambios, el ABC de la morfina disminuyó aproximadamente un 8%. La administración concomitante de desvenlafaxina con un medicamento metabolizado por CYP2D6 puede derivar en concentraciones más elevadas de dicho medicamento y bajas concentraciones de los metabolitos de CYP2D6.

- Medicamentos metabolizados por CYP3A4

In vitro, la desvenlafaxina no inhibe ni induce a las isoenzimas de CYP3A4. En un estudio clínico, la desvenlafaxina (400 mg diarios) redujo el ABC de midazolam (dosis única de 4 mg), un sustrato de CYP3A4, en aproximadamente un 31%. En un segundo estudio, se coadministró Pristiq® en 50 mg diarios con una única dosis de 4 mg de midazolam. El ABC y la $C_{máx}$ del midazolam disminuyeron en aproximadamente el 29 % y el 14%, respectivamente. La administración concomitante de desvenlafaxina con un medicamento metabolizado por CYP3A4 puede derivar en exposiciones más bajas a dicho medicamento.

- Medicamentos metabolizados mediante una combinación tanto de CYP2D6 como de CYP3A4 (tamoxifeno y aripiprazol)

Los estudios clínicos han demostrado que la desvenlafaxina (100 mg diarios) no tiene un efecto clínicamente relevante sobre los medicamentos metabolizados mediante una combinación de enzimas CYP2D6 y CYP3A4.

Se administró una única dosis de 40 mg de tamoxifeno, que se metaboliza a metabolitos activos 4-hidroxi-tamoxifeno y endoxifeno principalmente a través de la CYP2D6 con menores aportes del metabolismo de la CYP3A4, junto con el succinato de desvenlafaxina (100 mg diarios). El ABC aumentó en un 3% con la administración concomitante de succinato de desvenlafaxina. El ABC de 4-hidroxi-tamoxifeno aumentó en un 9%. El ABC del endoxifeno disminuyó en un 12%.

Se administró succinato de desvenlafaxina a una dosis de 100 mg diarios en conjunto con una única dosis de 5 mg de aripiprazol, un sustrato de la CYP2D6 y CYP3A4 metabolizadas al metabolito activo del deshidroaripiprazol. El ABC del aripiprazol aumentó en un 6% con la administración concomitante de succinato de desvenlafaxina. El ABC del deshidroaripiprazol aumentó en un 3%, con la administración concomitante.

- Medicamentos metabolizados por CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 y 2C19

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

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

Interacciones medicamentosas en las pruebas de laboratorio
Se han reportado pruebas de selección de inmunoensayos de orina falsos-positivos en fenciclidina (PCP) y anfetamina en pacientes que tomaban desvenlafaxina. Esto se debe a la falta de especificidad de las pruebas de selección. Pueden esperarse resultados falsos-positivos durante varios días luego de la interrupción de la terapia con desvenlafaxina. Las pruebas confirmatorias, como una cromatografía de gases/espectrometría de masas, distinguirían a la desvenlafaxina de la PCP y la anfetamina.

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

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

No se ha establecido la seguridad de la desvenlafaxina en mujeres embarazadas. Los estudios han demostrado que desvenlafaxina atraviesa la placenta humana. La desvenlafaxina debe administrarse durante el embarazo únicamente si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos. Si se emplea desvenlafaxina hasta o poco antes del parto, deberán considerarse los efectos de la descontinuación del medicamento en el neonato.

Se ha informado de complicaciones, que requirieron asistencia respiratoria, alimentación por sonda u hospitalización prolongada, en neonatos expuestos a los IRSN o ISRS durante el último trimestre del embarazo. Dichas complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto.

Los datos de la Cohorte de Embarazo de Quebec informaron que, luego de la exposición a IRSNs (incluido desvenlafaxina) durante la segunda mitad del embarazo, se identificó hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) en el 0,2% de todos los recién nacidos; no se pudo establecer la importancia

estadística en el incremento del riesgo de HPPRN como respuesta a la exposición durante el segundo/tercer trimestre.

En un estudio de observación, prospectivo, la mediana (rango intercuartil [IQR]) de la edad gestacional fue superior en lactantes nacidos de madres en el grupo de control en comparación con los nacidos de madres tratadas con antidepresivos (40 [de 39 a 40 semanas] frente a 39 [de 38 a 40 semanas]; p<0,05). Los neonatos que nacieron de madres en el grupo de control presentaron, además, una longitud mediana mayor (IQR) al momento de nacer (51 [de 49 a 51.6] cm frente a 49 [de 47 a 51] cm; p<0,05) en comparación con los infantes nacidos de madres en el grupo de casos. Los infantes presentaron, además, anomalías de comportamiento leves, clasificadas como funcionamiento menos óptimo respecto a la adaptación y grupos motores y autonómicos (utilizando la Escala de Evaluación Conductual del Neonato de Brazelton [BNBAS, por sus siglas en inglés]); sin embargo, estos eventos fueron autolimitantes y se resolvieron usualmente de 1 a 2 semanas.

