DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento de Producto:	Succinato de desvenlafaxina monohidrato
Fecha de la última revisión:	10 de Julio de 2019
Fecha Efectiva:	16 de Septiembre de 2021
Versión CDS:	24.0

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL.

Succinato de desvenlafaxina.

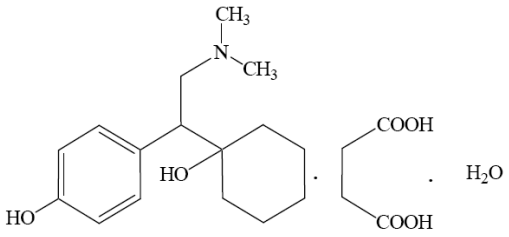
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

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.
$C_{16}H_{25}NO_2$ (base libre).
$C_{16}H_{25}NO_2 \bullet C_4H_6O_4 \bullet H_2O$ (succinato sal de monohidrato).

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

Marcas representativas.
Pristiq®.

Clase farmacológica y terapéutica.
Inhibidor de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN) de Acción Dual. Código ATC: N06AX23

3. FORMA FARMACÉUTICA.

Formas de dosificación y vías de administración indicadas.
Tabletas de Liberación Prolongada para administración oral una vez al día.

Composición y características farmacéuticas.
Ingrediente activo: Cada tableta contiene 76 mg y 152 mg de succinato de desvenlafaxina que equivalen respectivamente a 50 y 100 mg de desvenlafaxina.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS.

4.1 Indicaciones Terapéuticas.

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

Trastorno depresivo mayor.

La desvenlafaxina está indicada para:

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

4.2 Posología y Método de Administración.

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 con intervalos de al menos 7 días. La dosis máxima no debe exceder 200 mg/día.

Utilización en pacientes con deterioro renal.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl a las 24 horas < 30 mL/min) o con enfermedad renal terminal (ERET, por sus siglas en inglés) 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 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Utilización en pacientes con deterioro hepático.

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

Uso pediátrico.
Dos estudios controlados con placebo, realizados con 587 pacientes pediátricos de 7 a 17 años de edad 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 secciones USO GERIÁTRICO y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

No se puede descartar mayor sensibilidad a la desvenlafaxina en algunos pacientes ancianos.

Descontinuación de la desvenlafaxina.
Se han reportado síntomas asociados con la suspensión de desvenlafaxina y de otros IRSN e ISRS. Cuando se suspende el tratamiento, se deben monitorear 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 suspensión del tratamiento, se podría considerar reanudar la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual (ver secciónes ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO y EFECTOS INDESEABLES). En algunos pacientes, se puede necesitar de la suspensión durante meses o incluso periodos más largos.

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 venlafaxina a 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 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 síndrome serotoninérgico (ver CONTRAINDICACIONES). Para un paciente que requiera tratamiento más urgente para un trastorno psiquiátrico, deben considerarse intervenciones no farmacológicas incluidas la hospitalización.

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

La desvenlafaxina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina.

El succinato de desvenlafaxina no se debe utilizar en combinación con un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO), o dentro de los 14 días luego de la suspensión del tratamiento con un IMAO. Con base en 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 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 que ocurra síndrome serotoninérgico (ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO).

4.4 Advertencias Especiales y Precauciones de Uso.

Embarazo, lactancia, niños menores de 18 años, hipertensión resistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

Exacerbación clínica de los síntomas depresivos, cambios inusuales de comportamiento y suicidalidad.

La enfermedad pulmonar intersticial y la neumonía eosinofílica asociada con la terapia con venlafaxina (el fármaco precursor de PRISTIQ) rara vez se ha informado. Se debe considerar la posibilidad de estos eventos adversos en pacientes tratados con PRISTIQ que se presentan con disnea progresiva, tos o molestias en el pecho. Dichos pacientes deben someterse a una evaluación médica inmediata y se debe considerar la interrupción de PRISTIQ.

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 suicidalidad. 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 la 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 suicidalidad en niños, adolescentes y 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 de edad, no muestran un aumento en el riesgo de suicidalidad con antidepresivos comparado con el grupo placebo; en adultos de 65 años de edad y mayores existió reducción en el riesgo de suicidalidad con antidepresivos comparado con el grupo placebo.

