



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PRISTIQ® 50 mg
PRISTIQ® 100 mg

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo

Succinato de desvenlafaxina monohidrato

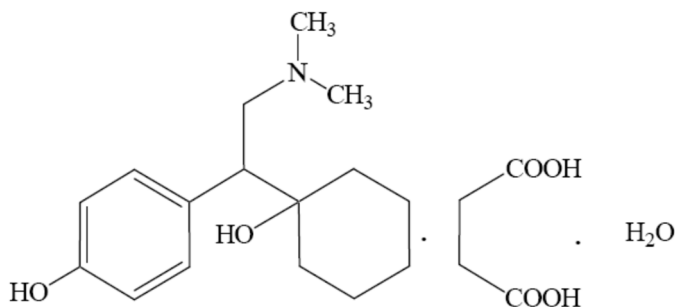
Molécula activa

Desvenlafaxina

Nombre químico

(*R,S*)-4-[2-(Dimetilamino)-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenol succinato monohidrato

Estructura



Fórmula molecular

C₁₆H₂₅NO₂ (base libre)

C₁₆H₂₅NO₂•C₄H₆O₄•H₂O (succinato monohidrato)

Peso molecular

263,38 (base libre)

399,48 (succinato monohidrato)

Características físicas

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

Nombre comercial

PRISTIQ®

Clase farmacológica y terapéutica

Inhibidor de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSN) de Acción Dual.

Código ATC: N06AX23.

Composición y características farmacéuticas

Cada tableta contiene 76 y 152 mg de succinato de desvenlafaxina que equivalen respectivamente a 50 o 100 mg de desvenlafaxina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas de liberación prolongada

4. DETALLES CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

Trastorno depresivo mayor

La desvenlafaxina se indica para el

- Tratamiento agudo y de mantenimiento para el trastorno depresivo mayor (TDM).

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

La desvenlafaxina está indicada para el tratamiento de síntomas vasomotores (SVM) moderados a severos asociados con la menopausia.

4.2 Posología y método de administración**Trastorno depresivo mayor**

La dosis recomendada de desvenlafaxina es 50 mg una vez al día, con o sin alimentos. En estudios clínicos, dosis de 50 a 400 mg/día demostraron efectividad, aunque no se demostraron beneficios adicionales con dosis mayores de 50 mg/día. Si de acuerdo con el criterio clínico, se considera indicado el aumento de la dosis para un paciente en particular, dicho aumento se debe hacer gradualmente y a intervalos de al menos 7 días. La dosis máxima no debe exceder 200 mg/día.

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

La dosis recomendada de desvenlafaxina es de 100 mg una vez al día, con o sin alimentos. Se recomienda comenzar con 50 mg/día por hasta 7 días, para permitir a los pacientes un ajuste a la medicación antes de incrementar a 100 mg/día. Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

Uso en pacientes con deterioro renal

Trastorno depresivo mayor

La dosis inicial recomendada en pacientes con deterioro renal grave (CrCl a las 24 horas <30 mL/min) o con enfermedad renal terminal (ERET) es 50 mg día por medio. Debido a la variabilidad individual de la depuración en estos pacientes, puede ser apropiada la individualización de la dosis. No se deben suministrar dosis complementarias a los pacientes después de someterse a diálisis (ver sección 5.2).

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

La dosis recomendada en pacientes con deterioro renal grave (CrCl a las 24 horas <30 mL/min) o con enfermedad renal terminal (ERET) es 100 mg día por medio. No deben administrarse dosis suplementarias a los pacientes después de la diálisis. Se recomienda titular desde 50 mg día por medio por hasta 7 días, a 100 mg día por medio para permitir a los pacientes ajustarse a la medicina. Debido a la variabilidad individual en la depuración en estos pacientes, la individualización de la dosis puede ser conveniente (ver sección 5.2).

Uso en pacientes con deterioro hepático

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático (ver sección 5.2).

Uso pediátrico

Dos estudios controlados con placebo en 587 pacientes pediátricos de 7 a 17 años con TDM no demostraron eficacia.

Uso en pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis solamente con base en la edad; sin embargo, cuando se está determinando la dosis se debe considerar la posible reducción en la depuración renal de la desvenlafaxina (ver sección 5.2).

No se puede excluir mayor sensibilidad a la desvenlafaxina en algunos pacientes mayores.

Descontinuación de la desvenlafaxina

Se han reportado síntomas asociados con la descontinuación de la desvenlafaxina y con otros IRSN e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Cuando se descontinúa el tratamiento, se debe monitorear a los pacientes con relación a estos síntomas. Se recomienda una reducción gradual en la dosis en lugar de una suspensión abrupta. Si se presentan síntomas intolerables luego de la disminución de la dosis o de la descontinuación del tratamiento, se podría considerar reanudar la dosis prescrita previa. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a una tasa más gradual (ver sección 4.8). En algunos pacientes, puede ser necesario que la descontinuación ocurra durante períodos de meses o mayores.

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 empiece a administrar la desvenlafaxina a pacientes bajo tratamiento con un IMAO reversible como linezolid o a los que se les haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que esto aumentaría el riesgo de que ocurra el síndrome de la serotonina (ver sección 4.3). Para un paciente que requiera un tratamiento más urgente para un trastorno psiquiátrico, deben considerarse intervenciones no farmacológicas incluida 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 los posibles beneficios del linezolid o el azul de metileno superan los riesgos de contraer el síndrome de serotonina 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 de la serotonina 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

Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, el clorhidrato de venlafaxina o a cualquiera de los excipientes del medicamento.

La desvenlafaxina es un inhibidor de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina. El succinato de desvenlafaxina no se debe utilizar en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), o dentro de al menos 14 días luego de la discontinuación del tratamiento con un IMAO. De acuerdo con la vida media del succinato de desvenlafaxina, antes de comenzar con un IMAO se debe esperar al menos 7 días después de la suspensión del succinato de desvenlafaxina. Está también contraindicado empezar a administrar succinato de desvenlafaxina a pacientes bajo 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 que ocurra el síndrome de la serotonina (ver secciones 4.2 y 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

Exacerbación clínica de los síntomas depresivos, cambios inusuales de comportamiento y tendencia al suicidio

El succinato de desvenlafaxina es un IRSN, una clase de medicamento que se puede utilizar en el tratamiento de la depresión. Todos los pacientes tratados con desvenlafaxina se deben monitorear apropiadamente y observar de cerca para determinar la presencia de exacerbación clínica y tendencia al suicidio. Los pacientes, sus familias y las personas a cargo de su cuidado deben estar alerta con relación a la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (intranquilidad psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales en la conducta, empeoramiento de depresión e ideación suicida, especialmente cuando se inicia la terapia o durante cambios en la dosis o el régimen de dosificación. El riesgo de intento de suicidio se debe considerar, especialmente en pacientes deprimidos, y se debe suministrar la menor cantidad de medicamento, consistente con el manejo apropiado del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

El suicidio y otros trastornos psiquiátricos son un riesgo conocido de la depresión; estos trastornos por sí mismos son importantes predictores de suicidio. El análisis combinado de estudios de corto plazo controlados con placebo de medicamentos antidepresivos (ISRS y otros) mostró que estos medicamentos aumentan el riesgo de tendencia al suicidio en los niños, los adolescentes y los adultos jóvenes (edades de

18 a 24 años) con depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo en adultos mayores de 24 años, no mostraron un aumento en el riesgo de tendencia al suicidio con antidepresivos comparado con el grupo placebo; en adultos de 65 años y mayores existió una reducción en el riesgo de tendencia al suicidio con antidepresivos comparado con el grupo con placebo.

Efectos de la discontinuación

Durante la comercialización de los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), ha habido informes de eventos adversos poscomercialización que se produjeron al discontinuar la administración de estos medicamentos, en particular cuando se realizó de forma brusca, incluyendo los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, trastornos sensoriales (p.ej., parestesias similares a sensaciones de choque eléctrico), ansiedad, confusión, cefalea, 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 discontinuación, 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 discontinuación del tratamiento.

Los pacientes deben ser monitoreados al discontinuar 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 discontinuar 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 discontinuar el tratamiento durante períodos de meses o más.

Disfunción sexual

Los inhibidores de la recaptación de serotonina y 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 discontinuación de los IRSNs.

Manía/hipomanía

En estudios clínicos, se reportó manía en 0,03% de los pacientes tratados con desvenlafaxina. También se ha reportado la activación de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor que fueron tratados con otros antidepresivos comercializados. Como ocurre con todos los antidepresivos, la desvenlafaxina se debe utilizar cuidadosamente en pacientes con antecedente o antecedente familiar de manía o hipomanía (ver sección 4.8).