En otro estudio, 6 de los 7 recién nacidos con exposición en el útero a venlafaxina casi a término tuvieron una puntuación de Apgar aceptable al nacer; sin embargo, se observó una mejoría en los puntajes de Apgar a los 5 minutos en los 7 recién nacidos. No se registró ningún caso de retraso en el crecimiento intrauterino. Los eventos adversos observados en 5 neonatos al momento de nacer incluyeron dificultad respiratoria, taquipnea, irritabilidad, temblores, succión excesiva, rigidez, hipertonía, vómitos, hiperreflexia, movimiento descoordinado de las extremidades, reactividad disminuida al inicio, agitación, falta de sueño y heces líquidas/abundantes. En 4 de los 5 recién nacidos, los eventos se resolvieron de manera espontánea, sin la necesidad de algún tratamiento farmacológico, mientras que un recién nacido requirió reanimación y presión positiva continua en las vías respiratorias (C-PAP) por 48 horas. A pesar de que la dificultad respiratoria se atribuyó a la concentración plasmática de venlafaxina o desvenlafaxina en el momento del nacimiento, la ocurrencia de los otros eventos adversos tiene correlación con los niveles en disminución de venlafaxina, señalando que estos eventos podrían indicar potencialmente síntomas de abstinencia en el recién nacido luego de la disminución de los niveles de venlafaxina después de la exposición a niveles del medicamento significativamente mayores en el útero.

Un estudio longitudinal prospectivo de 201 mujeres con antecedentes de depresión mayor que estaban eutímicas al inicio del embarazo mostró que las mujeres que interrumpieron la medicación antidepresiva durante el embarazo tenían más probabilidades de experimentar una recaída de la depresión mayor que las mujeres que continuaron con la medicación antidepresiva.

La exposición a los IRSNs a mediados del embarazo tardío puede aumentar el riesgo de preeclampsia, y la exposición a los IRSNs cerca del parto puede aumentar el riesgo de hemorragia posparto.

La desvenlafaxina (O-desmetilvenlafaxina) se excreta en la leche materna. No ocurrieron eventos adversos en las madres en período de lactancia o en los lactantes, sin embargo, el efecto en los lactantes no se ha establecido. La desvenlafaxina solo debe administrarse a mujeres en período de lactancia únicamente si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Interferencia con la función cognitiva y motora
Los resultados de un estudio clínico que evaluó los efectos de la desvenlafaxina sobre el desempeño conductual en voluntarios sanos no revelaron alteraciones clínicamente significativas de la función psicomotora, cognitiva ni de la conducta compleja. Sin embargo, debido a que los psicofármacos pueden alterar el juicio, el pensamiento o la capacidad motora, deberá advertirse a los pacientes respecto del riesgo de operar maquinaria peligrosa, incluyendo conducir automóviles hasta estar razonablemente seguros de que el tratamiento con desvenlafaxina no afecta su capacidad para realizar estas actividades.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de la desvenlafaxina se determinó en estudios clínicos de TDM y Síntomas Vasomotores (SVM) en un total de 11444 pacientes que se expusieron a al menos una dosis de desvenlafaxina que variaba entre 10 y 400 mg/día (8453 pacientes en los estudios de TDM; 2991 pacientes en los estudios de SVM) o de la experiencia poscomercialización. La seguridad de largo plazo se evaluó en 3502 pacientes (2140 pacientes en los estudios de TDM y 1362 pacientes en los estudios de SVM) que estuvieron expuestos a desvenlafaxina durante al menos 6 meses y 1372 pacientes (421 pacientes en el estudio de TDM y 951 pacientes en el estudio de SVM) expuestos durante 1 año. En general, las reacciones adversas fueron más frecuentes en la primera semana de tratamiento.

Solo se presenta a continuación las reacciones adversas para la indicación de TDM.

Reacciones adversas al medicamento (RAM) y frecuencias numéricas por orden decreciente de frecuencia dentro de cada clase de órgano o sistema
Tabla de frecuencia y categoría de RAM actualizada - Incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento (Toda causalidad) - Estudios de TDM

