PRISTIQ®
(Desvenlafaxina)
Tableta Recubierta de Liberación Prolongada
Tableta de Liberación Prolongada

ADVERTENCIA: COMPORTAMIENTOS Y PENSAMIENTOS SUICIDAS

Los antidepresivos aumentan el riesgo de comportamientos y pensamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes en estudios a corto plazo. Estos estudios no demostraron un aumento en el riesgo de comportamientos y pensamientos suicidas con el uso de antidepresivos en pacientes mayores de 24 años; hubo una reducción en el riesgo con el uso de antidepresivos en pacientes de 65 años y más [*ver Advertencias y Precauciones (8.1)*].

Vigile de cerca a los pacientes de todas las edades que comiencen un tratamiento con antidepresivos en busca de signos de empeoramiento y para monitorear, a su vez, la aparición de comportamientos y pensamientos suicidas. Informe a las familias y a los cuidadores acerca de la necesidad de observarlos detenidamente y de comunicarse con el prescriptor [*ver Advertencias y Precauciones (8.1)*].

PRISTIQ no está aprobada para administrarse en pacientes pediátricos [*ver Uso en Poblaciones Específicas (11.3)*].

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

PRISTIQ® 50 mg Tableta Recubierta de Liberación Prolongada.
PRISTIQ® 100 mg Tableta de Liberación Prolongada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta de liberación prolongada de PRISTIQ 50 mg y cada tableta de liberación prolongada de PRISTIQ 100 mg contiene:
Succinato de desvenlafaxina equivalente a 50 mg y 100 mg de desvenlafaxina, respectivamente.

Excipiente(s)
Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 16.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral.

4. FORMA FARMACÉUTICA

PRISTIQ® 50 mg: Tableta Recubierta de Liberación Prolongada.
PRISTIQ® 100 mg: Tableta de Liberación Prolongada.

5. INDICACIONES Y USO

PRISTIQ está indicado para el tratamiento de adultos con trastorno depresivo mayor (TDM).

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Instrucción general de uso

La dosis recomendada para PRISTIQ es 50 mg una vez al día, con o sin alimentos. La dosis de 50 mg es tanto para la dosis de inicio como para la dosis terapéutica. PRISTIQ debe tomarse aproximadamente a la misma hora todos los días. Las tabletas deben tomarse enteras con líquidos y no divididas, trituradas, masticadas o disueltas.

En estudios clínicos, se estudiaron las dosis de 10 mg a 400 mg por día. En estudios clínicos, las dosis de 50 mg a 400 mg por día demostraron ser efectivas, aunque no se demostró un beneficio adicional a dosis superiores a 50 mg por día y las reacciones adversas y descontinuaciones fueron más frecuentes a dosis más altas.

Cuando se descontinúa la terapia, se recomienda la reducción de dosis gradual siempre que sea posible para minimizar los síntomas de descontinuación [*ver Dosis y Administración (6.5) y Advertencias y Precauciones (8.7)*]

6.2 Recomendaciones de Dosis para Pacientes con Deterioro de la función Renal

La dosis máxima recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina [Cl_{Cr}] a las 24 h= 30 a 50 mL/min, Cockcroft-Gault [C-G]) es 50 mg al día. La dosis máxima recomendada en pacientes con insuficiencia renal severa (Cl_{Cr} de 15 a 29 mL/min, C-G) o nefropatía en etapa terminal (ESRD, Cl_{Cr} <15 mL/Min, C-G) es 50 mg interdiario. No se deben administrar dosis suplementarias a pacientes después de la diálisis [*ver Uso en poblaciones Específicas (11.5) y Farmacología Clínica (14.3)*].

6.3 Recomendaciones de Dosis para Pacientes con Deterioro de la Función Hepática

La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Puntaje Child-Pugh de 7 a 15) es 50 mg por día. El aumento de dosis por encima de 100 mg por día no es recomendado [*ver Uso en Poblaciones Específicas (11.6) y Farmacología Clínica (14.3)*].

6.4 Mantenimiento/Continuación/Tratamiento ampliado

Es generalmente aceptado que los episodios agudos de trastorno depresivo mayor requieren de varios meses o más tiempo de terapia farmacológica sostenida. Se determinó la eficacia a largo plazo de PRISTIQ (50-400 mg) en dos ensayos de mantenimiento. Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad del tratamiento continuo.

6.5 Descontinuación de PRISTIQ

Es posible que se presenten reacciones adversas luego de suspender PRISTIQ [*ver Advertencias y Precauciones (8.7)*]. Reduzca gradualmente la dosis en lugar de suspender abruptamente PRISTIQ al descontinuar el tratamiento con PRISTIQ. En algunos pacientes, es posible que sea necesario descontinuar el tratamiento durante un periodo de varios meses.

6.6 Pacientes que Cambian de Otros Antidepresivos a PRISTIQ

Se han informado síntomas tras la descontinuación al cambiar a los pacientes de otros antidepresivos, incluyendo venlafaxina, a PRISTIQ. La reducción gradual del antidepresivo inicial puede ser necesaria para minimizar los síntomas de la descontinuación.

6.7 Pacientes que Cambian a o de un Inhibidor de la Monoamino Oxidasa (MAOI, por sus siglas en inglés) Previsto para Tratar Trastornos Psiquiátricos

Deben transcurrir al menos 14 días entre la descontinuación de un MAOI previsto para tratar trastornos psiquiátricos y el inicio de la terapia con PRISTIQ. Inversamente, se debe permitir al menos 7 días después de detener PRISTIQ antes de comenzar la administración de un MAOI previsto para tratar trastornos psiquiátricos [*ver Contraindicaciones (7)*].

6.8 Uso de PRISTIQ con otros IMAOs tales como Linezolid o Azul de metileno

No inicie el tratamiento con PRISTIQ en un paciente que está siendo tratado con linezolid o azul de metileno por vía intravenosa dado que existe un mayor riesgo de sufrir el síndrome de serotonina. En un paciente que requiere un tratamiento más urgente de una afección psiquiátrica, deben considerarse otras intervenciones, incluida la hospitalización [*ver Contraindicaciones (7)]*.

En algunos casos, un paciente que ya está recibiendo terapia con PRISTIQ puede requerir un tratamiento urgente con linezolid o azul de metileno por vía intravenosa. Si no hay disponibles alternativas aceptables al tratamiento con linezolid o azul de metileno por vía intravenosa y se considera que los beneficios potenciales del tratamiento con linezolid o azul de metileno por vía intravenosa son mayores que los riesgos del síndrome de serotonina en un paciente en particular, debe detenerse prontamente la terapia con PRISTIQ y pueden administrarse linezolid o azul de metileno por vía intravenosa. Debe monitorearse al paciente en busca de síntomas del síndrome de serotonina durante 7 días o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa, lo que ocurra primero. La terapia con PRISTIQ puede reanudarse 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa [*ver Advertencias y Precauciones (8.2)*].

El riesgo de administrar azul de metileno por vías no intravenosas (tales como tabletas por vía oral o mediante una inyección local) o en dosis intravenosas mucho más bajas que 1 mg/kg con PRISTIQ no es claro. No obstante, el médico deberá estar atento a la posibilidad de aparición de síntomas del síndrome de serotonina con tal uso [*ver Advertencias y Precauciones (8.2)*].

7. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a succinato de desvenlafaxina, a clorhidrato de venlafaxina o a cualquiera de los excipientes en la formulación de PRISTIQ. Se ha informado la presencia de angioedema en pacientes tratados con PRISTIQ [*ver Reacciones Adversas (9.1)*].

- El uso de MAOI destinados a tratar trastornos psiquiátricos con PRISTIQ o dentro de los 7 días de detener el tratamiento con PRISTIQ está contraindicado debido un mayor riesgo de sufrir el síndrome de serotonina. El uso de PRISTIQ dentro de los 14 días de suspender un MAOI previsto para tratar trastornos psiquiátricos también está contraindicado [*ver Dosis y Administración (6.7) y Advertencias y Precauciones (8.2)*].

- Comenzar la terapia con PRISTIQ en un paciente que está siendo tratado con MAOI tales como linezolid o azul de metileno por vía intravenosa también está contraindicado debido al mayor riesgo de sufrir el síndrome de serotonina [*ver Dosis y Administración (6.8) y Advertencias y Precauciones (8.2)*].