Síndrome de la serotonina o reacciones parecidas a Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Como ocurre con otros agentes serotoninérgicos, con el tratamiento con desvenlafaxina se puede desarrollar un posible síndrome de la serotonina o reacciones parecidas a síndrome neuroléptico maligno (SNM) que pone en peligro la vida, particularmente con el uso concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos incluyendo ISRS, IRSN, anfetaminas y triptanos, con opioides, con medicamentos que deterioran el metabolismo de la serotonina (p.ej., los IMAO, incluidos aquellos IMAO reversibles como el linezolid y el azul de metileno aplicado por vía intravenosa), o con antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos (ver secciones 4.2 y 4.3). Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (p.ej., agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (p.ej., taquicardia, presión arterial inestable e hipertermia), aberraciones neuromusculares (p.ej., hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p.ej., náuseas, vómito y diarrea). El síndrome de la serotonina, en la mayoría de sus formas más severas, puede asemejarse a SNM, el cual incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con una posible fluctuación rápida de los signos vitales, y cambios en el estado mental (ver

sección 4.5).

Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante con desvenlafaxina y otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico, se aconseja observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y durante los aumentos de la dosis.

No se recomienda el uso concomitante de desvenlafaxina con precursores de la serotonina (como por ejemplo, suplementos de triptófano).

Glaucoma de ángulo estrecho

Se ha reportado midriasis asociada con desvenlafaxina; por ello, se debe monitorear a los pacientes con aumento de la presión intraocular o los que se encuentran en riesgo de glaucoma de ángulo estrecho agudo (glaucoma de ángulo cerrado) (ver sección 4.8).

Coadministración de medicamentos que contienen venlafaxina y/o desvenlafaxina

La desvenlafaxina es el principal metabolito activo de la venlafaxina, que es un medicamento utilizado para el tratamiento de la depresión mayor, la ansiedad generalizada, la ansiedad social y trastornos de pánico. Los productos que contienen succinato de desvenlafaxina no se deben utilizar concomitantemente con productos que contengan clorhidrato de venlafaxina u otros productos que contengan succinato de desvenlafaxina.

Efectos sobre la presión arterial

En estudios clínicos se ha observado aumento en la presión arterial en algunos pacientes, en especial a las dosis más altas. Antes del tratamiento con desvenlafaxina se debe controlar la hipertensión preexistente. A los pacientes que reciban desvenlafaxina se les debe controlar de forma regular la presión arterial. Durante el tratamiento con desvenlafaxina se han reportado casos de elevación de la presión arterial que requirieron tratamiento inmediato. Los aumentos sostenidos de la presión arterial pueden tener consecuencias adversas. Para los pacientes que experimentan un aumento sostenido de la presión arterial durante el tratamiento con desvenlafaxina, se deberá considerar ya sea la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento. Se deberá tener precaución en pacientes con condiciones subyacentes que puedan verse comprometidas por el aumento de la presión arterial (ver sección 4.8).

Síntomas vasomotores

Considerando las diferentes características clínicas, morbilidad asociada y el pronóstico del TDM y SVM, los médicos deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del uso de la desvenlafaxina en cada población.

Trastornos cardiovasculares/cerebrovasculares

Se aconseja tener precaución durante la administración de desvenlafaxina en pacientes con trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o del metabolismo de lípidos. En estudios clínicos con desvenlafaxina se han observado aumentos en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca. No se ha evaluado sistemáticamente la desvenlafaxina en pacientes con antecedente reciente de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca inestable, hipertensión no controlada o enfermedad cerebrovascular. Los pacientes con estos diagnósticos, excepto para enfermedad cerebrovascular, se excluyeron de los estudios clínicos (ver sección 4.8).

Síntomas vasomotores

Considerando las diferentes características clínicas, morbilidad asociada y el pronóstico del TDM y SVM, los médicos deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del uso de la desvenlafaxina en cada población.

Lípidos séricos

En estudios clínicos se observaron elevaciones relacionadas con la dosis en el colesterol sérico total en ayunas, el colesterol LDL (Lipoproteína de Baja Densidad) y los triglicéridos. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos durante el tratamiento con desvenlafaxina (ver sección 4.8).

Convulsiones

En estudios clínicos con desvenlafaxina se reportaron casos de convulsiones. La desvenlafaxina no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo. Los pacientes con antecedente de convulsiones se excluyeron de los estudios clínicos. La desvenlafaxina se debe prescribir con precaución en pacientes con trastorno convulsivo (ver sección 4.8).

Sangrado anormal

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), incluyendo desvenlafaxina, pueden aumentar el riesgo de eventos de sangrado. El uso concomitante de aspirina, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), warfarina y otros anticoagulantes puede aumentar este riesgo. Los acontecimientos de sangrado relacionados con los ISRS y los IRSN han variado desde equimosis, hematomas, epistaxis, petequias hasta hemorragias potencialmente mortales. Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de desvenlafaxina y los AINEs, aspirina u otros medicamentos que afectan a la coagulación o sangrado.

Hiponatremia

Con el uso de IRSN (incluyendo succinato de desvenlafaxina) e ISRS se han descrito casos de hiponatremia y/o el Síndrome de Secreción Inapropiada de la Hormona Antidiurética (SIADH), usualmente en pacientes con disminución drástica del volumen o deshidratados, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes que toman diuréticos (ver sección 4.8).

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)

Se han reportado reacciones adversas, algunas de ellas graves, en pacientes a los que se les había discontinuado recientemente un inhibidor de monoaminoxidasa (incluidos los IMAO reversibles como el linezolid y el azul de metileno por vía intravenosa) y habían iniciado con antidepresivos de propiedades farmacológicas similares a la desvenlafaxina (IRSN o ISRS), o que recientemente habían discontinuado terapia con IRSN o ISRS antes de iniciar con un IMAO (ver secciones 4.2 y 4.4). El uso concomitante de la desvenlafaxina en pacientes que toman inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) está contraindicada (ver sección 4.3).

Agentes activadores del sistema nervioso central (SNC)

El riesgo de utilizar desvenlafaxina en combinación con otros medicamentos activadores del SNC no se ha evaluado sistemáticamente. En consecuencia, se aconseja precaución cuando se tome desvenlafaxina en combinación con otros medicamentos activos en el SNC.

Síndrome de la serotonina

Como ocurre con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente mortal, puede aparecer con el tratamiento con desvenlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico incluyendo triptanos, ISRS, otros IRSN, anfetaminas, litio, sibutramina, opioides (p.ej., fentanilo y sustancias análogas, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina), o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), con medicamentos que deterioran el metabolismo de la serotonina (como por ejemplo, IMAO, incluyendo el linezolid [un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo] y azul de metileno), o con precursores de la serotonina (como por ejemplo, los suplementos de triptófano) (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante con desvenlafaxina y otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico (tales como un ISRS, un IRSN o un agonista de los receptores de 5-hidroxitriptamina (triptano), se aconseja observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y durante los aumentos de la dosis. No se recomienda el uso concomitante de la desvenlafaxina con precursores de la serotonina (como por ejemplo, los suplementos de triptófano) (ver sección 4.4).

Etanol

Un estudio clínico demostró que la desvenlafaxina no aumenta el deterioro de las destrezas mentales y motoras causadas por el etanol. Sin embargo, como ocurre con todos los medicamentos activos en el SNC, se debe aconsejar a los pacientes que eviten el consumo de alcohol mientras toman desvenlafaxina.

Posibilidad de que otros medicamentos afecten desvenlafaxina

Inhibidores de CYP3A4

CYP3A4 está involucrada de forma mínima en la eliminación de la 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 (única dosis de 400 mg) en aproximadamente 43%, una interacción débil y aumentó $C_{máx}$ en aproximadamente 8%. El uso concomitante de desvenlafaxina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede producir mayor exposición a la desvenlafaxina.

Inhibidores de otras enzimas CYP

Con base en datos *in vitro*, no se espera que los medicamentos que inhiben las isoenzimas CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19, y 2E1 tengan impacto significativo en el perfil farmacocinético de la desvenlafaxina.