Clase de órgano o sistema	Término de RAM	Frecuencia n (%)*
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad [a]	41 (0,485)
Trastornos metabólicos y de nutrición	Reducción del apetito	654 (7,736)
	Hiponatremia [b]	2 (0,023)
Trastornos psiquiátricos	Insomnio [c]	1337 (15,816)
	Sueños anormales	328 (3,880)
	Ansiedad	320 (3,785)
	Irritabilidad	290 (3,430)
	Síndrome de abstinencia	286 (3,383)
	Disminución de la libido	184 (2,176)
	Anorgasmia	124 (1,466)
	Nerviosismo	100 (1,183)
	Orgasmo anormal	63 (0,745)
	Despersonalización	22 (0,260)
	Hipomanía	8 (0,094)
	Alucinación [d]	8 (0,094)
	Manía	4 (0,047)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	1886 (22,311)
	Mareos	1442 (17,059)
	Somnolencia [e]	912 (10,789)
	Temblor	345 (4,081)
	Parestesia	229 (2,709)
	Trastornos de la atención	119 (1,407)
	Disgeusia	114 (1,348)
	Sincope	21 (0,248)
	Discinesia	9 (0,106)
	Síndrome serotoninérgico [**§]	3 (0,035)

Clase de órgano o sistema	Término de RAM	Frecuencia n (%)*
	Convulsiones	3 (0,035)
	Distonía †	2 (0,023)
Trastornos oculares	Visión borrosa	257 (3,040)
	Midriasis	149 (1,762)
Trastornos del oído y el laberinto	Vértigo	204 (2,413)
	Tinnitus	170 (2,011)
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	244 (2,886)
	Taquicardia [f]	168 (1,987)
	Miocardiopatía por estrés (miocardiopatía takotsubo) **§	3 (0,035)
Trastornos vasculares	Aumento de la presión arterial [g]	435 (5,146)
	Sofocos [h]	214 (2,531)
	Hipotensión ortostática	47 (0,556)
	Enfriamiento periférico [i]	22 (0,260)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bostezos	173 (2,046)
	Epistaxis	53 (0,626)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	2306 (27,280)
	Boca seca	1348 (15,947)
	Constipación	825 (9,759)
	Diarrea	774 (9,156)
	Vómitos	489 (5,784)
	Pancreatitis aguda	1 (0,011)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	918 (10,860)
	Erupción [j]	131 (1,549)
	Alopecia [k]	22 (0,260)
	Reacción fotosensible	6 (0,070)
	Síndrome de Stevens-Johnson **§	3 (0,035)
	Angioedema	2 (0,023)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Rigidez musculoesquelética [l]	161 (1,904)
Trastornos renales y urinarios	Vacilación urinaria	64 (0,757)
	Retención urinaria	10 (0,118)
	Proteinuria	9 (0,106)
Trastornos del Sistema reproductivo y de las mamas	Disfunción eréctil ‡	148 (5,280)
	Eyaculación retrasada ‡	100 (3,567)
	Desórdenes de la eyaculación ‡	28 (0,998)
	Falta de eyaculación ‡	19 (0,677)

Clase de órgano o sistema	Término de RAM	Frecuencia n (%)*
	Disfunción sexual	41 (0,485)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fatiga	699 (8,269)
	Astenia	151 (1,786)
	Sensación de temblores	149 (1,762)
	Escalofríos	131 (1,549)
Investigaciones	Aumento de peso	253 (2,993)
	Pruebas de función hepática anormales [m]	210 (2,484)
	Disminución de peso	149 (1,762)
	Aumento del colesterol en sangre	48 (0,567)
	Aumento de triglicéridos en sangre	44 (0,520)
	Aumento de la prolactina en sangre	29 (0,343)

* Un total de 8453 pacientes recibieron desvenlafaxina en estudios de TDM.
** Reacción adversa identificada durante la administración posterior a la aprobación.
§ Frecuencia de RAM calculada mediante la "regla de 3".
† Esta reacción adversa se ha identificado en sujetos con TDM y no se encuentra en la tabla de RAM de TDM y SVM combinada o en la tabla de ADR de solo SVM, donde el evento se representa como un trastorno extrapiramidal.
‡ La frecuencia se calculó únicamente con los datos correspondientes a los sujetos masculinos (N = 2803).
n = Cantidad de pacientes; TP = Término preferido; SOC = Clase de Sistema u Órgano; SVM = Síntomas vasomotores.
a. Hipersensibilidad - Las frecuencias en el conjunto de datos combinados para los siguientes PT se han combinado: Hipersensibilidad de medicamentos e Hipersensibilidad.
b. Hiponatremia - Las frecuencias en el conjunto de datos combinados para los siguientes PT se han combinado: Disminución de sodio en sangre e Hiponatremia.
c. Insomnio - Las frecuencias en el conjunto de datos combinados para los siguientes PT se han combinado: Insomnio inicial, Insomnio, Insomnio medio, e Insomnio terminal.
d. Alucinación - Las frecuencias en el conjunto de datos agrupados por las siguientes PT se han combinado: Alucinación; Alucinación, auditiva; y Alucinación, visual.
e. Somnolencia - Las frecuencias en el conjunto de datos combinados para los siguientes PT se han combinado: Sedación y Somnolencia.
f. Taquicardia - Las frecuencias en el conjunto de datos combinados para los siguientes PT se han combinado: Aumento del ritmo cardíaco y taquicardia.
g. Aumento de la presión arterial - Las frecuencias en el conjunto de datos combinados para los siguientes PT se han combinado: Aumento de la presión arterial diastólica, Aumento de la presión arterial, Aumento de la presión arterial sistólica, e Hipertensión.
h. Sofocos - Las frecuencias en el conjunto de datos combinados para los siguientes PT se han combinado: Enrojecimiento y Sofocos.
i. Enfriamiento periférico - Las frecuencias en el conjunto de datos combinados para los siguientes PT se han combinado: Sentir frío y Enfriamiento periférico.
j. Erupción - Las frecuencias en el conjunto de datos combinados para los siguientes PT se han combinado: Erupción, Erupción eritematosa, Erupción generalizada, Erupción macular, Erupción maculopapular, Erupción papular y Erupción pruriginosa.
k. Alopecia - Las frecuencias en el conjunto de datos combinados para los siguientes PT se han combinado: Alopecia y Alopecia areata.