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Pensamientos y Conductas Suicidas en Pacientes Pediátricos y Adultos Jóvenes

Los pacientes con TDM, adultos y niños, pueden experimentar empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideas suicidas y comportamiento suicida (tendencia al suicidio) o cambios inusuales en el comportamiento, ya sea que tomen o no medicamentos antidepresivos y este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de depresión y otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos en sí son los más fuertes pronosticadores de suicidio. Ha habido, sin embargo, una preocupación de larga data, que los antidepresivos pueden desempeñar un papel en la inducción del empeoramiento de la depresión y la aparición de tendencias suicidas en ciertos pacientes durante las fases tempranas del tratamiento. Los análisis combinados de los estudios controlados con placebo de corto plazo de los fármacos antidepresivos (SSRI, por sus siglas en inglés y otros) mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida (tendencia al suicidio) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años de edad) con trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios de corto plazo no mostraron un incremento en el riesgo de

tendencia al suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años; hubo una reducción con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años y mayores.

Los análisis combinados de los estudios controlados con placebo en niños y adolescentes con TDM, trastorno obsesivo compulsivo (OCD) u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 estudios de corto plazo de 9 fármacos antidepresivos en más de 4.400 pacientes. Los análisis combinados de los estudios controlados con placebo en adultos con TDM u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 estudios de corto plazo (duración mediana de 2 meses) de 11 fármacos antidepresivos en más de 77,000 pacientes. Hubo una variación considerable en el riesgo de tendencia al suicidio entre los fármacos, pero una tendencia hacia un incremento en los pacientes más jóvenes para casi todos los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de tendencia al suicidio entre las diferentes indicaciones, con la incidencia más alta en TDM. Las diferencias de riesgo (fármaco frente al placebo) sin embargo, fueron relativamente estables dentro del estrato de la edad y entre las indicaciones. Estas diferencias de riesgo (diferencia fármaco-placebo en el número de casos de tendencia al suicidio por 1000 pacientes tratados) se brindan en la Tabla 1.

Tabla 1

Rango de edad	**Diferencia fármaco-placebo en el número de casos de suicidios por 1000 pacientes tratados**
	Aumentos en comparación con el placebo
<18	14 casos adicionales
18 a 24	5 casos adicionales
	Disminución en comparación con el placebo
25 a 64	1 caso menos
≥65	6 casos menos

No se produjeron suicidios en ningún estudio de niños. Se produjeron suicidios en estudios de adultos, pero la cantidad no fue suficiente para lograr ninguna conclusión sobre el efecto farmacológico en el suicidio.

Se desconoce si el riesgo de tendencia al suicidio se extiende por el uso a largo plazo, es decir, después de varios meses. Sin embargo, existe evidencia sustancial a partir de los estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con depresión que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de depresión.

Todos los pacientes tratados con antidepresivos para cualquier indicación deben ser monitoreados apropiadamente y observados estrechamente respecto al empeoramiento clínico, tendencia al suicidio y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los pocos meses iniciales de un ciclo de terapia farmacológica o en los momentos de cambios de dosis, ya sea aumentos o disminuciones.

Se han informado los siguientes síntomas, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotriz), hipomanía y manía en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor, así como para otras indicaciones, psiquiátricas y no psiquiátricas. Aunque no se ha establecido una relación de causa entre la aparición de dichos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o aparición de impulsos suicidas, existe una preocupación de que dichos síntomas puedan ser precursores del surgimiento de tendencias suicidas.

Se debe considerar cambiar el régimen terapéutico, incluyendo posiblemente descontinuar la medicación, en pacientes cuya depresión empeora de forma persistente, o que están experimentando tendencias suicidas emergentes o síntomas que podrían ser precursores de empeoramiento de la depresión o tendencia al suicidio, especialmente si estos síntomas son severos, de inicio abrupto o no fueron parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Si se ha tomado la decisión de descontinuar el tratamiento, la medicación debe ser reducida gradualmente, lo más rápido que sea posible, pero con el conocimiento de que la descontinuación abrupta puede estar asociada con ciertos síntomas [*ver Dosis y Administración (6.4) y Advertencias y Precauciones (8.7)*].

Las familias y personas encargadas del cuidado de los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, psiquiátricas y no psiquiátricas, deben ser alertadas sobre la necesidad de monitorear a los pacientes respecto al surgimiento de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento y otros síntomas descritos anteriormente, así como la aparición de tendencia al suicidio e informar acerca de dichos síntomas inmediatamente a los proveedores de atención de la salud. Dicho monitoreo debe incluir la observación diaria por las familias y los encargados de su cuidado.

Las prescripciones para PRISTIQ deben escribirse por la cantidad más pequeña de tabletas consistente con un bueno manejo de los pacientes, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Selección de Pacientes para Trastorno Bipolar
Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. Generalmente se cree (aunque no se ha establecido en estudios controlados) que tratar dicho episodio con un antidepresivo solo puede aumentar la posibilidad de precipitar un episodio mixto/maniaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa una conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser seleccionados adecuadamente para determinar si están en riesgo de trastorno bipolar, dicha selección debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo historia familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Se debe indicar que PRISTIQ no está aprobado para el uso en el tratamiento de la depresión bipolar.

8.2 Síndrome de serotonina

Los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI, por sus siglas en inglés) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), incluido PRISTIQ, pueden precipitar el síndrome de la serotonina, una afección potencialmente mortal. El riesgo es mayor con el uso concomitante de otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona, anfetaminas e hierba de San Juan) y con fármacos con un metabolismo alterado de serotonina, es decir, MAOI [*ver Contraindicaciones (7), Interacciones Farmacológicas (10.1)*]. El síndrome de la serotonina también puede presentarse cuando estos medicamentos se administran solos.

Los signos y síntomas del síndrome de serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, mareo, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), síntomas neuromusculares (por ejemplo, temblor, rigidez, mioclonía, hiperreflexia, falta de coordinación), ataques convulsivos y síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

El uso concomitante de PRISTIQ con MAOI está contraindicado. Además, no se debe iniciar un tratamiento con PRISTIQ en un paciente que está siendo tratado con MAOI tales como linezolid o azul de metileno por vía intravenosa. Ninguna notificación involucró la administración de azul de metileno por otras vías (tales como tabletas orales o inyección local en tejidos). Si resulta necesario iniciar el tratamiento con un MAOI tal como linezolid o azul de metileno por vía intravenosa en un paciente que toma PRISTIQ, se debe suspender el tratamiento con PRISTIQ, antes de iniciar el tratamiento con el MAOI [*ver Contraindicaciones (7), Interacciones Farmacológicas (10.1)*].

Se debe monitorear a todos los pacientes en tratamiento con PRISTIQ para detectar la aparición del síndrome de la serotonina. Suspenda de inmediato el tratamiento con PRISTIQ y cualquier agente serotoninérgico concomitante si se presentan los síntomas mencionados anteriormente e inicie un tratamiento sintomático de respaldo. Si se justifica clínicamente la administración de PRISTIQ con otros medicamentos serotoninérgicos, se debe informar a los pacientes sobre el aumento del riesgo de síndrome de la serotonina y monitorear los síntomas.

8.3 Presión Arterial Elevada

Los pacientes que reciben PRISTIQ deben tener un monitoreo regular de la presión arterial ya que se observaron incrementos en la presión arterial en los estudios clínicos [*ver Reacciones Adversas (9.1)*]. La hipertensión preexistente debe controlarse antes de iniciar el tratamiento con PRISTIQ. Se debe tener cuidado en tratar a los pacientes con hipertensión preexistente, cardiovascular, o condición cerebrovascular que podría estar comprometida por incrementos en la presión arterial. Casos de presión arterial elevada que requieren de tratamiento inmediato se han informado con PRISTIQ.

Los incrementos sostenidos de presión arterial podrían tener consecuencias adversas. Para los pacientes que experimentan un incremento sostenido en la presión arterial mientras reciben PRISTIQ, se debe considerar la reducción o descontinuación de la dosis [ver *Reacciones adversas (9.1)*].

8.4 Mayor Riesgo de Sangrado

Los medicamentos que interfieren en la inhibición de la recaptación de serotonina, incluyendo PRISTIQ, pueden aumentar el riesgo de eventos de sangrado. El uso concomitante de aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, warfarina y otros anticoagulantes puede incrementar este riesgo. Los informes de casos y estudios epidemiológicos (diseño de cohorte y control de caso) han demostrado una asociación entre el uso de fármacos que interfieren con la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. Los eventos de sangrado relacionados a SSRI y SNRI han oscilado de equimosis, hematoma, epistaxis y petequia hasta hemorragias que amenazan la vida. Informe a los pacientes sobre el riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de PRISTIQ y agentes antiplaquetarios o anticoagulantes. En el caso de los pacientes en tratamiento con warfarina, monitoree cuidadosamente los índices de coagulación cuando se inicie, titule o suspenda el tratamiento con PRISTIQ.