Posibilidad de que desvenlafaxina afecte otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por CYP2D6

Estudios clínicos han demostrado que la desvenlafaxina no tiene un efecto clínico importante sobre el metabolismo de CYP2D6 a dosis de 100 mg al día. Cuando el succinato de desvenlafaxina se administró con una dosis de 100 mg al día junto con una única dosis de 50 mg de desipramina, un sustrato de CYP2D6, el área bajo la curva (ABC) de la desipramina aumentó aproximadamente 17%. Cuando se administraron 400 mg, el ABC de desipramina aumentó aproximadamente en 90%. Cuando el succinato de desvenlafaxina fue administrado a una dosis de 100 mg al día en combinación con una dosis única de 60 mg de codeína, un sustrato de CYP2D6 metabolizado a morfina, el ABC de la codeína se mantuvo sin cambios, el ABC de

morfina disminuyó aproximadamente 8%. El uso concomitante de la desvenlafaxina con un medicamento metabolizado por CYP2D6 puede producir concentraciones mayores de ese medicamento y concentraciones disminuidas de sus metabolitos CYP2D6.

Medicamentos metabolizados por CYP3A4

In vitro, la desvenlafaxina no inhibe o induce las isoenzimas CYP3A4. En un estudio clínico, la desvenlafaxina (400 mg al día) disminuyó el ABC del midazolam (única dosis de 4 mg), que es un sustrato de CYP3A4, en aproximadamente 31%. En un segundo estudio, PRISTIQ® 50 mg al día fue coadministrado con una dosis única de 4 mg de midazolam. El ABC y C_{máx} de midazolam disminuyeron por aproximadamente en un 29% y 14%, respectivamente. El uso concomitante de la desvenlafaxina con un medicamento metabolizado por CYP3A4 puede resultar en menores exposiciones a ese medicamento.

Medicamentos metabolizados por una combinación de ambos CYP2D6 y CYP3A4 (tamoxifeno y aripiprazol)

Los estudios clínicos han demostrado que la desvenlafaxina (100 mg al día) no tiene un efecto clínicamente relevante sobre los fármacos metabolizados por una combinación de ambas enzimas CYP2D6 y CYP3A4.

Una dosis única de 40 mg de tamoxifeno, el cual es metabolizado a los metabolitos activos 4-hidroxi-tamoxifeno y endoxifeno principalmente por la CYP2D6 con contribuciones menores al metabolismo por CYP3A4, se administró en combinación con succinato de desvenlafaxina (100 mg al día). El ABC se incrementó en un 3% con la administración concomitante de succinato de desvenlafaxina. El ABC de 4-hidroxi-tamoxifeno aumentó en un 9%. El ABC de endoxifeno se redujo en un 12%.

El succinato de desvenlafaxina se administró en una dosis de 100 mg al día en combinación con una dosis única de 5 mg de aripiprazol, un sustrato de CYP2D6 y CYP3A4 metabolizado al metabolito activo dehidro-aripiprazol. El ABC de aripiprazol incrementó en un 6%, con la administración concomitante de succinato de desvenlafaxina. El ABC de dehidro-aripiprazol aumentó en un 3%, con la administración concomitante.

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

In vitro, la desvenlafaxina no inhibe las isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 y 2C19 y no se debe esperar que afecte la farmacocinética de medicamentos que son metabolizados por estas isoenzimas CYP.

Transportador de la glicoproteína P

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

Interacciones entre el fármaco y pruebas de laboratorio

Se han reportado resultados falso positivos en las pruebas de detección de inmunoensayo en orina para la fenciclidina (PCP) y las anfetaminas en pacientes tratados con desvenlafaxina. Esto se debe a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Los resultados falso positivos se pueden esperar durante varios días posteriores a la discontinuación de la terapia de desvenlafaxina. Los ensayos de confirmación, tales como la cromatografía de gases/espectrometría de masas, distinguirán desvenlafaxina del PCP y las anfetaminas.

Terapia de electroconvulsión

No existen datos clínicos que establezcan los riesgos y/o beneficios de la terapia de electroconvulsión combinada con el tratamiento de desvenlafaxina para el tratamiento del TDM.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad de la desvenlafaxina en el embarazo humano. Los estudios han demostrado que desvenlafaxina atraviesa la placenta humana. La desvenlafaxina solamente se debe administrar en mujeres embarazadas si los beneficios esperados superan los posibles riesgos. Si la desvenlafaxina se utiliza hasta, o poco antes del nacimiento, se deben tener en cuenta los efectos de la discontinuación en el recién nacido.

Se han reportado complicaciones, incluyendo la necesidad de soporte respiratorio, alimentación por sonda u hospitalización prolongada en recién nacidos expuestos a los IRSN o los ISRS a finales del tercer trimestre de gestación. Estas complicaciones pueden aparecer 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 recién nacidos 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 con respecto a la adaptación y grupos motores y autonómicos (utilizando la Escala de Evaluación Conductual del Recién Nacido 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 recién nacidos 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 prospectivo longitudinal de 201 mujeres con antecedente de depresión mayor que al comienzo del embarazo eran eutímicas, mostró que las mujeres que discontinuaron el medicamento antidepresivo durante el embarazo tuvieron más probabilidades de experimentar una recaída de depresión mayor que las mujeres que continuaron el medicamento antidepresivo.

La exposición a los IRSNs a la mitad o en la etapa final del embarazo 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 humana. No ocurrieron eventos adversos

en las madres en período de lactancia ni en los lactantes, sin embargo, el efecto en los lactantes no se ha establecido. Desvenlafaxina solo debe ser tomada por mujeres en período de lactancia si los beneficios esperados superan los posibles riesgos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y usar máquinas

Interferencia con el desempeño cognitivo y motor

Los resultados de un estudio clínico que evaluó los efectos de la desvenlafaxina sobre el desempeño conductual de individuos sanos no revelaron deterioro clínicamente significativo en el desempeño de las conductas psicomotoras, cognitivas o complejas. Sin embargo, ya que cualquier medicamento activo en el SNC puede deteriorar el juicio, el pensamiento, o destrezas motoras, los pacientes deben ser advertidos acerca de la operación de maquinarias peligrosas, incluyendo automóviles, hasta que se encuentren razonablemente seguros de que la terapia de desvenlafaxina no afecta su habilidad para realizar dichas actividades.

4.8 Efectos indeseables

Experiencia en estudios clínicos

La seguridad de desvenlafaxina se determinó en estudios clínicos de Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y Síntomas Vasomotores Asociados a la Menopausia (SVM) en un total de 11.444 pacientes que se expusieron a al menos una dosis de desvenlafaxina que variaba entre 10 y 400 mg/día (8.453 pacientes en los estudios de TDM; 2.991 pacientes en los estudios de SVM) o de la experiencia poscomercialización. La seguridad a largo plazo se evaluó en 3.502 pacientes (2.140 pacientes en los estudios de TDM y 1.362 pacientes en los estudios de SVM) que estuvieron expuestos a desvenlafaxina durante al menos 6 meses y 1.372 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 durante la primera semana de tratamiento.

RAMs y frecuencias numéricas enumeradas en orden de frecuencia decreciente dentro de cada SOC. Tabla de Descripción General de las Categorías y Frecuencias de Reacciones Adversas al Medicamento - Incidencia de Eventos Adversos que Surgen durante el Tratamiento (Todas las Causas) - Estudios de TDM y SVM Combinados

| Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) | Término de la RAM | Frecuencia n (%) [*] |
|--|--------------------------------|-------------------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad ^a | 79 (0,690) |
| Trastornos metabólicos y nutricionales | Disminución del apetito | 802 (7,008) |
| | Hiponatremia ^b | 2 (0,017) |
| Trastornos psiquiátricos | Insomnio ^c | 1.877 (16,401) |
| | Ansiedad | 453 (3,958) |
| | Sueños anormales | 435 (3,801) |
| | Irritabilidad | 374 (3,268) |
| | Síndrome de abstinencia | 300 (2,621) |
| | Disminución de la libido | 239 (2,088) |
| | Nerviosismo | 213 (1,861) |
| | Anorgasmia | 140 (1,223) |
| | Orgasmo anormal | 70 (0,611) |
| | Despersonalización | 29 (0,253) |
| | Alucinaciones ^d | 11 (0,096) |
| | Hipomanía | 8 (0,069) |
| | Manía | 4 (0,034) |

| Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) | Término de la RAM | Frecuencia n (%)[*] |
|---|--|-------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | 2.860 (24,991) |
| | Mareos | 2.107 (18,411) |
| | Somnolencia ^e | 1.167 (10,197) |
| | Temblores | 464 (4,054) |
| | Parestesia | 349 (3,049) |
| | Alteración en la atención | 185 (1,616) |
| | Disgeusia | 167 (1,459) |
| | Síncope | 24 (0,209) |
| | Trastorno extrapiramidal ^f | 17 (0,148) |
| | Convulsiones | 4 (0,034) |
| | Síndrome de la serotonina ^{†§} | 3 (0,026) |
| Trastornos de la visión | Visión borrosa | 371 (3,241) |
| | Midriasis | 213 (1,861) |
| Trastornos del oído y el laberinto | Vértigo | 307 (2,682) |
| | Tinnitus | 292 (2,551) |
| Trastornos cardíacos | Palpitaciones | 336 (2,936) |
| | Taquicardia ^g | 227 (1,983) |
| | Miocardopatía por estrés (miocardopatía Takotsubo) ^{†§} | 3 (0,026) |
| Trastornos vasculares | Aumento de la presión arterial ^h | 609 (5,321) |
| | Sofocos ⁱ | 385 (3,364) |
| | Hipotensión ortostática | 51 (0,445) |
| | Enfriamiento periférico ^j | 31 (0,270) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Bostezos | 199 (1,738) |
| | Epistaxis | 81 (0,707) |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas | 3.363 (29,386) |
| | Boca seca | 1.745 (15,248) |
| | Estreñimiento | 1.182 (10,328) |
| | Diarrea | 1.042 (9,105) |
| | Vómitos | 720 (6,291) |
| | Pancreatitis aguda | 2 (0,017) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Hiperhidrosis | 1.045 (9,131) |
| | Erupción ^k | 219 (1,913) |
| | Alopecia ^l | 34 (0,297) |
| | Reacción de fotosensibilidad | 10 (0,087) |
| | Síndrome de Stevens-Johnson ^{†§} | 3 (0,026) |
| | Angioedema | 2 (0,017) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Rigidez musculoesquelética ^m | 227 (1,983) |
| Trastornos renales y urinarios | Micción entrecortada | 68 (0,594) |
| | Proteinuria | 14 (0,122) |
| | Retención urinaria | 13 (0,113) |

| Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) | Término de la RAM | Frecuencia n (%)[*] |
|--|--|-------------------------------------|
| Trastornos del sistema reproductor y de las mamas | Disfunción eréctil [‡] | 148 (5,280) |
| | Eyacuación retardada [‡] | 100 (3,567) |
| | Trastorno de la eyacuación [‡] | 28 (0,998) |
| | Insuficiencia eyaculatoria [‡] | 19 (0,677) |
| | Disfunción sexual | 51 (0,445) |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración | Fatiga | 1.069 (9,341) |
| | Escalofríos | 240 (2,097) |
| | Astenia | 235 (2,053) |
| | Agitación | 200 (1,747) |
| Pruebas complementarias | Aumento de peso | 336 (2,936) |
| | Prueba de la función hepática anormal ⁿ | 251 (2,193) |
| | Disminución de peso | 160 (1,398) |
| | Aumento del colesterol en sangre | 105 (0,917) |
| | Aumento de los triglicéridos en sangre | 83 (0,725) |
| | Aumento de la prolactina en sangre | 29 (0,253) |

* Un total de 11.444 pacientes recibieron desvenlafaxina en estudios de TDM y SVM.

† Reacción adversa identificada durante la administración posterior a la aprobación.

§ Frecuencia de RAM calculada mediante la “regla de 3”.

‡ La frecuencia se calculó únicamente con los datos correspondientes a los sujetos masculinos (N = 2.803).

RAM = Reacción Adversa al Medicamento; TDM = Trastorno depresivo mayor; n = Cantidad de pacientes; TP = Término preferido; SOC = Clasificación por Órganos y Sistemas; SVM = Síntomas vasomotores.

- Hipersensibilidad - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: hipersensibilidad al medicamento e hipersensibilidad.
- Hiponatremia - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: disminución del sodio en sangre e hiponatremia.
- Insomnio - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: insomnio inicial, insomnio, insomnio medio e insomnio terminal.
- Alucinaciones - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: alucinaciones, alucinaciones auditivas y alucinaciones visuales.
- Somnolencia - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: sedación y somnolencia.
- Trastorno extrapiramidal - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: discinesia, distonía y trastorno extrapiramidal.
- Taquicardia - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: aumento de la frecuencia cardíaca y taquicardia.
- Aumento de la presión arterial - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: aumento de la presión arterial diastólica, aumento de la presión arterial, aumento de la presión arterial sistólica e hipertensión.
- Sofocos - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: rubor facial y sofocos.
- Enfriamiento periférico - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: sensación de frío y enfriamiento periférico.
- Erupción - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción con prurito.
- Alopecia - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: alopecia y alopecia areata.
- Rigidez musculoesquelética - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: tensión muscular y rigidez musculoesquelética.
- Prueba de función hepática anormal - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la gamma-glutamyltransferasa y prueba de función hepática anormal.

RAMs y frecuencias numéricas enumeradas en orden de frecuencia decreciente dentro de cada SOC.
Tabla de Descripción General de las Categorías y Frecuencias de Reacciones Adversas al

Medicamento Actualizada - Incidencia de Eventos Adversos que Surgen durante el Tratamiento (Todas las Causas) - Estudios de TDM

| Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) | Término de la RAM | Frecuencia n (%)[*] |
|---|---|-------------------------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad ^a | 41 (0,485) |
| Trastornos metabólicos y nutricionales | Disminución del apetito | 654 (7,736) |
| | Hiponatremia ^b | 2 (0,023) |
| Trastornos psiquiátricos | Insomnio ^c | 1.337 (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) |
| | Alucinaciones ^d | 8 (0,094) |
| | Manía | 4 (0,047) |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | 1.886 (22,311) |
| | Mareos | 1.442 (17,059) |
| | Somnolencia ^e | 912 (10,789) |
| | Temblores | 345 (4,081) |
| | Parestesia | 229 (2,709) |
| | Alteración en la atención | 119 (1,407) |
| | Disgeusia | 114 (1,348) |
| | Síncope | 21 (0,248) |
| | Discinesia | 9 (0,106) |
| | Síndrome de la serotonina ^{**§} | 3 (0,035) |
| | Convulsiones | 3 (0,035) |
| | Distonia [†] | 2 (0,023) |
| Trastornos de la visión | 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) |
| | Miocardopatía por estrés (miocardopatía 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, | Bostezos | 173 (2,046) |

| Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) | Término de la RAM | Frecuencia n (%)[*] |
|--|--|-------------------------------------|
| torácicos y mediastínicos | Epistaxis | 53 (0,626) |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas | 2.306 (27,280) |
| | Boca seca | 1.348 (15,947) |
| | Estreñimiento | 825 (9,759) |
| | Diarrea | 774 (9,156) |
| | Vómitos | 489 (5,784) |
| | Pancreatitis aguda | 1 (0,011) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Hiperhidrosis | 918 (10,860) |
| | Erupción ^l | 131 (1,549) |
| | Alopecia ^k | 22 (0,260) |
| | Reacción de fotosensibilidad | 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 | Micción entrecortada | 64 (0,757) |
| | Retención urinaria | 10 (0,118) |
| | Proteinuria | 9 (0,106) |
| Trastornos del sistema reproductor y de las mamas | Disfunción eréctil [‡] | 148 (5,280) |
| | Eyacuación retardada [‡] | 100 (3,567) |
| | Trastornos de la eyacuación [‡] | 28 (0,998) |
| | Insuficiencia eyaculatoria [‡] | 19 (0,677) |
| | Disfunción sexual | 41 (0,485) |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración | Fatiga | 699 (8,269) |
| | Astenia | 151 (1,786) |
| | Agitación | 149 (1,762) |
| | Escalofríos | 131 (1,549) |
| Pruebas complementarias | Aumento de peso | 253 (2,993) |
| | Prueba de la función hepática anormal ^m | 210 (2,484) |
| | Disminución de peso | 149 (1,762) |
| | Aumento del colesterol en sangre | 48 (0,567) |
| | Aumento de los triglicéridos en sangre | 44 (0,520) |
| | Aumento de la prolactina en sangre | 29 (0,343) |

* Un total de 8.453 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 ha sido identificada en sujetos con TDM y no se incluye en la tabla de RAM en pacientes con TDM y SVM combinados ni en la tabla de RAM en pacientes con SVM solamente, en los que el evento se representa como trastorno extrapiramidal.

‡ La frecuencia se calculó únicamente con los datos correspondientes a los sujetos masculinos (N = 2.803).

RAM = Reacción adversa al medicamento; TDM = Trastorno depresivo mayor; n = Cantidad de pacientes; TP = Término preferido; SOC = Clasificación por Órganos y Sistemas; SVM = Síntomas vasomotores.

a. Hipersensibilidad - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: hipersensibilidad al medicamento e hipersensibilidad.