l. Rigidez musculoesquelética - Las frecuencias en el conjunto de datos combinados para los siguientes PT se han combinado: Tirantez muscular y Rigidez musculoesquelética.
m. Prueba anormal de la función hepática - Las frecuencias en el conjunto de datos combinados para los siguientes PT se han combinado: Aumento de alanina aminotransferasa, Aumento de aspartato aminotransferasa, Aumento de Gamma-glutamiltransferasa, y Pruebas de función hepática anormal.

Eventos adversos isquémicos cardíacos
En los estudios clínicos, hubo informes infrecuentes de eventos adversos isquémicos cardíacos, tales como isquemia miocárdica, infarto de miocardio y oclusión coronaria que requirió revascularización; estos pacientes presentaban múltiples factores de riesgo cardíaco subyacentes. Una mayor cantidad de pacientes manifestó estos eventos durante el tratamiento con desvenlafaxina en comparación con el placebo (ver sección 4.4).

Síntomas de descontinuación
Las reacciones adversas al medicamento informadas en relación con la descontinuación abrupta del tratamiento o reducción de la dosis o disminución del tratamiento en los estudios clínicos en TDM, con una incidencia ≥2% fueron: mareos, síndrome de abstinencia, náuseas y dolor de cabeza. En general, los síntomas de descontinuación fueron más frecuentes con mayores dosis y una mayor duración del tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.4).

Reacciones adversas que motivaron la descontinuación del tratamiento
Las reacciones adversas más frecuentes que produjeron la descontinuación en por lo menos el 2% de los pacientes tratados con desvenlafaxina en los estudios de corta duración (hasta 12 semanas) fueron: náuseas (2%), en el estudio de larga duración (hasta 11 meses), no hubo eventos que llevaran a la interrupción del tratamiento en al menos el 2% de los pacientes y en un porcentaje mayor que con el placebo en la fase doble ciego.

Pacientes pediátricos
El perfil de reacción adversa de Pristiq® (en estudios clínicos controlados con placebo) en niños y adolescentes (de 7 a 17 años) fue, en general, similar al observado en adultos.

Los eventos informados con más frecuencia en los estudios controlados con placebo fueron: dolor de cabeza (17,3%), náuseas (8,6%), dolor abdominal superior (8,5%), nasofaringitis (5,3%), mareos (4,6%), infección del tracto respiratorio superior (4,2%), disminución del apetito (4,2%), vómitos (3,9%), fatiga (3,2%) e insomnio (3,2%). De éstos, los eventos con una incidencia >2 veces en los grupos de Pristiq® en comparación con los grupos de placebo fueron: fatiga (4,2% frente a 1,7%) e insomnio (4,2% frente a 1,7%).

Al comparar con la tasa de eventos adversos en adultos, los siguientes eventos ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes pediátricos (incidencia ≥3% en pacientes pediátricos y <3% en adultos): dolor abdominal superior, aumento de peso, gastroenteritis viral, dismenorrea, sobredosis accidental, tos, irritabilidad, dolor orofaríngeo y sinusitis.

En estudios clínicos pediátricos, se observó, del mismo modo que en adultos, el incremento en la presión arterial, sangrado anormal, manía/hipomanía, síndrome de abstinencia, convulsiones, intento de suicidio, comportamiento suicida, conducta autolesiva e ideación suicida (ver sección 4.4).

Uso Geriátrico
De los 7785 pacientes en los ensayos clínicos TDM tratados con desvenlafaxina, el 5% de los pacientes tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los pacientes de menor edad; sin embargo, en los ensayos a corto plazo y controlados con placebo, hubo una incidencia mayor de la hipotensión ortostática sistólica y en ambos ensayos a corto y largo plazo

controlados con placebo, hubo aumentos de la presión sanguínea sistólica en pacientes de ≥65 años en comparación con los pacientes de <65 años tratados con desvenlafaxina.