Efectos de la Descontinuación

Durante la comercialización de los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (ISRN) y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), se han presentado reportes post-comercialización de efectos adversos ocurridos después de la suspensión de estos medicamentos, en particular cuando la descontinuación se realizó de forma abrupta, incluyendo los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, trastornos sensoriales (por ejemplo, parestesias similares a sensaciones de descargas eléctricas), ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus, convulsiones, deterioro visual e hipertensión. Si bien estos eventos generalmente son autolimitados, ha habido informes de síntomas graves debido a la interrupción y a veces estos efectos pueden ser prolongados y severos. Además, se han observado suicidios/ pensamientos suicidas y agresión en pacientes durante los cambios en el régimen de dosificación de desvenlafaxina, incluso durante la interrupción del tratamiento.

Se debe monitorear a los pacientes cuando se interrumpe el tratamiento con desvenlafaxina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una interrupción brusca siempre que sea posible. Si se presentan síntomas intolerables después de una disminución de la dosis o al suspender el tratamiento, se puede considerar reanudar la dosis prescrita previamente (ver secciones 4.2 y 4.8). En algunos pacientes, puede ser necesaria la interrupción del tratamiento durante períodos de meses o más.

Disfunción sexual.

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y los Inhibidores de la Recaptación de la Serotonina y Noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo y galactorrea (ver sección 4.8). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en donde los síntomas persisten a pesar de la suspensión de los ISRS/IRSN.

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 porción de pacientes con trastorno afectivo mayor que fueron tratados con otros antidepresivos. Como ocurre con todos los antidepresivos, la desvenlafaxina se debe utilizar cuidadosamente en pacientes con antecedente o historia familiar de manía o hipomanía (ver sección EFECTOS INDESEABLES).

Síndrome serotoninérgico o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (SNM).

Como ocurre con otros agentes serotonérgicos, con el tratamiento con desvenlafaxina se puede desarrollar síndrome serotoninérgico o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (SNM) que pone en peligro la vida, particularmente con la utilización concomitante de otros medicamentos serotonérgicos incluyendo ISRS, IRSN, anfetaminas y triptanos,con opioides, con medicamentos que deterioran el metabolismo de la serotonina (es decir, los IMAO, incluidos los IMAO reversibles como el linezolid y el azul de metileno por vía intravenosa), o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina (ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN y CONTRAINDICACIONES). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo: agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo: taquicardia, presión sanguínea inestable e hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo: hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo: náuseas,

vómito y diarrea). El síndrome serotoninérgico, en su forma más grave, puede recrear el SMN, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental (ver sección INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

Si se justifica clínicamente el tratamiento con desvenlafaxina y otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotonérgico y/o dopaminérgico, se aconseja observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y durante los aumentos de dosis. No se recomienda la utilización 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 deben monitorear los pacientes con aumento de la presión intraocular o que se encuentran en riesgo de glaucoma de ángulo estrecho agudo (glaucoma de ángulo cerrado) (ver sección EFECTOS INDESEABLES).

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 contienen clorhidrato de venlafaxina u otros productos que contienen succinato de desvenlafaxina.

Efectos sobre la presión sanguínea.

En estudios clínicos se ha observado aumento en la presión sanguínea en algunos pacientes, en especial con 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 sanguínea. Durante el tratamiento con desvenlafaxina se han reportado casos de elevación de la presión sanguínea que requirieron tratamiento inmediato. Los aumentos sostenidos de la presión sanguínea pueden tener consecuencias adversas. Para los pacientes que experimentan aumento sostenido de la presión sanguínea durante el tratamiento con desvenlafaxina, se deberá considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Se deberá tener precaución en pacientes con condiciones subyacentes que puedan verse comprometidas por el aumento de la presión sanguínea (ver sección EFECTOS INDESEABLES).

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 ha observado aumento en la presión sanguínea y en la frecuencia cardiaca. No se ha evaluado sistemáticamente la desvenlafaxina en pacientes con historia reciente de infarto de miocardio, enfermedad cardiaca inestable, hipertensión no controlada o enfermedad cerebrovascular. Los pacientes con estos diagnósticos, excepto para enfermedad cerebrovascular, se excluyeron de los estudios clínicos (ver sección EFECTOS INDESEABLES).