- b. Hiponatremia - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TP: disminución del sodio en sangre e hiponatremia.
- c. Insomnio - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TP: insomnio inicial, insomnio, insomnio medio e insomnio terminal.
- d. Alucinaciones - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TP: alucinaciones, alucinaciones auditivas y alucinaciones visuales.
- e. Somnolencia - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TP: sedación y somnolencia.
- f. Taquicardia - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TP: aumento de la frecuencia cardíaca y taquicardia.
- g. Aumento de la presión arterial - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TP: aumento de la presión arterial diastólica, aumento de la presión arterial, aumento de la presión arterial sistólica e hipertensión.
- h. Sofocos - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TP: rubor facial y sofocos.
- i. Enfriamiento periférico - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TP: sensación de frío y enfriamiento periférico.
- j. Erupción - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TP: erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción con prurito.
- k. Alopecia - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TP: alopecia y alopecia areata.
- l. Rigidez musculoesquelética - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TP: tensión muscular y rigidez musculoesquelética.
- m. Prueba de función hepática anormal - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TP: aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la gamma-glutamyltransferasa y prueba de función hepática anormal.

RAMs y frecuencias numéricas enumeradas en orden de frecuencia decreciente dentro de cada SOC.

Tabla de Descripción General de las Categorías y Frecuencias de Reacciones Adversas al Medicamento Actualizada - Incidencia de Eventos Adversos que Surgen durante el Tratamiento (Todas las Causas) - Estudios de SVM

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Término de la RAM | Frecuencia n (%) [*] |
|--|---------------------------------|-------------------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad ^a | 38 (1,270) |
| Trastornos metabólicos y nutricionales | Disminución del apetito | 148 (4,948) |
| | Hiponatremia [‡] | 0 |
| Trastornos psiquiátricos | Insomnio ^a | 540 (18,054) |
| | Ansiedad | 133 (4,446) |
| | Nerviosismo | 113 (3,778) |
| | Sueños anormales | 107 (3,577) |
| | Irritabilidad | 84 (2,808) |
| | Disminución de la libido | 55 (1,838) |
| | Anorgasmia | 16 (0,534) |
| | Síndrome de abstinencia | 14 (0,468) |
| | Orgasmo anormal ^b | 9 (0,300) |
| | Despersonalización [†] | 7 (0,234) |
| | Alucinaciones ^{c†} | 3 (0,100) |
| | Manía [‡] | 0 |
| | Hipomanía [‡] | 0 |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | 974 (32,564) |
| | Mareos | 665 (22,233) |
| | Somnolencia ^d | 255 (8,525) |
| | Parestesia | 120 (4,012) |
| | Temblores | 119 (3,978) |
| | Alteración en la atención | 66 (2,206) |

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Término de la RAM | Frecuencia n (%)[*] |
|---|---|-------------------------------------|
| | Disgeusia | 53 (1,771) |
| | Trastorno extrapiramidal ^e | 6 (0,200) |
| | Síncope [†] | 3 (0,100) |
| | Convulsiones | 1 (0,033) |
| | Síndrome de la serotonina [‡] | 0 |
| Trastornos de la visión | Visión borrosa | 114 (3,811) |
| | Midriasis | 64 (2,139) |
| Trastornos del oído y el laberinto | Tinnitus | 122 (4,078) |
| | Vértigo | 103 (3,443) |
| Trastornos cardíacos | Palpitaciones | 92 (3,075) |
| | Taquicardia ^f | 59 (1,972) |
| | Miocardopatía por estrés (miocardopatía Takotsubo) [‡] | 0 |
| | | |
| Trastornos vasculares | Aumento de la presión arterial ^g | 174 (5,817) |
| | Sofocos ^h | 171 (5,717) |
| | Enfriamiento periférico ⁱ | 9 (0,300) |
| | Hipotensión ortostática | 4 (0,133) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Epistaxis | 28 (0,936) |
| | Bostezos | 26 (0,869) |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas | 1.057 (35,339) |
| | Boca seca | 397 (13,273) |
| | Estreñimiento | 357 (11,935) |
| | Diarrea | 268 (8,960) |
| | Vómitos | 231 (7,723) |
| | Pancreatitis aguda | 1 (0,033) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Hiperhidrosis | 127 (4,246) |
| | Erupción ^j | 88 (2,942) |
| | Alopecia | 12 (0,401) |
| | Reacción de fotosensibilidad | 4 (0,133) |
| | Síndrome de Stevens-Johnson [‡] | 0 |
| | Angioedema [‡] | 0 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Rigidez musculoesquelética ^k | 66 (2,206) |
| Trastornos renales y urinarios | Proteinuria | 5 (0,167) |
| | Micción entrecortada | 4 (0,133) |
| | Retención urinaria | 3 (0,100) |
| Trastornos del sistema reproductor y de las mamas | Disfunción sexual | 10 (0,334) |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de la | Fatiga | 370 (12,370) |
| | Escalofríos | 109 (3,644) |

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Término de la RAM | Frecuencia n (%)[*] |
|---|--|-------------------------------------|
| administración | Astenia | 84 (2,808) |
| | Agitación | 51 (1,705) |
| Pruebas complementarias | Aumento de peso | 83 (2,774) |
| | Aumento del colesterol en sangre | 57 (1,905) |
| | Prueba de la función hepática anormal [†] | 49 (1,638) |
| | Aumento de los triglicéridos en sangre | 39 (1,303) |
| | Disminución de peso | 11 (0,367) |
| | Aumento de la prolactina en sangre [‡] | 0 |

* Un total de 2.991 pacientes recibieron desvenlafaxina en estudios de SVM.

† Reacción adversa identificada durante la administración posterior a la aprobación.

‡ La frecuencia de las reacciones adversas identificadas durante la administración poscomercialización que no se informaron en los estudios clínicos de SVM se informa como “Frecuencia desconocida”.

RAM = Reacción adversa al medicamento; n = Cantidad de pacientes; TP = Término preferido; SOC = Clasificación por Órganos y Sistemas; SVM = Síntomas vasomotores.

- a. Hipersensibilidad - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: hipersensibilidad al medicamento e hipersensibilidad.
- a. Insomnio - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: insomnio inicial, insomnio, insomnio medio e insomnio terminal.
- b. Orgasmo anormal - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: orgasmo anormal y disminución de la sensibilidad orgásmica.
- c. Alucinaciones - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: alucinaciones y alucinaciones auditivas.
- d. Somnolencia - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: sedación y somnolencia.
- e. Trastorno extrapiramidal - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: discinesia y trastorno extrapiramidal.
- f. Taquicardia - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: aumento de la frecuencia cardíaca y taquicardia.
- g. Aumento de la presión arterial - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: aumento de la presión arterial diastólica, aumento de la presión arterial, aumento de la presión arterial sistólica e hipertensión.
- h. Sofocos - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: rubor facial y sofocos.
- i. Enfriamiento periférico - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: sensación de frío y enfriamiento periférico.
- j. Erupción - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción con prurito.
- k. Rigidez musculoesquelética - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: tensión muscular y rigidez musculoesquelética.
- l. Prueba de función hepática anormal - Se combinaron las frecuencias del conjunto de datos agrupado para los siguientes TPs: aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la gamma-glutamyltransferasa, aumento de las enzimas hepáticas y prueba de función hepática anormal.

Eventos adversos cardiacos isquémicos

En estudios clínicos, existieron informes poco comunes de eventos adversos cardiacos isquémicos que incluyeron isquemia miocárdica, infarto del miocardio y oclusión coronaria que requirieron de revascularización; estos pacientes tenían factores de riesgo cardiacos subyacentes múltiples. En comparación con el placebo, un número mayor de pacientes experimentaron estos eventos durante el tratamiento con desvenlafaxina (ver sección 4.4).

Síntomas de la discontinuación

Trastorno depresivo mayor

En estudios clínicos sobre TDM, se han reportado reacciones adversas al medicamento con una tasa $\geq 2\%$ que se asocian a la discontinuación abrupta, reducción de la dosis o disminución gradual del tratamiento e incluyen: mareo, síndrome de abstinencia, náusea y cefalea. En general, los síntomas de discontinuación del tratamiento ocurrieron con más frecuencia bajo dosis más altas y con una mayor duración de la terapia (ver secciones 4.2 y 4.4).

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

En estudios clínicos sobre SVM, se han reportado reacciones adversas al medicamento con una tasa $>2\%$ que se asocian a la discontinuación abrupta, reducción de la dosis o disminución gradual del tratamiento e incluyen: mareo, cefalea, náusea, sofocos, insomnio, tinnitus, vértigo, diarrea, vómito y fatiga. La mayoría de los síntomas fueron leves y se resolvieron sin tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.4).