Reacciones adversas reportadas con otros IRSNs
Aunque el sangramiento gastrointestinal, no es considerado reacción adversa para succinato de desvenlafaxina, es reacción adversa para otros IRSNs y pueden también ocurrir con succinato de desvenlafaxina.

4.9 Sobredosis

La experiencia clínica con la sobredosis del succinato de desvenlafaxina en seres humanos es limitada.

Entre los pacientes incluidos en los estudios clínicos del succinato de desvenlafaxina para el trastorno depresivo mayor, cuatro adultos que ingirieron dosis superiores a 800 mg de succinato de desvenlafaxina (4000 mg [desvenlafaxina sola], 900, 1800 y 5200 mg [en combinación con otros fármacos]) se recuperaron. Además, el hijo de 11 meses de un paciente ingirió accidentalmente 600 mg de succinato de desvenlafaxina, recuperándose luego de ser tratado.

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

No se conocen antídotos específicos para la sobredosis de desvenlafaxina. No se recomienda la inducción de emesis. Debido al volumen moderado de distribución de este medicamento, no es probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión resulten de utilidad.

El tratamiento deberá consistir en las medidas generales aplicadas a toda intoxicación con ISRS/IRSN. Mantener una adecuada permeabilidad de las vías respiratorias, oxigenación y ventilación. Monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales. Asimismo, se recomiendan medidas generales de apoyo y tratamiento sintomático. Si fuera necesario, podrá indicarse lavado gástrico con sonda orogástrica de grueso calibre y adecuada protección de las vías aéreas, si se realiza inmediatamente después de la ingesta o en pacientes sintomáticos. Deberá administrarse carbón activado.

4.10 Abuso y dependencia de medicamentos

Dependencia física y psicológica
Si bien la desvenlafaxina no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios preclínicos o clínicos por su potencial de abuso, no se observaron indicios de conducta de búsqueda del medicamento en los estudios clínicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción
Los estudios preclínicos han demostrado que la desvenlafaxina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Se cree que la eficacia clínica de la desvenlafaxina se relaciona con la potenciación de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC).

La desvenlafaxina no posee una significativa afinidad *in vitro* por los receptores muscarínico-colinérgicos, H_1-histaminérgicos o α_1-adrenérgicos. Se presume que la actividad farmacológica en estos receptores estaría asociada con los distintos efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares observados con otros agentes psicotrópicos. En el mismo ensayo global del perfil de unión, la desvenlafaxina demostró no poseer significativa afinidad por varios canales iónicos, incluyendo los de calcio, cloruro, potasio y de sodio, ni

actividad inhibitoria de la monoaminooxidasa (MAO). La desvenlafaxina no posee actividad significativa en el ensayo *in vitro* del canal de potasio cardíaco (hERG).

En estudios preclínicos en modelos roedores, la desvenlafaxina demostró actividad predictiva de acciones antidepresivas, ansiolíticas y termorreguladoras, y propiedades inhibitorias del dolor.

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Se estableció la eficacia de la desvenlafaxina como tratamiento para la depresión en cuatro estudios con dosis fijas, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo de 8 semanas de duración en pacientes ambulatorios adultos y en 2 ensayos de prevención de recaídas en pacientes ambulatorios adultos que cumplían con los criterios diagnósticos de depresión mayor del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV). En el primer estudio, los pacientes recibieron 100 mg (n=114), 200 mg (n=116) o 400 mg (n=113) de desvenlafaxina una vez por día, o placebo (n=118). En el segundo estudio, los pacientes recibieron 200 mg (n=121) o 400 mg (n=124) de desvenlafaxina una vez por día, o placebo (n=124). En los otros dos estudios adicionales, los pacientes recibieron 50 mg (n=150 y n=164) o 100 mg (n=147 y n=158) de desvenlafaxina una vez por día, o placebo (n=150 y n=161).

La desvenlafaxina demostró superioridad sobre el placebo, según lo determinado por la mejoría en el puntaje total de la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión de 17 ítems ($HAM\text{-}D_{17}$) en cuatro estudios y por la Escala de Impresiones Globales Clínicas – Mejoría (CGI-I, *Clinical Global Impressions Scale - Improvement*) en tres de los cuatro estudios. No se observó una clara evidencia de que dosis superiores a 50 mg/día confirieran mayor beneficio.