8.5 Glaucoma de Ángulo Cerrado

La dilatación de la pupila que ocurre durante el uso de muchos fármacos antidepresivos, entre ellos PRISTIQ, pueden desencadenar un ataque de ángulo cerrado en pacientes con ángulos estrechos anatómicos que no tienen iridectomía evidente. Evite administrar antidepresivos, incluido PRISTIQ, a pacientes con ángulos anatómicamente estrechos no tratados.

8.6 Activación de la Manía e Hipomanía

Durante todos los estudios de fase 2 y fase 3 de TDM, se informó manía para aproximadamente 0,02% de los pacientes tratados con PRISTIQ. La activación de la manía/hipomanía ha sido informada en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor que fueron tratados con otros antidepresivos comercializados. Así como todos los antidepresivos, PRISTIQ debe utilizarse con precaución en los pacientes con antecedentes o historia familiar de manía o hipomanía.

8.7 Síndrome de descontinuación

Entre las reacciones adversas después de la suspensión de los antidepresivos serotoninérgicos, en especial después de su suspensión abrupta, están: náuseas, sudoración, estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, perturbaciones sensoriales (por ejemplo, parestesia, como sensación de descargas eléctricas), temblores, ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones [ver *Reacciones Adversas (9.1)*].

Ha habido informes posteriores a la comercialización de síntomas graves a la descontinuación del tratamiento con PRISTIQ, que pueden ser prolongados y graves. Se han observado suicidios consumados, pensamientos suicidas y agresión severa (incluyendo hostilidad, rabia e ideación homicida) en pacientes durante la reducción de la dosis de PRISTIQ, incluso durante la descontinuación. Otros informes posteriores a la comercialización describen cambios visuales (como visión borrosa o dificultad para enfocar) y aumento de la presión arterial después de suspender o reducir la dosis de PRISTIQ.

Se debe controlar a los pacientes cuando descontinúan el tratamiento con PRISTIQ. Se recomienda una reducción gradual de la dosis, en lugar de una descontinuación abrupta. Si se presentan síntomas

intolerables después de una disminución de la dosis o al suspender el tratamiento, se puede considerar la reanudación de la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el proveedor de atención médica puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual. En algunos pacientes, es posible que sea necesario descontinuar el tratamiento durante un período de varios meses *[ver Dosis y Administración (6.5)]*.

8.8 Convulsión

Se han informado casos de convulsión en los estudios clínicos previos a la comercialización con PRISTIQ. PRISTIQ no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno de convulsión. Los pacientes con una historia de convulsiones fueron excluidos de los estudios clínicos previos a la comercialización. PRISTIQ debe prescribirse con precaución en pacientes con trastorno convulsivo.

8.9 Hiponatremia

Se puede producir hiponatremia como resultado del tratamiento con SSRI y SNRI, incluyendo PRISTIQ. En muchos casos, esta hiponatremia parece ser el resultado del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Se han informado casos con sodio sérico menor a 110 mmol/L. Los pacientes adultos mayores pueden tener un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con SSRI y SNRI. Asimismo, los pacientes que toman diuréticos o que de otro modo tienen un volumen reducido pueden estar en mayor riesgo [*ver Uso en poblaciones específicas (11.4) y Farmacología Clínica (14.3)*]. La descontinuación de PRISTIQ debe considerarse en pacientes con hiponatremia sintomática y se debe iniciar la intervención médica apropiada.

Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen cefalea, dificultad para concentrarse, problemas de memoria, confusión, debilidad e inestabilidad, que puede conducir a caídas. Los signos y síntomas asociados con casos más severos y/o agudos han incluido alucinación, síncope, convulsión, coma, paro respiratorio y muerte.

8.10 Enfermedad Pulmonar Intersticial y Neumonía Eosinofílica

Enfermedad pulmonar intersticial y neumonía eosinofílica asociada con la terapia de venlafaxina (el fármaco original de PRISTIQ) se ha informado raramente. La posibilidad de estos eventos adversos debe considerarse en los pacientes tratados con PRISTIQ que presentan disnea progresiva, tos o malestar en el pecho. Dichos pacientes deben ser sometidos a una evaluación médica inmediata y se debe considerar la descontinuación de PRISTIQ.

8.11 Disfunción sexual

El uso de SNRI, incluido PRISTIQ, puede causar síntomas de disfunción sexual *[ver Reacciones adversas (9.1)]*. En pacientes masculinos, el uso de SNRI puede provocar retraso o insuficiencia eyaculatoria, disminución de la libido y disfunción eréctil. En las pacientes femeninas, el uso de SNRI puede provocar una disminución de la libido y un orgasmo retrasado o ausente.

Es importante que los prescriptores pregunten acerca de la función sexual antes de iniciar PRISTIQ y que pregunten específicamente sobre los cambios en la función sexual durante el tratamiento, porque es posible que la función sexual no se informe de manera espontánea. Al evaluar los cambios en la función sexual, es importante obtener un historial detallado (incluido el momento de aparición de los síntomas) porque los síntomas sexuales pueden tener otras causas, incluido el trastorno psiquiátrico subyacente. Discuta las posibles estrategias de manejo para ayudar a los pacientes a tomar decisiones informadas sobre el tratamiento.

9. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten en mayor detalle en otras secciones del inserto:

- Hipersensibilidad [*ver Contraindicaciones (7)*].

- Pensamientos y Conductas suicidas en Pacientes Pediátricos y Adultos Jóvenes [*ver Advertencias y Precauciones (8.1)*].
- Síndrome de serotonina [*ver Advertencias y Precauciones (8.2)*].
- Presión arterial elevada [*ver Advertencias y Precauciones (8.3)*].
- Mayor riesgo de sangrado [*ver Advertencias y Precauciones (8.4)*].
- Glaucoma de Ángulo Cerrado [*ver Advertencias y Precauciones (8.5)*].
- Activación de la Manía e Hipomanía [*ver Advertencias y Precauciones (8.6)*].
- Síndrome de Descontinuación [*ver Advertencias y Precauciones (8.7)*].
- Convulsión [*ver Advertencias y Precauciones (8.8)*].
- Hiponatremia [*ver Advertencias y Precauciones (8.9)*].
- Enfermedad Pulmonar Intersticial y Neumonía Eosinofílica [*ver Advertencias y precauciones (8.10)*].
- Disfunción sexual [*ver Advertencias y Precauciones (8.11)*].

9.1 Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy diferentes, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse de forma directa con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Exposición del paciente
PRISTIQ se evaluó respecto a seguridad en 8.394 pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor que participaron en estudios previos a la comercialización de dosis múltiple, representando 2.784 años-paciente de exposición. De los 8.394 pacientes totales expuestos a por lo menos una dosis de PRISTIQ; 2.116 fueron expuestos a PRISTIQ por 6 meses, representando 1.658 años-paciente de exposición y 421 fueron expuestos por un año, representando 416 años-paciente de exposición.

Reacciones adversas informadas como motivos de descontinuación del tratamiento
En el conjunto de estudios de 8 semanas controlados con placebo, previos a la comercialización, en pacientes con TDM, 1.834 pacientes recibieron PRISTIQ (50 a 400 mg). De los 1.834 pacientes, el 12% descontinuó el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con el 3% de los 1.116 pacientes tratados con placebo. A la dosis recomendada de 50 mg, la tasa de descontinuación debido a una reacción adversa de PRISTIQ (4,1%) fue similar a la tasa de descontinuación del placebo (3,8%). Para la dosis de 100 mg de PRISTIQ, la tasa de descontinuación debido a una reacción adversa fue de 8,7%.

Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la descontinuación en al menos un 2% y a una tasa superior a la del placebo en los pacientes tratados con PRISTIQ en los estudios a corto plazo, de un máximo de 8 semanas, fueron: náuseas (4%); mareos, dolor de cabeza y vómitos (2% cada uno). En un estudio a largo plazo, de un máximo de 9 meses, la reacción adversa más frecuente fue el vómito (2%).

Reacciones adversas comunes en los Estudios de TDM Controlados con Placebo
Las reacciones adversas más frecuentes que se observaron en los pacientes con TDM tratados con PRISTIQ en el conjunto de estudios de 8 semanas, con dosis fija y controlados con placebo, previos a la comercialización, (incidencia ≥5% y al menos dos veces la tasa del placebo en los grupos de dosis de 50 o 100 mg) fueron: náuseas, mareos, insomnio, hiperhidrosis, estreñimiento, somnolencia, disminución del apetito, ansiedad y trastornos específicos de la función sexual masculina.

La Tabla 2 muestra la incidencia de reacciones adversas comunes que se produjeron en ≥2% de pacientes TDM tratados con PRISTIQ y dos veces la tasa del placebo a cualquier dosis en el conjunto de estudios de 8 semanas, con dosis fijas y controladas con placebo, previos a la comercialización.