Reacciones adversas que conllevan a discontinuación de la terapia

Trastorno depresivo mayor

Las reacciones adversas más comunes que conllevan a la discontinuación en al menos el 2% de los pacientes tratados con desvenlafaxina en los estudios de corto plazo, de hasta 12 semanas, fueron: náusea (2%); en los estudios a largo plazo, de hasta 11 meses, no hay eventos que conducen a la discontinuación de al menos 2% de los pacientes y a un ritmo mayor que el placebo en la fase de doble ciego.

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

Las reacciones adversas más comunes que conllevan a la discontinuación (es decir, conllevan a la discontinuación en al menos 1% de los sujetos tratados con desvenlafaxina 100 mg) fueron: náuseas, mareos, cefalea, insomnio, fatiga, somnolencia y boca seca.

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: Cefalea (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 estos, 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 $\geq 3\%$ 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 discontinuación, convulsiones, intento de suicidio, comportamiento suicida, conducta autolesiva e ideación suicida (ver sección 4.4).

Uso en pacientes de edad avanzada

De los 7.785 pacientes en los estudios clínicos con TDM tratados con desvenlafaxina, 5% de los pacientes eran de 65 años o mayores. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, sin embargo, en los estudios de corta duración controlados con placebo, se presentó mayor incidencia de hipotensión ortostática sistólica y en ambos ensayos con placebo a corto plazo y largo plazo, controlados, hubo aumentos en la presión arterial sistólica en los pacientes ≥ 65 años comparados con los pacientes < 65 años tratados con desvenlafaxina.

De los 2.498 pacientes en los estudios clínicos con SVM tratados con desvenlafaxina, el 3% eran de 65 años o mayores, y el 6,7% eran de 60 años o mayores. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes.

Reacciones adversas reportadas con otros IRSN

Aunque el sangrado gastrointestinal no es considerada una reacción adversa del succinato de desvenlafaxina, es una reacción adversa para otros IRSN y también pueden ocurrir con succinato de desvenlafaxina.

4.9 Sobredosificación

Existe una experiencia clínica limitada relacionada con la sobredosis con succinato de desvenlafaxina en humanos.

Entre los pacientes incluidos en los estudios clínicos del succinato de desvenlafaxina en el trastorno depresivo mayor, hubo cuatro adultos que ingirieron dosis mayores de 800 mg de succinato de desvenlafaxina (4.000 mg [desvenlafaxina sola], 900, 1.800 y 5.200 mg [combinada con otros medicamentos]); todos los pacientes se recuperaron. Además, el hijo de un paciente que tenía 11 meses de edad que ingirió accidentalmente 600 mg de succinato de desvenlafaxina, se sometió a tratamiento y se recuperó.

En la experiencia posterior a la comercialización se han informado casos de sobredosis con desvenlafaxina (incluyendo casos con resultado mortal) en combinación con alcohol y/u otros productos medicinales.

No se conocen antídotos específicos para la desvenlafaxina. No se recomienda inducir el vómito. Debido al volumen moderado de distribución de este medicamento, la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la transfusión de intercambio probablemente no sean de ningún beneficio.

El tratamiento debe consistir en medidas generales empleadas en el manejo de sobredosis con un ISRS/IRSN. Asegure una adecuada vía aérea, oxigenación y ventilación. Monitoree el ritmo cardíaco y los signos vitales. Se recomiendan también medidas generales de soporte y sintomáticas. Si es necesario, el lavado gástrico con sonda orogástrica de calibre grande con protección apropiada de la vía aérea podría ser indicado si se realiza tan pronto ocurra la ingesta o en pacientes sintomáticos. Se debe administrar carbón activado.

4.10 Abuso y dependencia

Dependencia física y psicológica

Aunque la desvenlafaxina no se ha estudiado sistemáticamente en estudios preclínicos o clínicos para determinar su potencial para abuso, en los estudios clínicos no se han encontrado indicios de conductas de abuso de drogas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Estudios preclínicos han mostrado que la desvenlafaxina es un inhibidor selectivo de la recaptación de la

serotonina y la norepinefrina (IRSN). Se cree que la eficacia clínica de la desvenlafaxina se relaciona con la potenciación de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central.

La desvenlafaxina carece de afinidad *in vitro* significativa para numerosos receptores, que incluyen los receptores muscarínico-colinérgicos, H1-histaminérgicos o α_1 -adrenérgicos. Se ha propuesto la hipótesis de que la actividad farmacológica de estos receptores se relaciona con los diversos efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares observados en otros medicamentos psicotrópicos. En el mismo ensayo exhaustivo del perfil de unión, la desvenlafaxina careció también de afinidad significativa para varios canales iónicos, que incluyen el calcio, el cloruro, el potasio y los canales iónicos de sodio y también falta de la actividad inhibitoria de la monoaminoxidasa (MAO). La desvenlafaxina careció de actividad significativa en el ensayo *in vitro* del canal de potasio cardíaco (hERG).

En modelos preclínicos con roedores, la desvenlafaxina demostró su actividad predecible de antidepresivo, ansiolítico, termorregulador y propiedades inhibitorias del dolor.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Trastorno depresivo mayor

La eficacia de la desvenlafaxina como un tratamiento para la depresión se estableció en cuatro estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, de dosis fija y 8 semanas de duración y en dos estudios sobre prevención de recaída en pacientes adultos ambulatorios que cumplieran con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV) para el trastorno depresivo mayor. En el primer estudio, los pacientes recibieron 100 mg (n = 114), 200 mg (n = 116) o 400 mg (n = 113) de desvenlafaxina una vez al 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 al día, o placebo (n = 124). En los 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 al día o placebo (n = 150 y n = 161).

La desvenlafaxina mostró superioridad sobre el placebo cuando se medía la mejoría utilizando la puntuación total de la Escala de Calificación de Hamilton para la Depresión de 17 ítems (HAM-D₁₇) en cuatro estudios y cuando se medía mediante la Escala de Impresiones Clínicas Globales – Mejoría (CGI-I), en tres de los cuatro estudios. No existió evidencia clara que indicara que dosis mayores de 50 mg/día proporcionarían beneficio adicional.

En un estudio a largo plazo los pacientes adultos ambulatorios que cumplieran con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV) para el trastorno depresivo mayor, que respondieron tras 8 semanas de tratamiento agudo abierto con 50 mg/día de desvenlafaxina y posteriormente se mantuvieron estables durante 12 semanas con desvenlafaxina, se asignaron aleatoriamente de manera doble ciego para mantenerse en tratamiento activo o cambiar a placebo durante hasta 26 semanas de observación de posible recaída. La respuesta durante la fase abierta se definió como una puntuación total HAM-D₁₇ de ≤ 11 y CGI-I ≤ 2 en el día 56 de evaluación; la estabilidad se definió como una puntuación total HAM-D₁₇ de ≥ 16 en cualquiera de las visitas al consultorio. La recaída durante la fase doble ciego se definió de la siguiente manera: (1) una puntuación total HAM-D₁₇ de ≥ 16 durante cualquier visita al consultorio, (2) discontinuación por respuesta de eficacia insatisfactoria, (3) hospitalización por depresión, (4) intento de suicidio o (5) suicidio. En los pacientes bajo tratamiento continuo con desvenlafaxina el tiempo para la recaída fue, desde un punto de vista estadístico, considerablemente más largo en comparación a aquellos bajo placebo. A las 26 semanas la probabilidad calculada de recaída Kaplan-Meier era del 14% para el tratamiento con desvenlafaxina, en comparación con 30% para el placebo.

En un segundo estudio a largo plazo, pacientes adultos ambulatorios que cumplieran los criterios DSM-IV para TDM y que respondieron en 12 semanas del tratamiento agudo con desvenlafaxina, fueron asignados de forma aleatoria a la misma dosis (200 a 400 mg/día) que habían recibido durante el tratamiento agudo o

a placebo, observados durante hasta 26 semanas para la aparición de recaída. La respuesta durante la fase de apertura se definió como un puntaje total HAM-D₁₇ de ≤ 11 en el día 84 de evaluación. La recaída durante la fase doble ciego se definió así: (1) un puntaje total HAM-D₁₇ ≥ 16 en cualquiera de las visitas al consultorio, (2) un puntaje CGI-I ≥ 6 (con respecto al día 84) en cualquier visita al consultorio o (3) discontinuación del estudio debido a respuesta insatisfactoria. Los pacientes que recibieron tratamiento continuo de desvenlafaxina experimentaron tasas significativamente bajas de recaída después de las 26 semanas en comparación con los que recibían placebo.