En un ensayo a largo plazo, a los pacientes ambulatorios adultos que cumplieron con los criterios DSM-IV en cuanto a un trastorno depresivo significativo que respondieron a 8 semanas de tratamiento agudo abierto con 50 mg/día de desvenlafaxina y luego permanecieron estables durante 12 semanas con desvenlafaxina, fueron asignados aleatoriamente de manera doble ciega a permanecer en el tratamiento activo o cambiar al placebo durante 26 semanas de observación por recaídas. La respuesta durante la fase abierta se definió como un puntaje total $HAM\text{-}D_{17}$ de ≤ 11 y CGI-I ≤ 2 en la evaluación del día 56; fue definida la estabilidad al no tener ningún puntaje total de $HAM\text{-}D_{17}$ de ≥ 16 en ninguna visita al consultorio. La recaída durante la fase doble ciego se definió de la siguiente manera: (1) un puntaje total $HAM\text{-}D_{17}$ de ≥ 16 en cualquier visita al consultorio, (2) interrupción del tratamiento por una respuesta de eficacia insatisfactoria, (3) hospitalización por depresión, (4) intento de suicidio o (5) suicidio. Los pacientes que recibieron un tratamiento continuado de desvenlafaxina experimentaron un tiempo más largo estadística y significativamente por recaídas en comparación con el placebo. A las 26 semanas, la probabilidad estimada de recaída de Kaplan-Meier fue del 14% con el tratamiento de desvenlafaxina frente al 30% del placebo.

En un segundo estudio de larga duración, los pacientes adultos ambulatorios que cumplían con los criterios del DSM-IV de trastorno depresivo mayor y que habían respondido al tratamiento agudo de 12 semanas con desvenlafaxina fueron distribuidos al azar a la misma dosis (200 o 400 mg/día) que habían recibido durante el tratamiento agudo o para recibir placebo durante un período de hasta 26 semanas de observación de recaídas. La respuesta durante la fase abierta se definió como un puntaje total ≤ 11 en la escala de $HAM\text{-}D_{17}$ en la evaluación del día 84. La recaída durante la fase doble ciega se definió de la siguiente manera: (1) un puntaje total ≥ 16 en $HAM\text{-}D_{17}$ en cualquier visita del estudio, (2) un puntaje ≥ 6 (versus Día 84) en la escala de CGI-I en cualquier visita del estudio, o (3) retiro del estudio debido a respuesta insatisfactoria. Los pacientes que recibieron tratamiento continuo con desvenlafaxina presentaron índices de recaída significativamente inferiores en las 26 semanas posteriores en las que los pacientes que recibieron placebo.

Los análisis de la relación entre el resultado del tratamiento y la edad y el resultado del tratamiento y el sexo no indicaron ningún grado de respuesta diferencial basada en estas características del paciente. No se contó con suficiente información como para determinar el efecto de la raza sobre el resultado en estos estudios.

Pediátrico
El programa de desarrollo pediátrico de Pristiq® investigó el tratamiento agudo de TDM en pacientes pediátricos (de 7 a 17 años) y constó de 6 estudios: 2 estudios en Fase 2 (Estudio 3151A6-2000-US, de aquí en adelante denominado B2061012, y el Estudio en fase de extensión abierta (OLE) 3151A6-2001-US de 26 semanas, de aquí en adelante denominado B2061013), y 4 Estudios en Fase 3 (Estudios de 8 semanas B2061014 y B2061032, de aquí en adelante denominados estudios controlados con placebo y sus respectivos Estudios OLE B2061031 y B2061030 de 26 semanas). Se evaluó a un total de 761 pacientes durante el programa de desarrollo clínico, de los cuales únicamente 684 pacientes recibieron DVS SR en al menos uno de los 6 estudios.

Los resultados de los dos estudios controlados con placebo no mostraron diferencias de importancia estadística entre placebo y Pristiq® en cuanto a los criterios primarios de valoración predefinidos [cambios desde el período inicial hasta la Semana 8 en la Escala de Evaluación de la Depresión en Niños – Revisada (CDRS-R)]. No hubo relación entre la exposición a desvenlafaxina y el cambio en el puntaje total de la CDRS-R desde el período inicial hasta la Semana 8.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de dosis únicas de desvenlafaxina es lineal y proporcional a la dosis en un rango posológico de 50 a 600 mg/día. La vida media promedio de eliminación, $t_{1/2}$, es de alrededor de 11 horas. Con dosificaciones diarias de una sola toma, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan en aproximadamente 4-5 días. En estado de equilibrio, la acumulación de dosis múltiples de desvenlafaxina es lineal y predecible del perfil farmacocinético de dosis únicas.

La farmacocinética de la desvenlafaxina ha sido ampliamente evaluada en mujeres y hombres. A continuación, se presentan los datos de todos los sujetos, con diferencias mínimas en función del sexo.

Absorción y distribución
El succinato de desvenlafaxina se absorbe bien, con una biodisponibilidad absoluta oral del 80%. El tiempo medio hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($t_{máx}$) es de alrededor de 7,5 horas después de la administración oral. El ABC y la $C_{máx}$ de 6,747 ng•h/mL y de 376 ng/mL, respectivamente, son previsibles después de una dosis única de 100 mg.