Tabla 2: Reacciones adversas comunes (≥2% en cualquier grupo de dosis fija y dos veces la tasa del placebo) en el conjunto de estudios previos a la comercialización controlados con placebo de 8 semanas de TDM

	Porcentaje de pacientes que informan una reacción

Tabla 2: Reacciones adversas comunes (≥2% en cualquier grupo de dosis fija y dos veces la tasa del placebo) en el conjunto de estudios previos a la comercialización controlados con placebo de 8 semanas de TDM

Clasificación de Sistema de Órganos Término preferido	PRISTIQ Placebo (n=636)	 50 mg (n=317)	 100 mg (n=424)	 200 mg (n=307)	 400 mg (n=317)
Trastornos cardiacos					
Presión arterial incrementada	1	1	1	2	2
Trastornos gastrointestinales					
Náusea	10	22	26	36	41
Boca seca	9	11	17	21	25
Estreñimiento	4	9	9	10	14
Vómitos	3	3	4	6	9
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración					
Fatiga	4	7	7	10	11
Escalofríos	1	1	<1	3	4
Sensación de nerviosismo	1	1	2	3	3
Trastornos del metabolismo y la nutrición					
Disminución del apetito	2	5	8	10	10
Trastornos del sistema nervioso					
Mareos	5	13	10	15	16
Somnolencia	4	4	9	12	12
Temblores	2	2	3	9	9
Alteración de la atención	<1	<1	1	2	1
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	6	9	12	14	15
Ansiedad	2	3	5	4	4
Nerviosismo	1	<1	1	2	2
Sueños anormales	1	2	3	2	4
Trastornos renales y urinarios					
Dificultad urinaria	0	<1	1	2	2
Trastornos respiratorios, torácico y del mediastino					
Bostezos	<1	1	1	4	3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Hiperhidrosis	4	10	11	18	21
Sentidos especiales					
Visión borrosa	1	3	4	4	4
Midriasis	<1	2	2	6	6
Vértigo	1	2	1	5	3
Tinnitus	1	2	1	1	2
Disgeusia	1	1	1	1	2
Trastornos vasculares					
Sofocos	<1	1	1	2	2

Reacciones Adversas de la Función Sexual

La tabla 3 muestra la incidencia de reacciones adversas de la función sexual que se produjeron en ≥2% de los pacientes con TDM tratados con PRISTIQ en cualquier grupo de dosis fija (conjunto de estudios clínicos de 8 semanas controlados con placebo, de dosis fija, previos a la comercialización) *[ver Advertencias y Precauciones (8.11)]*.

Tabla 3: Reacciones Adversas de la Función Sexual (≥2% en Hombres o Mujeres en cualquier grupo PRISTIQ) durante el período en terapia

		PRISTIQ			
	Placebo (n=239)	**50 mg** (n=108)	**100 mg** (n=157)	**200 mg** (n=131)	**400 mg** (n=154)
Sólo hombres					
Anorgasmia	0	0	3	5	8
Disminución de la libido	1	4	5	6	3
Orgasmo anormal	0	0	1	2	3
Retraso de la eyaculación	<1	1	5	7	6
Disfunción eréctil	1	3	6	8	11
Trastorno de eyaculación	0	0	1	2	5
Falla en la eyaculación	0	1	0	2	2
Disfunción sexual	0	1	0	0	2
		PRISTIQ			
	Placebo	**50 mg**	**100 mg**	**200 mg**	**400 mg**
Sólo mujeres	(n=397)	(n=209)	(n=267)	(n=176)	(n=163)
Anorgasmia	0	1	1	0	3

Otras reacciones adversas observadas en los estudios clínicos previos y posteriores a la comercialización
Otras reacciones adversas poco frecuentes, no descritas en el inserto, que se producen a una incidencia de <2% en los pacientes con TDM tratados con PRISTIQ fueron:

Trastornos cardíacos - Taquicardia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración - Astenia.
Investigaciones - Aumento de peso, prueba de función hepática anormal, aumento de la prolactina en sangre.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo - Rigidez musculoesquelética.
Trastornos del sistema nervioso - Síncope, convulsión, distonía.
Trastornos psiquiátricos - Despersonalización, bruxismo.
Trastornos renales y urinarios - Retención urinaria.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo - Sarpullido, alopecia, reacción de fotosensibilidad, angioedema.

En estudios clínicos, hubo informes poco comunes de reacciones adversas cardiacas isquémicas incluyendo isquemia del miocardio, infarto de miocardio y oclusión coronaria que requiere de revascularización; estos pacientes tuvieron factores de riesgo cardiaco subyacentes múltiples. Más pacientes experimentaron estos eventos durante el tratamiento con PRISTIQ en comparación con el placebo.

Cambios en el laboratorio, ECG y signos vitales observados en los estudios clínicos de TDM
Los siguientes cambios se observaron en estudios previos a la comercialización, de corto plazo, controlados con placebo de TDM con PRISTIQ.

Lípidos
Las elevaciones en el colesterol total, colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) y triglicéridos en suero, en ayunas se produjeron en los estudios controlados. Algunas de estas anormalidades se consideraron potencialmente significativas.

El porcentaje de pacientes que superaron el valor de umbral predeterminado se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Incidencia (%) de pacientes con anormalidades de lípidos de significancia clínica potencial*

		PRISTIQ			
	Placebo	**50 mg**	**100 mg**	**200 mg**	**400 mg**
Colesterol total	2	3	4	4	10
*(Aumento de ≥ 50 mg/dL y valor absoluto de ≥ 261 mg/dL)					
Colesterol LDL	0	1	0	1	2

*(Aumento de ≥ 50 mg/dL y valor absoluto de ≥ 190 mg/dl)					
Triglicéridos en ayunas *(En ayunas: ≥ 327 mg/dL)	3	2	1	4	6

Proteinuria
Se observó proteinuria, mayor que o igual a trazas, en los estudios controlados de dosis fija previos a la comercialización (ver la Tabla 5). Esta proteinuria no estuvo asociada con incrementos en BUN o creatinina y fue generalmente temporal.

Tabla 5: Incidencia (%) de pacientes con proteinuria en los estudios clínicos de dosis fija

		PRISTIQ			
	Placebo	**50 mg**	**100 mg**	**200 mg**	**400 mg**
Proteinuria	4	6	8	5	7

Cambios en los Signos Vitales
La Tabla 6 resume los cambios que se observaron en los estudios previos a la comercialización, de corto plazo, controlados con placebo con PRISTIQ en pacientes con TDM (dosis de 50 a 400 mg).

Tabla 6: Cambios medios en signos vitales al final en la terapia para todos los estudios de corto plazo, controlados, de dosis fija

		PRISTIQ			
	Placebo	**50 mg**	**100 mg**	**200 mg**	**400 mg**
Presión arterial					
Sistólica supina (mm Hg)	-1.4	1.2	2.0	2.5	2.1
Diastólica supina (mm Hg)	-0.6	0.7	0.8	1.8	2.3
Frecuencia de pulso					
Pulso en posición supina (lpm)	-0.3	1.3	1.3	0.9	4.1
Peso (kg)	0.0	-0.4	-0.6	-0.9	-1.1

El tratamiento con PRISTIQ en todas las dosis desde 50 mg por día hasta 400 mg por día en estudios controlados se asoció con hipertensión sostenida, definida como presión arterial diastólica supina (PADS) emergente del tratamiento con valores ≥90 mm Hg y ≥10 mm Hg por encima del valor basal durante 3 visitas consecutivas durante la terapia (ver la Tabla 7). Los análisis de los pacientes en los estudios previos a la comercialización controlados de PRISTIQ a corto plazo que cumplieron con los criterios de hipertensión sostenida revelaron un aumento consistente en la proporción de pacientes que desarrollaron hipertensión sostenida. Esto se observó en todas las dosis con una sugerencia de una tasa superior con la dosis de 400 mg por día.

Tabla 7: Proporción de Pacientes con Elevación Sostenida de la Presión Arterial Diastólica Supina

Grupo de tratamiento	**Proporción de Pacientes con Hipertensión sostenida**
Placebo	0.5%
PRISTIQ 50 mg por día	1.3%
PRISTIQ 100 mg por día	0.7%
PRISTIQ 200 mg por día	1.1%
PRISTIQ 400 mg por día	2.3%

Hipotensión Ortostática
En los estudios clínicos previos a la comercialización, controlados con placebo, de corto plazo con dosis de 50 a 400 mg, la hipotensión ortostática sistólica (disminución ≥30 mmHg de la posición supina a posición

de pie) se produjo más frecuentemente en pacientes ≥65 años de edad que recibían PRISTIQ (8%, 7/87) frente al placebo (2.5%, 1/40) en comparación con los pacientes <65 años de edad que recibían PRISTIQ (0.9%, 18/1937) frente al placebo (0.7%, 8/1218).