El análisis de las relaciones entre los resultados del tratamiento y la edad y los resultados del tratamiento y el género no sugieren ninguna respuesta diferencial con relación a estas características de los pacientes. En estos estudios no existió información suficiente para determinar el efecto de la raza sobre los resultados.

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

La eficacia de desvenlafaxina como un tratamiento para los síntomas vasomotores asociados con la menopausia fue establecida en tres estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de dosis fija en mujeres postmenopáusicas que han presentado sofocos de moderados a severos. Mujeres con episodios actuales de trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad generalizada, que requerían terapia fueron excluidas de estos ensayos clínicos.

Se evaluó a un total de 2.158 pacientes para eficacia y seguridad. En el primer estudio clínico de 12 meses de duración, un total de 689 mujeres postmenopáusicas fueron asignadas aleatoriamente a uno de los cinco grupos de tratamiento, recibieron tanto placebo (n = 77) o desvenlafaxina 50 mg (n = 149), 100 mg (n = 155), 150 mg (n = 157) o 200 mg (n = 151). En el segundo estudio clínico de 6 meses de duración, un total de 541 mujeres postmenopáusicas fueron asignadas aleatoriamente a uno de los tres grupos de tratamiento, recibieron tanto placebo (n = 180) o desvenlafaxina 100 mg (n = 182) o 150 mg (n = 179). En el tercer estudio clínico de 3 meses de duración, un total de 452 mujeres postmenopáusicas fueron asignadas aleatoriamente a uno de los 3 grupos de tratamiento, recibieron tanto placebo (n = 151) o desvenlafaxina 100 mg (n = 150) o 150 mg (n = 151).

La eficacia para los síntomas vasomotores fue evaluada durante las primeras 12 semanas de tratamiento midiendo el cambio de los valores basales en el número y la gravedad de moderada a severa de los sofocos. En los tres ensayos, la desvenlafaxina 100 mg demostró una eficacia en la reducción del número y la gravedad de los sofocos en las semanas 4 y 12. La eficacia fue vista dentro de la primera semana de terapia. Un resultado compuesto para sofocos de moderados a severos demostró una reducción significativa (hasta 70%) desde el inicio con la dosis de desvenlafaxina 100 mg.

En todos los tres estudios, desvenlafaxina 100 mg demostró una reducción significativa en el número de despertares debido a los sofocos.

Pediátrico

El programa de desarrollo pediátrico de PRISTIQ® investigó el tratamiento agudo de TDM en pacientes pediátricos (de 7 a 17 años de edad) y constó de 6 estudios: 2 estudios de Fase 2 (Estudio 3151A6-2000-US, de aquí en adelante denominado B2061012, y el Estudio de fase de extensión abierta (OLE) 3151A6-2001-US de 26 semanas, de aquí en adelante denominado B2061013) y 4 Estudios de 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 una única dosis de la desvenlafaxina es lineal y proporcional a la dosis, para un intervalo de dosis de 50 a 600 mg/día. El promedio de la vida media terminal, ($t_{1/2}$) es aproximadamente de 11 horas. Con una dosis de una vez al día, las concentraciones plasmáticas de estado estable se alcanzan aproximadamente de los 4 a 5 días. En estado estable, la acumulación de dosis múltiples de desvenlafaxina es lineal y predecible a partir del perfil farmacocinético de dosis única.

La farmacocinética de la desvenlafaxina se ha evaluado extensivamente en mujeres y hombres. Existen diferencias mínimas basadas en el género; los datos para todos los sujetos se presentan a continuación.

Absorción y distribución

El succinato de desvenlafaxina se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral absoluta del 80%. El tiempo promedio para concentraciones plasmáticas pico ($T_{\text{máx}}$) es aproximadamente 7,5 horas después de la administración oral. Un ABC y $C_{\text{máx}}$ de 6.747 ng · h/mL y 376 ng/mL, respectivamente, fueron observadas después de múltiples dosis de 100 mg.

Efectos de los alimentos

Un estudio sobre los efectos de los alimentos que incluía la administración de desvenlafaxina a sujetos sanos en condiciones de ayuno y con alimento (comida alta en grasa) indicó que la $C_{\text{máx}}$ se aumentó en aproximadamente 16% en la condición de alimento, mientras que las ABC permanecían similares. Esta diferencia no es clínicamente significativa; por ello, la desvenlafaxina se puede tomar sin o con alimentos.

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

Metabolismo y eliminación

Aproximadamente 45% de la desvenlafaxina se excreta sin cambio en la orina. La desvenlafaxina principalmente se metaboliza por conjugación (mediada por isoformas de UGT, que incluyen UGT1A1, UGT1A3, UGT2B4, UGT2B15 y UGT2B17) y en menor grado a través del metabolismo de oxidación. Aproximadamente 19% de la dosis administrada se excreta como el metabolito glucurónido y <5% como el metabolito de oxidación (N,O-didesmetilvenlafaxina) en la orina. CYP3A4 es la isoenzima predominante del citocromo P450 mediadora del metabolismo de oxidación (N-demetilación) de la desvenlafaxina.

Pacientes de edad avanzada

En un estudio con sujetos sanos en el que se administraron dosis de hasta 300 mg, existió una disminución en la depuración de la desvenlafaxina dependiente de la edad, que resultó en un aumento del 32% en $C_{\text{máx}}$ y un aumento del 55% en los valores de la ABC en sujetos mayores de 75 años, en comparación con los sujetos de 18 a 45 años. No se requieren ajustes de la dosis solamente con base en la edad; sin embargo, cuando se está determinando la dosis se debe considerar la posible reducción en la depuración renal de la desvenlafaxina (ver sección 4.2).

Pacientes con deterioro renal

La farmacocinética del succinato de desvenlafaxina 100 mg se estudió en sujetos con deterioro renal leve ($n = 9$), moderado ($n = 8$), severo ($n = 7$) y con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) que requerían diálisis ($n = 9$) y en sujetos de control sanos de igual edad ($n = 8$). La eliminación estuvo significativamente correlacionada con la depuración de creatinina. La depuración corporal total se redujo en 29% en los sujetos con deterioro renal leve, 39% en sujetos con deterioro renal moderado, 51% en sujetos con deterioro renal severo y 58% en los sujetos con ERET comparado con los sujetos sanos. Esta reducción en la depuración resultó en aumentos del 42% de las ABC en los sujetos con deterioro renal leve (CrCl a las 24 horas = 50-80 mL/min), 56% en sujetos con deterioro renal moderado (CrCl a las 24 horas = 30-50 mL/min), 108% en sujetos con deterioro renal severo ($\text{CrCl} < 30$ mL/min a las 24 horas) y 116% en sujetos con ERET.

El promedio de la vida media terminal ($t_{1/2}$) se prolongó de 11,1 horas en los sujetos sanos a 13,5, 15,5, 17,6, y 22,8 horas en los sujetos con deterioro renal leve, moderado, severo y ERET, respectivamente.

Menos del 5% del medicamento en el cuerpo fue depurado durante un procedimiento de hemodiálisis de 4 horas. Por lo tanto, no se deben suministrar dosis complementarias a los pacientes después de la diálisis. El ajuste de la dosis se recomienda en pacientes con deterioro significativo de la función renal (ver sección 4.2).

Pacientes con deterioro hepático

La farmacocinética del succinato de desvenlafaxina 100 mg se estudió en sujetos con deterioro hepático leve (Child-Pugh A, $n = 8$), moderado (Child-Pugh B, $n = 8$) y severo (Child-Pugh C, $n = 8$) y en sujetos sanos ($n = 12$).

El ABC promedio se aumentó aproximadamente en 31% y 35% en pacientes con deterioro hepático moderado y severo, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Los valores del ABC promedio fueron comparables en sujetos con deterioro hepático leve y en los sujetos sanos (diferencia $< 5\%$).

La depuración sistémica (CL/F) se disminuyó en aproximadamente 20% y 36% en pacientes con deterioro hepático moderado y severo, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Los valores CL/F fueron comparables en los sujetos con deterioro hepático leve y los sujetos sanos (diferencia $< 5\%$).

El promedio de la vida media terminal ($t_{1/2}$) cambió aproximadamente 10 horas en los sujetos sanos y con deterioro hepático leve, 13 horas en los sujetos con deterioro hepático moderado y 14 horas en los pacientes con deterioro hepático severo (ver sección 4.2).