Efecto de las comidas
Un estudio del efecto de las comidas que involucró la administración de desvenlafaxina a sujetos sanos en condiciones de ayuno y con las comidas (una comida con alto contenido de grasas) indicó que la $C_{máx}$ aumentó alrededor del 16% cuando se administró con las comidas, mientras que el ABC fue similar. Esta diferencia no es clínicamente significativa, por lo tanto, la desvenlafaxina puede administrarse independientemente de las comidas.

La unión de la desvenlafaxina a las proteínas plasmáticas es baja (30%) e independiente de la concentración del medicamento. El volumen de distribución de la desvenlafaxina en estado de equilibrio después de la administración endovenosa es de 3,4 litros/kg, que indica distribución en los compartimientos no vasculares.

Metabolismo y eliminación
Aproximadamente el 45% de la desvenlafaxina se excreta inalterada en la orina. La desvenlafaxina es principalmente metabolizada por conjugación (mediada por las isoformas UGT, tales como UGT1A1, UGT1A3, UGT2B4, UGT2B15 y UGT2B17) y en menor grado a través del metabolismo oxidativo. Aproximadamente el 19% de la dosis administrada se excreta como metabolito glucurónido y <5% como

metabolito oxidativo (N,O-didesmetilvenlafaxina) en la orina. La CYP3A4 es la isoenzima predominante del citocromo P450 que media el metabolismo oxidativo (N-desmetilación) de la desvenlafaxina.

Población geriátrica
En un estudio en el que se administraron dosis de hasta 300 mg a sujetos sanos, se observó una disminución en el clearance de la desvenlafaxina relacionada con la edad, que produjo un aumento del 32% en la $C_{máx}$ y del 55% en el ABC en los sujetos mayores de 75 años, en comparación con los sujetos entre 18 y 45 años. No se requieren ajustes en la dosis basados exclusivamente en la edad; sin embargo, deberá considerarse la posibilidad de un clearance renal reducido de desvenlafaxina al determinar la dosis (ver sección 4.2).

Pacientes con disfunción renal
Se estudió la farmacocinética del succinato de desvenlafaxina 100 mg en sujetos con enfermedad renal leve (n=9), moderada (n=8), severa (n=7) y terminal sometidos a diálisis (n=9) y en controles sanos de la misma edad (n=8). La eliminación se correlacionó significativamente con el clearance de creatinina. El clearance corporal total se redujo un 29% en la insuficiencia renal leve, un 39% en la moderada, un 51% en la severa y un 58% en la insuficiencia renal terminal en comparación con los sujetos sanos. Este clearance reducido provocó elevaciones en el ABC del 42% en los sujetos con insuficiencia renal leve (CrCl 24 h 50-80 mL/min), del 56% con moderada (CrCl 24 h 30-50 mL/min), 108% con severa (CrCl 24 h <30 mL/min) y del 116% en los pacientes con enfermedad renal terminal.

La vida media promedio de eliminación ($t_{1/2}$) se prolongó de 11,1 horas en los sujetos sanos a 13,5 h, 15,5 h, 17,6 h y 22,8 horas en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, severa y terminal, respectivamente.

Menos del 5% del medicamento se eliminó del organismo durante un procedimiento estándar de hemodiálisis de 4 horas. Por lo tanto, no deberán administrarse dosis complementarias a los pacientes después de la diálisis. En pacientes con deterioro significativo de la función renal, se recomiendan ajustes en la dosis (ver sección 4.2).

Pacientes con disfunción hepática
Se estudió la farmacocinética del succinato de desvenlafaxina 100 mg en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A, n=8), moderada (Child-Pugh B, n=8) y severa (Child-Pugh C, n=8) y en sujetos sanos (n=12).

El ABC promedio aumentó aproximadamente un 31 a 35% en pacientes con disfunción hepática moderado y severo, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Los valores del ABC promedio fueron similares en los sujetos con disfunción hepática leve y los sujetos sanos (<5% de diferencia).

El clearance sistémico (CL/F) disminuyó aproximadamente un 20 a 36% en pacientes con disfunción hepática moderado y severo, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Los valores de CL/F fueron similares en los sujetos con disfunción hepática leve y los sujetos sanos (<5% de diferencia).

La $t_{1/2}$ media varió de aproximadamente 10 horas en los sujetos sanos y sujetos con disfunción hepática leve a 13 y 14 horas en pacientes con disfunción hepática moderado y severo, respectivamente. (ver sección 4.2).

Estudio minucioso de QTc
En un estudio minucioso de QTc con criterios prospectivamente determinados, en mujeres sanas, la desvenlafaxina no causó prolongación de QT. Además, no se observaron efectos sobre el intervalo QRS.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Carcinogenicidad

El succinato de desvenlafaxina administrado por gavaje oral a ratones y ratas durante 2 años no aumentó la incidencia de tumores en ninguno de los dos ensayos.