9.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se ha identificado la siguiente reacción adversa durante el uso posterior a la aprobación de PRISTIQ. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular confiablemente su frecuencia o establecer una relación de causa a la exposición del fármaco.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo - Síndrome de Stevens-Johnson.
Trastornos gastrointestinales – Pancreatitis aguda.
Sistema cardiovascular – Miocardiopatía de Takotsubo

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico farmacovigilancia@minsa.gob.pe a través del formato correspondiente.

10. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

10.1 Medicamentos con Interacciones con PRISTIQ de Importancia Clínica

Tabla 8. Interacción Farmacológicas Clínicamente importantes con PRISTIQ

Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAOI)	
Impacto Clínico	El uso concomitante de SSRI e SNRI, incluido PRISTIQ con IMAO, aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico.
Intervención	El uso concomitante de PRISTIQ está contraindicado: • Con un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos o dentro de los 7 días de suspender el tratamiento con PRISTIQ. • Dentro de los 14 días de suspender un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos. • En un paciente que está siendo tratado con linezolid o azul de metileno intravenoso. *[ver Dosis y Administración (6.7), Contraindicaciones (7) y Advertencias y Precauciones (8.2)]*.
Ejemplos	selegilina, tranilcipromina, isocarboxazida, fenelzina, linezolid, azul de metileno
Otros fármacos serotoninérgicos	
Impacto Clínico	El uso concomitante de PRISTIQ con otros medicamentos serotoninérgicos aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico.
Intervención	Controle los síntomas del síndrome de serotonina cuando PRISTIQ se usa concomitantemente con otros medicamentos que pueden afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos. Si se produce el síndrome de serotonina, considere la suspensión de PRISTIQ y/o los fármacos serotoninérgicos concomitantes *[ver Advertencias y Precauciones (8.2)]*.
Ejemplos	otros SNRI, SSRI, triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, anfetaminas, triptófano y hierba de San Juan

Fármacos que interfieren con la hemostasia	
Impacto Clínico	El uso concomitante de PRISTIQ con un fármaco antiplaquetario o anticoagulante puede potenciar el riesgo de sangrado. Esto puede deberse al efecto de PRISTIQ sobre la liberación de serotonina por las plaquetas.
Intervención	Monitoree de cerca el sangrado de los pacientes que reciben un antiagregante plaquetario o anticoagulante cuando PRISTIQ se inicia o suspende *[ver Advertencias y Precauciones (8.4)]*.
Ejemplos	AINEs, aspirina y warfarina
Medicamentos principalmente metabolizados por CYP2D6	
Impacto Clínico	El uso concomitante de PRISTIQ aumenta la $C_{máx}$ y el ABC de un fármaco metabolizado principalmente por CYP2D6, que puede aumentar el riesgo de toxicidad del fármaco sustrato CYP2D6 *[ver Farmacología Clínica (14.3)]*.
Intervención	Se debe tomar la dosis original cuando se coadministra con PRISTIQ 100 mg o menos. Reduzca la dosis de estos medicamentos hasta en la mitad si se coadministra con 400 mg de PRISTIQ.
Ejemplos	desipramina, atomoxetina, dextrometorfano, metoprolol, nebivolol, perfenazina, tolterodina

10.2 Fármacos que no tienen interacciones clínicamente importantes con PRISTIQ

En base a los estudios farmacocinéticos, no se requiere ajuste de dosis para los fármacos que se metabolizan principalmente por CYP3A4 (por ejemplo, midazolam) ni para los fármacos metabolizados por ambos CYP2D6 y CYP3A4 (por ejemplo, tamoxifeno, aripiprazol), cuando se administran concomitantemente con PRISTIQ [*ver Farmacología Clínica (14.3)*].

10.3 Alcohol

Un estudio clínico ha demostrado que PRISTIQ no aumenta el deterioro de las funciones mentales y motoras que provoca el etanol. Sin embargo, al igual que con todos los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, debe indicarse a los pacientes que deben evitar el consumo de alcohol mientras tomen PRISTIQ.

10.4 Interacciones entre el medicamento y pruebas de laboratorio

Se ha reportado falso-positivo en las pruebas de inmunoensayo en orina para la detección de fenciclidina (PCP) y las anfetaminas en pacientes que están tomando desvenlafaxina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Se pueden esperar resultados de pruebas falsos positivos durante varios días después de suspender el tratamiento con desvenlafaxina. Las pruebas de confirmación, como la cromatografía de gas/espectrometría de masas, distinguirán desvenlafaxina del PCP y las anfetaminas.

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Resumen de Riesgo

No existen estudios publicados de PRISTIQ en mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios epidemiológicos publicados sobre mujeres embarazadas expuestas a venlafaxina, el compuesto original, no han informado un vínculo claro con los resultados adversos del desarrollo (*ver Datos*). Existen riesgos asociados a la depresión no tratada en el embarazo y a la exposición a SNRI y SSRI, incluido PRISTIQ, durante el embarazo (ver *Consideraciones Clínicas*).

En los estudios sobre el desarrollo reproductivo en ratas y conejos tratados con succinato de desvenlafaxina, no hubo evidencia de teratogenicidad con una exposición plasmática (ABC) equivalente a

un máximo de 19 veces (ratas) y 0,5 veces (conejos) la exposición a una dosis humana adulta de 100 mg al día. Sin embargo, se observó fetotoxicidad y muertes de crías en las ratas a 4,5 veces la exposición al ABC observada con una dosis humana adulta de 100 mg por día.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes y aborto en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de anomalías congénitas, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas y aborto en embarazos reconocidos clínicamente es de entre 2% y 4% y entre 15% y 20%, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad
Un estudio longitudinal prospectivo de 201 mujeres con antecedentes de depresión mayor y un cuadro de eutimia al comienzo del embarazo demostró que las mujeres que descontinuaron la toma de antidepresivos durante el embarazo eran más propensas a tener una recaída de la depresión mayor que aquellas que continuaron tomando los antidepresivos.

Reacciones adversas en la madre
La exposición a los SNRI a mediados o al final del embarazo puede aumentar el riesgo de preeclampsia y la exposición a los SNRI cerca del parto puede aumentar el riesgo de hemorragia posparto.

Reacciones adversas fetales/neonatales
La exposición a los SNRI o SSRI al final del embarazo puede generar un riesgo mayor de complicaciones neonatales que requieren hospitalización prolongada, asistencia respiratoria y alimentación por sonda. Se debe monitorear a los recién nacidos que fueron expuestos a PRISTIQ en el tercer trimestre del embarazo para detectar la aparición del síndrome de descontinuación (*ver Datos*).

Datos

Datos en Seres Humanos
Los estudios epidemiológicos publicados de mujeres embarazadas expuestas al compuesto original venlafaxina no han informado un vínculo claro con las anomalías congénitas importantes o el aborto. Entre las limitantes metodológicas de estos estudios de observación están los posibles errores en la clasificación de la exposición y el resultado, la falta de controles adecuados, el ajuste de los factores de confusión y los estudios de confirmación; por lo tanto, no es posible establecer ni excluir mediante estos estudios ningún riesgo asociado al fármaco durante el embarazo.

Los estudios de cohortes retrospectivas basados en datos de reclamaciones han mostrado un vínculo entre la administración de venlafaxina y la preeclampsia, en comparación con las mujeres con depresión que no fueron tratadas con un antidepresivo durante el embarazo. Un estudio en el cual se evaluó la exposición a venlafaxina en el segundo trimestre o en la primera mitad del tercer trimestre y la preeclampsia mostró un riesgo mayor en comparación con las mujeres con depresión no expuestas [RR ajustado (aj.) 1,57, IC del 95% 1,29-1,91]. Se observó preeclampsia con dosis de venlafaxina iguales o mayores a 75 mg/día y con una duración del tratamiento mayor a 30 días. En otro estudio en el cual se evaluó la exposición a venlafaxina entre las 10 y 20 semanas de gestación y la preeclampsia, se observó un riesgo mayor con dosis iguales o mayores a 150 mg/día. Los datos disponibles se ven limitados por posibles errores de clasificación y la posible confusión debido a la gravedad de la depresión y otros factores de confusión.