Estudio exhaustivo de QTc

En un estudio exhaustivo de QTc con criterios determinados de forma prospectiva en mujeres sanas, la desvenlafaxina no produjo prolongación de QT. Adicionalmente, no se observó efecto sobre el intervalo QRS.

5.3 Información de seguridad preclínica

Carcinogenicidad

El succinato de desvenlafaxina administrado mediante sonda oral a ratones y ratas por 2 años no aumentó la incidencia de tumores en ninguna de las pruebas.

Trastorno depresivo mayor

Los ratones recibieron desvenlafaxina a dosis de hasta 500/300 mg/kg/día (la dosis se disminuyó después de 45 semanas de dosificación). La dosis de 300 mg/kg/día es 90 veces la dosis máxima recomendada para

humanos (DMRH) de 200 mg/día, sobre la base de una dosis en mg/kg, y 7 veces la DMRH, sobre la base de una dosis en mg/m².

Las ratas recibieron desvenlafaxina a dosis de hasta 300 mg/kg/día (machos) o 500 mg/kg/día (hembras). La dosis más alta fue 90 veces (machos) o 150 veces (hembras), sobre la base de una dosis en mg/kg, la DMRH de 200 mg/día, sobre la base de una dosis en mg/kg, y 15 veces (machos) o 24 veces (hembras) la DMRH de 200 mg/día, sobre la base de una dosis en mg/m².

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

Los ratones recibieron desvenlafaxina a dosis de hasta 500/300 mg/kg/día (la dosis se disminuyó después de 45 semanas de dosificación). La dosis de 300 mg/kg/día fue de 180 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 100 mg/día, sobre la base de una dosis en mg/kg, y 15 veces la DMRH, sobre la base de una dosis de mg/m².

Las ratas recibieron desvenlafaxina a dosis de hasta 300 mg/kg/día (machos) o 500 mg/kg/día (hembras). La dosis más alta fue 180 veces (machos) o 300 veces (hembras), la DMRH de 100 mg/día, sobre la base de una dosis en mg/kg, y 29 veces (machos) o 48 veces (hembras) la DMRH de 100 mg/día, sobre la base de una dosis en mg/m².

Mutagenicidad

La desvenlafaxina no fue mutagénica en el ensayo *in vitro* de mutación bacteriana (prueba de Ames) y no fue clastogénica en un ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en células de Ovario de Hamster Chino cultivadas, un ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón, o un ensayo *in vivo* de aberración cromosómica en ratas. Adicionalmente, la desvenlafaxina no fue genotóxica en el ensayo *in vitro* de mutación directa de células de mamífero de Ovario de Hamster Chino y fue negativo en el ensayo *in vitro* de transformación celular de células BALB/c-3T3 de embriones de ratón.

Deterioro de la fertilidad

En un ensayo preclínico en el que tanto ratas macho como hembra recibieron succinato de desvenlafaxina se observó reducción de la fertilidad.

Trastorno depresivo mayor

Este efecto se observó a dosis orales de aproximadamente 30 veces, sobre la base de una dosis en mg/kg, y 5 veces la dosis máxima recomendada para humanos (DMRH) de 200 mg/día sobre la base de una dosis en mg/m². No existió efecto sobre la fertilidad a dosis orales de aproximadamente 9 veces la DMRH sobre la base de una dosis en mg/kg, y 1,5 veces la DMRH sobre la base de una dosis en mg/m². Se desconoce la relevancia de este hallazgo para los humanos.

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

Este efecto se observó a dosis orales de aproximadamente 60 veces, sobre la base de una dosis en mg/kg, y 10 veces la dosis máxima para humanos (DMRH) de 100 mg/día sobre la base de una dosis en mg/m². No existió efecto sobre la fertilidad a dosis orales de aproximadamente 18 veces la DMRH sobre la base de una dosis en mg/kg, y 3 veces la DMRH sobre la base de una dosis en mg/m². Se desconoce la relevancia de este hallazgo para los humanos.

Teratogenicidad

Trastorno depresivo mayor

Cuando se administró oralmente la desvenlafaxina a ratas y conejas preñadas durante el periodo de organogénesis, no existió evidencia de teratogenicidad en las ratas a ninguna de las dosis probadas, de hasta 30 veces (sobre la base de una dosis en mg/kg) y hasta 5 veces (sobre la base de una dosis en mg/m²) la dosis máxima recomendada para humanos (DMRH) de 200 mg/día. En los conejos, no existió evidencia de teratogenicidad a dosis de hasta 23 veces (sobre la base de una dosis en mg/kg) la DMRH de 200 mg/día, o 7 veces la DMRH (sobre la base de una dosis en mg/m²). Sin embargo, los pesos de los fetos disminuyeron en las ratas con una dosis sin efectos de 30 veces la DMRH (sobre la base de una dosis en mg/kg) 5 veces la DMRH (sobre la base de una dosis en mg/m²).

Cuando el succinato de desvenlafaxina se administró oralmente a ratas preñadas durante la gestación y la lactancia, existió una disminución en los pesos de las crías y un aumento en las muertes de las crías durante los primeros cuatro días de lactancia. Se desconoce la causa de estas muertes. La dosis sin efectos para la mortalidad de las crías de las ratas fue 30 veces (sobre la base de una dosis en mg/kg) y 5 veces (sobre la base de una dosis en mg/m²) la DMRH de 200 mg/día. El crecimiento posterior al destete y el desempeño reproductivo de la progenie no se afectaron por el tratamiento a la madre con desvenlafaxina a una dosis de 90 veces la DMRH (sobre la base de una dosis en mg/kg) y 15 veces la DMRH (sobre la base de una dosis en mg/m²).

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

Cuando se administró oralmente la desvenlafaxina a ratas y conejas preñadas durante el periodo de organogénesis, no existió evidencia de teratogenicidad en las ratas a ninguna de las dosis probadas, de hasta 60 veces (sobre a base de una dosis en mg/kg) y hasta 10 veces (sobre la base de una dosis en mg/m²) la dosis máxima recomendada para humanos (DMRH) de 100 mg/día. En los conejos, no existió evidencia de teratogenicidad a dosis de hasta 45 veces (sobre la base de una dosis en mg/kg) la DMRH de 100 mg/día, o 15 veces la DMRH (sobre la base de una dosis en mg/m²). Sin embargo, los pesos de los fetos disminuyeron en las ratas con una dosis sin efectos de 60 veces la DMRH (sobre la base de una dosis en mg/kg), 10 veces la DMRH (sobre la base de una dosis en mg/m²).

Cuando el succinato de desvenlafaxina se administró oralmente a ratas preñadas durante la gestación y la lactancia, existió una disminución en los pesos de las crías y un aumento en las muertes de las crías durante los primeros cuatro días de lactancia. Se desconoce la causa de estas muertes. La dosis sin efectos para la mortalidad de las crías de las ratas fue 60 veces (sobre la base de una dosis en mg/kg) y 10 veces (sobre la base de una dosis en mg/m²) la DMRH de 100 mg/día. El crecimiento posterior al destete y el desempeño reproductivo de la progenie no se afectaron por el tratamiento a la madre con desvenlafaxina a una dosis de 180 veces la DMRH (sobre la base de una dosis en mg/kg) y 29 veces la DMRH (sobre la base de una dosis en mg/m²).

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

PRISTIQ® 50 mg: hipromelosa, celulosa microcristalina, talco, estearato de magnesio y Opadry II (Rosado), el cual contiene alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol, talco, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.

PRISTIQ® 100 mg: hipromelosa, celulosa microcristalina, talco, estearato de magnesio y Opadry II (Rosado), el cual contiene alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol, talco, óxido de hierro rojo y amarillo anaranjado mate FD y C #6.

6.2 Incompatibilidades

Nota: Interacciones farmacocinéticas/farmacodinámicas se deben indicar en la sección 4.5.

6.3 Período de validez

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Debe almacenarse a una temperatura no mayor a 30°C.

“Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños”

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Presentación Comercial:

Caja x 4 blísteres x 7 tabletas de liberación prolongada c/u + inserto

Caja x 2 blísteres x 14 tabletas de liberación prolongada c/u + inserto

Caja x 1 blíster x 7 tabletas de liberación prolongada c/u + inserto (muestra médica)

6.6 Precauciones especiales de desecho y otra manipulación

Tableta residual de matriz inerte

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

Fabricado por: Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Newbridge, Irlanda.

Importado y distribuido por: Pfizer Cía., Ltda., Quito – Ecuador.

LLD_Ecu_CDSv25.0_18Jul2023_v1