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 EFECTOS INDESEABLES).

Convulsiones.

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

Sangrado anormal.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (IRSN), incluida desvenlafaxina, pueden aumentar el riesgo de eventos de sangrado. La utilización concomitante de ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroides (AINEs), warfarina y otros anticoagulantes pueden sumarse a este riesgo. Los eventos de sangrado relacionados con IRSN e ISRS han variado desde equimosis, hematoma, epistaxis y petequias hasta hemorragias potencialmente mortales. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de sangrado asociado con la utilización concomitante de desvenlafaxina y AINEs, ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que afectan la coagulación o el sangrado.

Hiponatremia.

Con la utilización de IRSN (incluido el 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 ancianos y pacientes que toman diuréticos (ver sección EFECTOS INDESEABLES)**.**

4.5 **Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción.**

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).

Se han reportado reacciones adversas, algunas de ellas serias, en pacientes a quienes se les había suspendido recientemente un inhibidor de monoaminooxidasa (incluidos IMAO reversibles como linezolid y azul de metileno por vía intravenosa) y habían iniciado con antidepresivos de propiedades farmacológicas similares a desvenlafaxina (IRSN o ISRS), o que recientemente habían suspendido terapia con IRSN o ISRS antes de iniciar con un IMAO (ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO). La utilización concomitante de desvenlafaxina en pacientes que toman inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) está contraindicada (ver sección 4.3).

Agentes activadores del sistema nervioso central (SNC).
El riesgo de utilizar desvenlafaxina en combinación con 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 serotoninérgico.

Como ocurre con otros agentes serotonérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición

potencialmente peligrosa para la vida, puede aparecer con el tratamiento con desvenlafaxina, particularmente con la utilización concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotonérgico (incluyendo triptanos, ISRS, otros IRSN, anfetaminas, litio, sibutramina, opioides (p.ej., fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina) o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), con 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 POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO).
Si se justifica clínicamente el tratamiento con desvenlafaxina y un ISRS, un IRSN o un agonista de los receptores de 5-hidroxitriptamina (triptán), se aconseja observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y durante los aumentos de la dosis. La utilización concomitante de la desvenlafaxina con precursores de la serotonina (por ejemplo, suplementos de triptófano) no se recomienda (ver sección ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO).

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 la 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_{max} en aproximadamente 8%. La utilización 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 la 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 por día. Cuando el succinato de desvenlafaxina se administró con una dosis de 100 mg por día junto con una única dosis de 50 mg de desipramina, un substrato 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 se administró con una dosis de 100 mg por día junto con una única dosis de 60 mg de codeína, un substrato de CYP2D6 metabolizado a morfina, el área bajo la curva (ABC) de codeína no cambio, el área bajo la curva (ABC) de morfina disminuyó aproximadamente 8%. La utilización concomitante de la desvenlafaxina con un medicamento metabolizado por CYP2D6 puede producir concentraciones mayores de ese medicamento y disminuir las concentraciones de sus metabolitos de 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 substrato de CYP3A4, en aproximadamente 31%. En un segundo estudio, PRISTIQ 50 mg diarios se coadministró con una única dosis de 4 mg de midazolam. El ABC y C_{max} de midazolam disminuyó aproximadamente en 29% y 14%, respectivamente. La utilización concomitante de la desvenlafaxina con un medicamento metabolizado por CYP3A4 puede resultar en una menor exposición a ese medicamento.

- ***Medicamentos metabolizados por una combinación de CYP2D6 y CYP3A4 (tamoxifeno y aripiprazol).***

Los estudios clínicos han demostrado que desvenlafaxina (100 mg al día) no tiene ningún efecto clínico relevante sobre medicamentos metabolizados por una combinación de las enzimas de CYP2D6 y CYP3A4.

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

El succinato de desvenlafaxina se administró a una dosis de 100 mg al día con una única dosis de 5 mg de aripiprazol, un sustrato de CYP2D6 y CYP3A4 metabolizado al metabolito activo deshidroaripiprazol. El ABC de aripiprazol aumentó en 6%, con la administración concomitante de succinato de desvenlafaxina. El ABC de deshidroaripiprazol aumentó en 3%, con 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 substrato o un inhibidor del transportador de la glicoproteína P.