Los estudios de cohortes retrospectivas basados en datos de reclamaciones han señalado un vínculo entre la administración de venlafaxina cerca del momento del parto o durante el parto y la hemorragia posparto. En un estudio, se observó un riesgo mayor de hemorragia posparto cuando la exposición a venlafaxina se produjo durante el parto, en comparación con las mujeres con depresión no expuestas [RR aj. 2,24 (IC del 95% 1,69-2,97)]. No hubo ningún aumento del riesgo en las mujeres expuestas a venlafaxina a comienzos del embarazo. Entre las limitaciones de este estudio están la posible confusión debido a la gravedad de la depresión y otros factores de confusión. En otro estudio, se observó un riesgo mayor de hemorragia

posparto cuando la exposición a un SNRI se produjo durante al menos 15 días en el último mes del embarazo o durante el parto, en comparación con las mujeres no expuestas (RR aj. 1,64-1,76). Los resultados de este estudio pueden presentar confusión debido a los efectos de la depresión.

Los neonatos expuestos a SNRI o SSRI, al final del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requieren de hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación por sonda. Dichas complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto. Los hallazgos clínicos informados han incluido alteración respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonía, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad y constante llanto. Estas características son consistentes con el efecto tóxico directo de SSRI y SNRI o posiblemente, un síndrome de descontinuación del fármaco. Se debe indicar que, en algunos casos, el cuadro clínico es consistente con el síndrome de serotonina [*ver Advertencias y Precauciones (8.2)*].

Datos en Animales
Al administrar succinato de desvenlafaxina de forma oral a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis a dosis máximas de 300 mg/kg/día y 75 mg/kg/día, respectivamente, no se observaron efectos teratogénicos. Estas dosis se asociaron a una exposición plasmática (ABC) equivalente a 19 veces (ratas) y 0,5 veces (conejos) la exposición al ABC en una dosis humana adulta de 100 mg al día. Sin embargo, el peso fetal disminuyó y la osificación del esqueleto presentó un retraso en las ratas en relación con la toxicidad materna en la dosis más alta, con una exposición al ABC en la dosis sin efecto equivalente a 4,5 veces la exposición al ABC en una dosis humana adulta de 100 mg al día.

Al administrar succinato de desvenlafaxina de forma oral a ratas preñadas durante toda la gestación y la lactancia, hubo una disminución en el peso de las ratas bebés y un aumento en la mortalidad de estas durante los primeros cuatro días de lactancia con la dosis más elevada de 300 mg/kg/día. Se desconoce la causa de estas muertes. La exposición al ABC en la dosis a la cual no se observaron muertes en las ratas bebés era de 4,5 veces la exposición al ABC en una dosis humana adulta de 100 mg al día. El crecimiento y desarrollo reproductivo de las crías después del destete no se vieron afectados por el tratamiento de la madre con succinato de desvenlafaxina en una exposición equivalente a 19 veces la exposición al ABC en una dosis humana adulta de 100 mg al día.

11.2 Lactancia

Resumen del Riesgo
Los datos limitados disponibles de la bibliografía publicada muestran niveles bajos de desvenlafaxina en la leche materna humana y no han mostrado reacciones adversas en los lactantes amamantados (*ver Datos*). No existen datos sobre los efectos de la desvenlafaxina en la producción de leche.

Se deben considerar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de PRISTIQ para la madre y cualquier posible efecto adverso causado por PRISTIQ o por la afección materna subyacente en el niño amamantado.

Datos
Se realizó un estudio sobre la lactancia en 10 mujeres en etapa de lactancia (en una media de 4,3 meses posparto) que estaban en tratamiento con una dosis diaria de entre 50 y 150 mg de desvenlafaxina para la depresión posparto. El muestreo se realizó en estado estable (hasta 8 muestras) durante un período de dosificación de 24 horas e incluyó la leche materna al principio y al final de la alimentación. La dosis relativa media del lactante se calculó en un 6,8% (rango entre 5,5% y 8,1%). No se observó ninguna reacción adversa en los lactantes.

11.3 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de PRISTIQ en pacientes pediátricos para el tratamiento del TDM.

En dos estudios adecuados bien controlados, de 8 semanas, con aleatorización, doble ciego, controlados con placebo y con grupos en paralelo realizados en 587 pacientes (entre 7 y 17 años de edad) para el tratamiento del TDM, no se demostró eficacia.

Los antidepresivos, tales como PRISTIQ, aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en pacientes pediátricos [*ver Cuadro de Advertencias y Precauciones (8.1)*].

PRISTIQ se asoció a una disminución del peso corporal en ensayos controlados con placebo realizados en pacientes pediátricos con TDM. La incidencia de pérdida de peso (≥3,5% del peso inicial) fue de un 22%, 14% y 7% para los pacientes tratados con PRISTIQ en dosis bajas, PRISTIQ en dosis altas y placebo, respectivamente.

Los riesgos asociados a la administración de PRISTIQ a más largo plazo se evaluaron en estudios de extensión abiertos de 6 meses realizados en pacientes pediátricos (de entre 7 y 17 años de edad) con TDM. Los pacientes pediátricos (entre 7 y 17 años de edad) presentaron cambios medios en el peso cercanos a los esperados según los datos de los pares emparejados por edad y sexo.

En ensayos clínicos, al comparar con pacientes adultos tratados con la misma dosis de PRISTIQ, la exposición a desvenlafaxina fue similar en los pacientes adolescentes de entre 12 y 17 años de edad y fue aproximadamente un 30% mayor en los pacientes pediátricos de entre 7 y 11 años de edad.

Estudios en Animales Jóvenes
En un estudio en animales jóvenes, se trató a ratas hembra y macho con desvenlafaxina (75, 225 y 675 mg/kg/día) desde el día posnatal (PND) 22 hasta el día 122. Se observaron deficiencias conductuales (mayor tiempo de inmovilidad en una prueba de actividad motora, mayor tiempo de nado en una prueba en un canal en línea recta y falta de habituación en una prueba de sobresalto a un estímulo acústico) en los machos y las hembras, pero estos se revirtieron luego de un período de recuperación. No se observó ningún nivel sin efecto adverso (NOAEL) en relación con estas deficiencias. El nivel más bajo de efecto adverso (LOAEL) fue de 75 mg/kg/día, lo cual se asoció a una exposición plasmática (ABC) equivalente a dos veces los niveles medidos con una dosis pediátrica de 100 mg/día.

En un segundo estudio realizado en animales jóvenes, se administró desvenlafaxina a ratas macho y hembra (75, 225 o 675 mg/kg/día) durante 8 a 9 semanas a partir del PND 22 y se aparearon con ratas no tratadas previamente. Se observaron retrasos en la maduración sexual y disminución de la fertilidad, el número de zonas de implantación y el total de embriones vivos en las hembras tratadas en todas las dosis. El LOAEL de estos hallazgos es de 75 mg/kg/día, lo cual se asoció a un ABC equivalente a dos veces los niveles medidos con una dosis pediátrica de 100 mg/día. Estos hallazgos se revirtieron al final de un período de recuperación de 4 semanas. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

11.4 Uso geriátrico

De los 4.158 pacientes en los estudios clínicos previos a la comercialización con PRISTIQ, 6% tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes; sin embargo, en los estudios de corto plazo, controlados con placebo, hubo una mayor incidencia de hipotensión ortostática sistólica en pacientes ≥65 años de edad en comparación con pacientes <65 años de edad tratados con PRISTIQ [*ver Reacciones Adversas (9.1)*]. Para pacientes adultos mayores, se debe considerar una posible reducción de la depuración renal de PRISTIQ cuando se determina la dosis [*ver Dosis y Administración (6.2) y Farmacología Clínica (14.3)*].

SSRI y SNRI, incluyendo PRISTIQ, han sido asociados con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes adultos mayores, que pueden estar en mayor riesgo para este evento adverso [*ver Advertencias y Precauciones (8.9)*].

11.5 Deterioro de la función Renal

Se debe ajustar la dosis máxima recomendada en pacientes con deterioro renal moderado o severo (CLcr 15

a 50 mL/min, C-G) o enfermedad renal en etapa terminal (CLcr <15 mL/min, C-G) *[ver Dosis y Administración (6.2) y Farmacología Clínica (14.3)]*.

11.6 Deterioro de la función Hepática

Se debe ajustar la dosis máxima recomendada en pacientes con deterioro hepático de moderado a severo (puntaje Child-Pugh de 7 a 15) *[ver Dosis y Administración (6.3) y Farmacología Clínica (14.3)]*.

12. ABUSO Y DEPENDENCIA FARMACOLÓGICA

12.1 Sustancia controlada

PRISTIQ no es una sustancia controlada.

13. SOBREDOSIS

13.1 Experiencia Humana en Sobredosis

Hay experiencia en ensayos clínicos limitada con la sobredosificación de succinato de desvenlafaxina en los seres humanos. Sin embargo, desvenlafaxina (PRISTIQ) es el principal metabolito activo de venlafaxina. La experiencia en caso de sobredosis reportada con venlafaxina (el fármaco original de PRISTIQ) es presentado a continuación; la información idéntica se puede encontrar en la sección de *sobredosis* del inserto de venlafaxina.