La desvenlafaxina se administró a ratones en dosis de hasta 500/300 mg/kg/día (reduciéndose la dosificación después de 45 semanas). La dosis de 300 mg/kg/día es 90 veces la máxima dosis recomendada en seres humanos (MDRH) de 200 mg/día, en base a mg/kg, y 7 veces la MDRH, en base a mg/m^2.

La desvenlafaxina se administró a ratas en dosis de hasta 300 mg/kg/día (machos) o 500 mg/kg/día (hembras). La dosis más elevada fue 90 (machos) o 150 veces (hembras), en base a mg/kg, la MDRH de 200 mg/día; y 15 (machos) o 24 veces (hembras) la MDRH de 200 mg/día, en base a mg/m^2.

Mutagenicidad
La desvenlafaxina no fue mutagénica en el ensayo *in vitro* de mutación bacteriana (prueba de Ames) y tampoco resultó clastogénica en un ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en cultivo de células CHO, un ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratones, o un ensayo *in vivo* de aberraciones cromosómicas en ratas. Además, la desvenlafaxina no demostró ser genotóxica en el ensayo *in vitro* de mutación directa en células CHO y en el ensayo *in vitro* de transformación de embriocitos BALB/c-3T3 de ratones.

Daño a la fertilidad
En un estudio preclínico se observó fertilidad reducida en ratas macho y hembra expuestas al succinato de desvenlafaxina.

Este efecto se observó con dosis orales de aproximadamente 30 veces la máxima dosis recomendada en seres humanos (MDRH) de 200 mg/día, en base a mg/kg, y 5 veces la MDRH, en base a mg/m^2. No se observaron efectos sobre la fertilidad con dosis orales de aproximadamente 9 veces la MDRH en base a mg/kg y 1,5 veces la MDRH en base a mg/m^2. Se desconoce la importancia de este hallazgo en los seres humanos.

Teratogenicidad
Cuando se administró desvenlafaxina por vía oral a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis, no se observó teratogenicidad en ratas con ninguna de las dosis evaluadas, hasta 30 veces la máxima dosis recomendada en seres humanos (MDRH) de 200 mg/día, en base a mg/kg, y hasta 5 veces la MDRH, en base a mg/m^2. En conejas, no se observó teratogenicidad con dosis de hasta 23 veces la MDRH de 200 mg/día, en base a mg/kg, o de 7 veces la MDRH, en base a mg/m^2. Sin embargo, los pesos fetales disminuyeron en las ratas con una dosis sin efecto 30 veces la MDRH, en base a mg/kg, y 5 veces la MDRH en base a mg/m^2.

Cuando se administró succinato de desvenlafaxina por vía oral a ratas preñadas durante la gestación y lactancia, se observó una reducción en el peso de las crías y un aumento de muerte de crías durante los primeros 4 días de la lactancia. Se desconoce la causa de estas muertes. La dosis sin efecto de mortalidad en la cría de ratas fue de 30 veces la MDRH de 200 mg/día, en base a mg/kg y de 5 veces la MDRH en base a mg/m^2. El crecimiento después del destete y el desempeño reproductor de la progenie no se vieron alterados por el tratamiento materno con desvenlafaxina en dosis de 90 veces la MDRH, en base a mg/kg y 15 veces la MDRH, en base a mg/m^2.

6 PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Comprimidos recubiertos 50 mg:
Celulosa Microcristalina (Avicel PH102), Celulosa Microcristalina (Avicel PH105), Dióxido de titanio, Estearato de magnesio, Hipromelosa 2208, Macrogol, Óxido de Hierro Rojo, Óxido de Hierro Amarillo, Talco, Alcohol Polivinílico, c.s.

Comprimidos recubiertos 100 mg:
Celulosa Microcristalina (Avicel PH102), Celulosa Microcristalina (Avicel PH105), Colorante FD&C amarillo N°6, Dióxido de titanio, Estearato de magnesio, Hipromelosa 2208, Alcohol Polivinílico, Laca alumínica, Macrogol, Óxido de Hierro Rojo, Talco, c.s.

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Período de eficacia

36 meses.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenado a no más de 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impresa, debidamente sellada y rotulada, que contiene blíster de PVC-PVDC/Aluminio impreso con 1-100 comprimidos recubiertos de liberación prolongada, más folleto de información al paciente en su interior

6.6 Instrucciones para el Uso/Manipulación

Matriz inerte residual del comprimido
Los pacientes que reciben succinato de desvenlafaxina pueden observar una matriz inerte del comprimido que pasa en las heces o vía colostomía. Se debe informar a los pacientes que para el momento en que observan la matriz inerte del comprimido, el medicamento activo ya se ha absorbido.

Documento Referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 25.0

Para mayor información, se puede contactar con:
Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Teléfono: 800392348