En experiencias de poscomercialización, la sobredosis de venlafaxina (el fármaco original de PRISTIQ) se produjo sobre todo en combinación con el alcohol y/u otros fármacos. Los acontecimientos notificados más frecuentemente en sobredosis incluyen taquicardia, cambios en el nivel de conciencia (que van desde la somnolencia hasta el coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Se han reportado cambios en el electrocardiograma (por ejemplo, prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del QRS), taquicardia ventricular y sinusal, bradicardia, hipotensión, rabdomiólisis, vértigo, necrosis hepática, síndrome de la serotonina, y la muerte.

Estudios retrospectivos publicados informan de que la sobredosis de venlafaxina puede estar asociada con un mayor riesgo a desenlaces fatales en comparación con la observada con productos antidepresivos SSRI, pero menor que la de los antidepresivos tricíclicos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes tratados con venlafaxina tienen una carga mayor preexistente al factor de riesgo suicida que los pacientes tratados con SSRI. No está claro, la medida en que aumenta el hallazgo a riesgo a desenlaces fatales pueda atribuirse a la toxicidad de la venlafaxina en sobredosis, en contraposición a alguna característica(s) de los pacientes tratados con venlafaxina.

13.2 Manejo en caso de Sobredosis

No se conocen antídotos específicos para PRISTIQ. Al manejar una sobredosis, considere la posibilidad de múltiples medicamentos asociados.

14. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

14.1 Mecanismo de Acción

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción antidepresiva de la desvenlafaxina, pero se cree que está relacionado con la potenciación de la serotonina y la norepinefrina en el sistema nervioso central a través de la inhibición de su recaptación. Estudios preclínicos han demostrado que desvenlafaxina es un inhibidor potente y selectivo SNRI.

14.2 Farmacodinámica

La desvenlafaxina carece de afinidad significativa por numerosos receptores, incluyendo muscarínico-colinérgico, H_1-histaminérgico o receptores α_1-adrenérgicos *in vitro*. La desvenlafaxina también carece de actividad inhibidora de la monoamino oxidasa (MAO).

Cambios en los ECG
Se realizaron electrocardiogramas en los 1492 pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con desvenlafaxina y en los 984 pacientes tratados con placebo en estudios clínicos de hasta 8 semanas de duración. No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los pacientes tratados con desvenlafaxina y los tratados con placebo con respecto a los intervalos QT, QTc, PR y QRS. En un estudio integral sobre el intervalo QTc con criterios determinados de forma prospectiva, la desvenlafaxina no provocó la prolongación del intervalo QT. No se observaron diferencias entre los tratamientos con placebo y desvenlafaxina para el intervalo QRS.

14.3 Farmacocinética

La farmacocinética de dosis única de desvenlafaxina es lineal y proporcional a la dosis en un rango de dosis de 50 a 600 mg (de 1 a 12 veces la dosis aprobada recomendada) por día. Con la administración una vez al día, las concentraciones en plasma en estado estable se alcanzan dentro de aproximadamente 4 a 5 días. En estado estable, la acumulación de dosis múltiple de desvenlafaxina es lineal y predecible a partir del perfil farmacocinético de dosis única.

Absorción
La biodisponibilidad oral absoluta de PRISTIQ después de la administración oral es alrededor de 80%.

Efecto de los Alimentos
La ingesta de una comida de alto contenido graso (entre 800 y 1.000 calorías) aumentó la $C_{máx}$ de desvenlafaxina en alrededor de 16% y no tuvo ningún efecto sobre el ABC.

Distribución
El volumen de distribución de la desvenlafaxina en estado estable es de 3.4 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas de desvenlafaxina es del 30% y no depende de la concentración del medicamento.

Eliminación

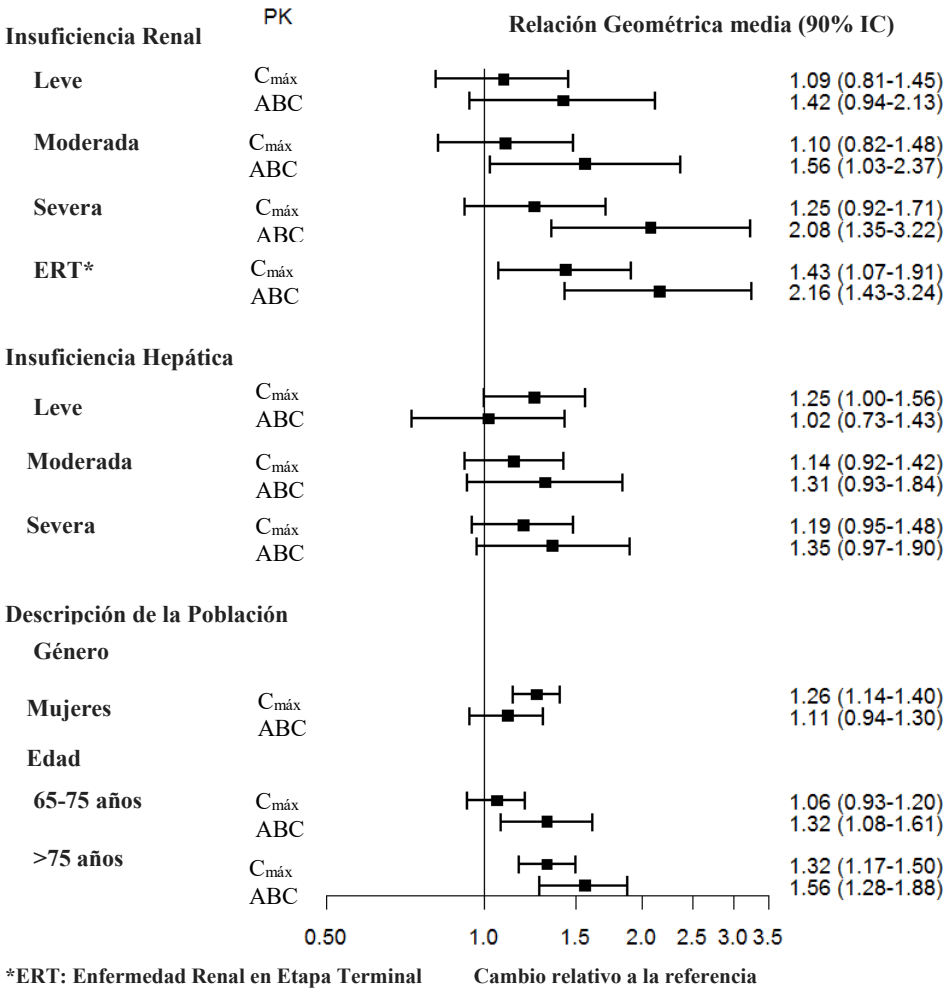
Metabolismo
La desvenlafaxina se metaboliza principalmente mediante la conjugación (mediada por las isoformas UGT) y, en menor medida, a través del metabolismo oxidativo. CYP3A4 media el metabolismo oxidativo (N-desmetilación) de desvenlafaxina. La vía metabólica de CYP2D6 no está involucrada. La farmacocinética de desvenlafaxina fue similar en los participantes con fenotipo metabolizador lento y eficiente de CYP2D6.

Excreción
Aproximadamente 45% de desvenlafaxina se excreta inalterada en la orina a las 72 horas después de la administración oral. Aproximadamente el 19% de la dosis administrada se excreta como el metabolito glucurónido y <5% como metabolito oxidativo (N, O-didesmetilvenlafaxina) en la orina.

Poblaciones Específicas
No se observaron diferencias clínicamente significativas en las exposiciones de desvenlafaxina en función de la etnia (raza caucásica, raza negra, hispano).

El efecto de los factores intrínsecos del paciente sobre la farmacocinética de la desvenlafaxina se presenta en la Figura 1.

Figura 1. Impacto de los factores intrínsecos (Insuficiencia Renal, Hepática y Descripción de la población) en la Farmacocinética de Desvenlafaxina

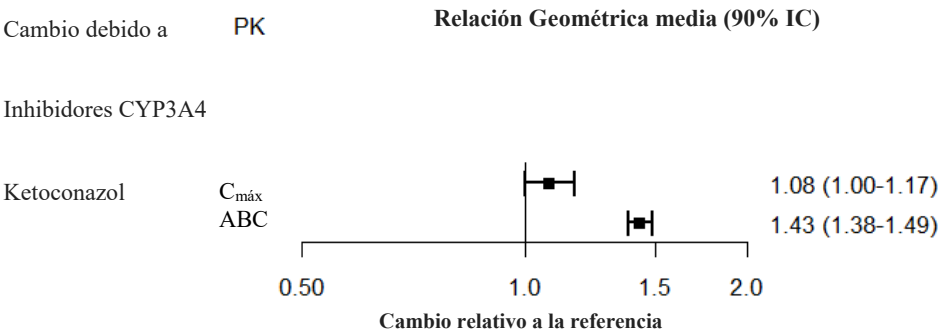


Estudios de Interacción de los Fármacos

Estudios Clínicos

Otros edicamentos en PRISTIQ
El efecto de ketoconazol sobre las exposiciones de desvenlafaxina se resume en la Figura 2.

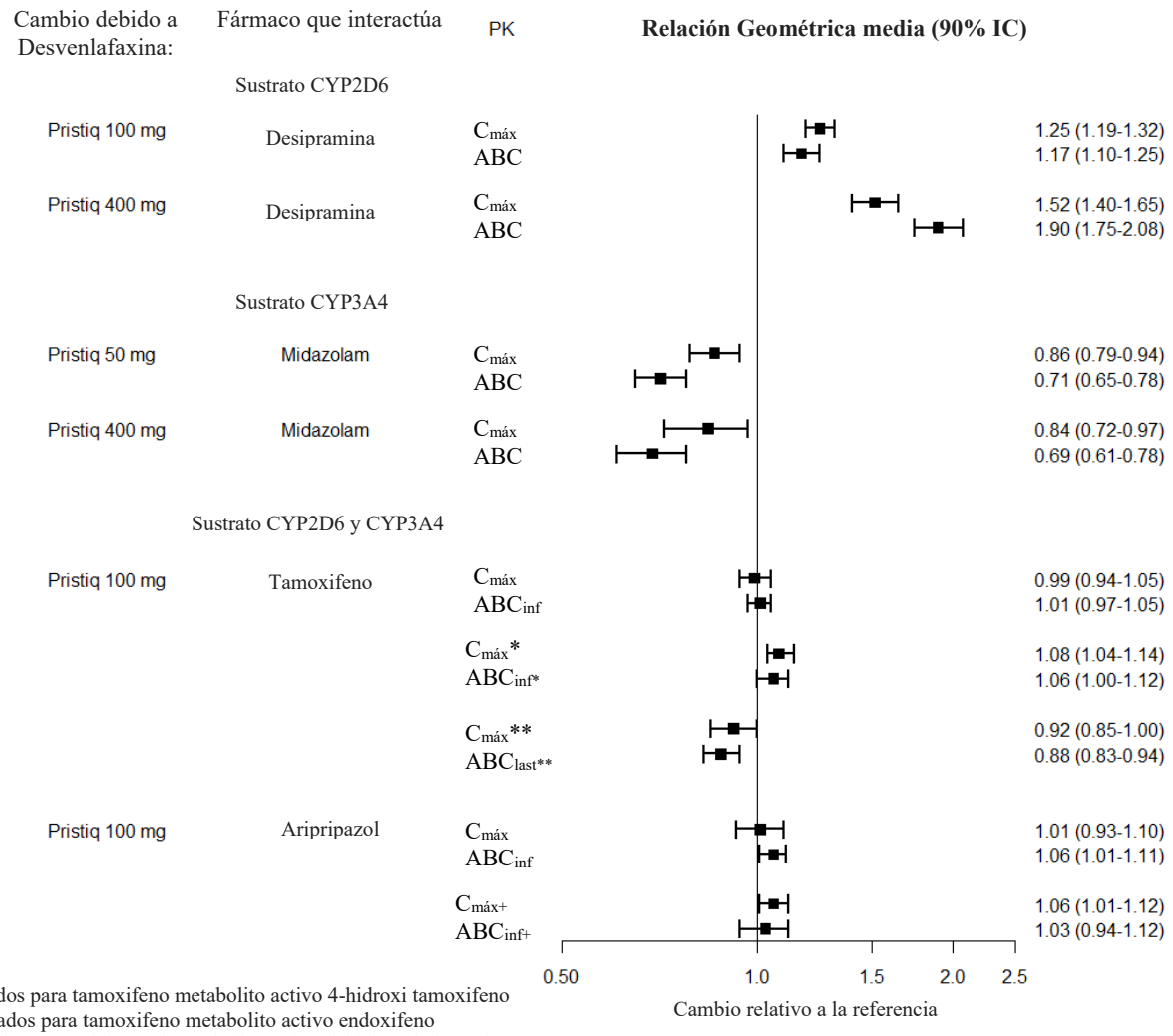
Figura 2. Efecto de Otros Medicamentos en la Farmacocinética de Desvenlafaxina.



PRISTIQ sobre Otros Fármacos

Los efectos de PRISTIQ sobre la exposición de otros fármacos se resumen en la Figura 3.

Figura 3. Efectos de PRISTIQ en la Farmacocinética de Otros Fármacos



*Resultados para tamoxifeno metabolito activo 4-hidroxi tamoxifeno
**Resultados para tamoxifeno metabolito activo endoxifeno
+Resultados para aripiprazol metabolito activo dehidro-aripiprazol

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

La desvenlafaxina no inhibe las isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19 CYP2D6 o CYP3A4. La desvenlafaxina tampoco induce al CYP3A4.

La desvenlafaxina no es un sustrato o un inhibidor del transportador de la P-glicoproteína (P-gp).

15. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

15.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis
El succinato de desvenlafaxina administrado por sonda oral a ratones y ratas durante 2 años no aumentó la incidencia de tumores en ninguno de los estudios.

Los ratones recibieron succinato de desvenlafaxina a dosis de hasta 500/300 mg/kg/día (la dosis disminuyó después de 45 semanas de dosificación). La exposición al ABC en la dosis de 300 mg/kg/día se calcula en 10 veces la exposición al ABC en una dosis humana adulta de 100 mg por día.

Las ratas recibieron succinato de desvenlafaxina en dosis de hasta 300 mg/kg/día (machos) o 500 mg/kg/día (hembras). La exposición al ABC en la dosis más alta se calcula en 11 (machos) o 26 (hembras) la exposición al ABC en una dosis humana adulta de 100 mg por día.

Mutagénesis
La desvenlafaxina no fue mutagénico en el ensayo de mutación bacteriana *in vitro* (prueba de Ames) y no fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en células CHO cultivadas, un ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo* o un ensayo de aberración cromosómica *in vivo* en ratas. Además, la desvenlafaxina no fue genotóxica en el ensayo de mutación de células de mamífero CHO *in vitro* y fue negativa en el ensayo de mutación anterógrada de células de mamífero CHO y fue negativa en el ensayo de transformación de células embrionarias de ratón BALB/c-3T3 *in vitro*.

Deterioro de la fertilidad
Cuando el succinato de desvenlafaxina se administró por vía oral a ratas macho y hembra, la fertilidad se redujo a la dosis alta de 300 mg/kg/día, que es 10 (machos) y 19 (hembras) veces la exposición al ABC en una dosis humana adulta de 100 mg por día. No hubo ningún efecto sobre la fertilidad a 100 mg/kg/día, que equivale a 3 (machos) o 5 (hembras) veces la exposición al ABC en una dosis adulta en humanos de 100 mg por día. Los estudios no abordaron la reversibilidad del efecto sobre la fertilidad. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

16. DATOS FARMACÉUTICOS

16.1 Lista de Excipientes

Hipromelosa 2208, Celulosa microcristalina (Avicel PH 102), Celulosa microcristalina (Avicel PH 105), Talco, Estearato de magnesio, Opadry II 85F94487*, Opadry II 85F94527**, Agua purificada.
*Solo para PRISTIQ 50 mg, contiene: Polivinil alcohol, Dióxido de titanio, Macrogol, Talco, Óxido de hierro amarillo y Óxido de hierro rojo.
**Solo para PRISTIQ 100 mg, contiene: Polivinil alcohol, Dióxido de titanio, Macrogol, Talco, Óxido de hierro rojo y FD&C#6 amarillo anaranjado FCC Laca Alumínica.

16.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

16.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

16.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

16.5 Naturaleza y contenido del envase

PRISTIQ 50 mg Tableta Recubierta de liberación prolongada
Caja de cartón con 14 tabletas de liberación prolongada en blíster de PVC-PVDC incoloro/Aluminio.

PRISTIQ 100 mg Tabletas de liberación prolongada
Caja de cartón con 14 tabletas de liberación prolongada en blíster de PVC-PVDC incoloro/Aluminio.

16.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Sin requisitos específicos.

Teléfono: +511-615-2100

LLD_Per_USPI_LAB-0452-22.0_24Nov2021_v2