Interacciones con pruebas de laboratorios de detección de fármacos.

Se ha reportado en pacientes que estaban tomando desvenlafaxina falsos positivos para las pruebas de fenciclidina (PCP) y anfetaminas. Esto se debe a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Los resultados falsos positivos pueden esperarse durante varios días después de interrumpir el tratamiento con desvenlafaxina. Las pruebas confirmatorias tales como

cromatografía de gas/espectrometría de masas distinguirán la desvenlafaxina de la PCP y 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 Trastorno Depresivo Mayor.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

No se ha establecido la seguridad de la desvenlafaxina en el embarazo en humanos. Los estudios han demostrado que desvenlafaxina atraviesa la placenta humana. La desvenlafaxina solamente se debe administrar en mujeres embarazadas si los beneficios esperados sobrepasan los posibles riesgos. Si la desvenlafaxina se utiliza hasta, o poco antes del nacimiento, se deben tener en cuenta los efectos de la descontinuación en el recién nacido.
Se han reportado complicaciones, incluyendo la necesidad de soporte respiratorio, alimentación por tubo u hospitalización prolongada, en neonatos 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 infantes nacidos de madres del grupo control que aquellos nacidos de madres tratadas con antidepresivos (40 [de 39 a 40 semanas] frente a 39 [de 38 a 40 semanas]; $p<0.05$). Los neonatos que nacieron de madres en el grupo de control presentaron, además, una longitud mediana mayor (IQR) al momento de nacer (51 [de 49 a 51.6] cm frente a 49 [de 47 a 51] cm; $p<0.05$) en comparación con los lactantes nacidos de madres en el grupo de casos. Los lactantes presentaron, además, anomalías de comportamiento leves, clasificadas como funcionamiento menos óptimo respecto a la adaptación y grupos motores y autonómicos (utilizando la Escala de Evaluación Conductual del Neonato de Brazelton [BNBAS]); sin embargo, estos eventos fueron autolimitantes y se resolvieron usualmente de 1 a 2 semanas.

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

de la exposición a niveles del medicamento significativamente mayores en el útero.

Un estudio prospectivo longitudinal de 201 mujeres con antecedentes de depresión mayor, quienes fueron eutímicas en el comienzo del embarazo, mostró que las mujeres que descontinuaron el medicamento antidepresivo durante el embarazo eran más susceptibles a mostrar una recaída de la depresión mayor, comparadas con mujeres que continuaron con su tratamiento antidepresivo.

La exposición a IRSN desde la mitad hasta las etapas finales del embarazo puede incrementar el riesgo de preeclamsia, y la exposición a IRSN cercana al parto puede incrementar 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 o en los lactantes, sin embargo, el efecto en los lactantes no se ha establecido. Se debe administrar desvenlafaxina a mujeres en etapa de lactancia solamente si los beneficios esperados superan los posibles riesgos.

4.7 Efectos Sobre la Habilidad de Conducir 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, como ocurre con todos los medicamentos activos en el SNC, la desvenlafaxina 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 con estudios clínicos.

La seguridad de la desvenlafaxina se determinó en estudios clínicos de Trastorno Depresivo Mayor y Síntomas Vasomotores (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 (8453 pacientes en los estudios de Trastorno Depresivo Mayor; 2991 pacientes en los estudios de SVM) o de la experiencia post-comercialización. La seguridad de largo plazo se evaluó en 3502 pacientes (2140 pacientes en los estudios de Trastorno Depresivo Mayor 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 Trastorno Depresivo Mayor y 951 pacientes en el estudio de SVM) expuestos durante 1 año. En general, las reacciones adversas fueron más frecuentes en la primera semana de tratamiento.

Tabla de Reacciones Adversas- Estudios de TDM y SVM Combinados						
Clasificación por Órganos y Sistemas	**Muy Común ≥1/10**	**Común ≥1/100 a <1/10**	**Poco Común ≥1/1000 a <1/100**	**Raro ≥1/10.000 a <1/1000**	**Muy Raro <1/10.000**	**Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Trastornos del Sistema Inmune			Hipersensibilidad			
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición		Disminución del apetito		Hiponatremia		
Trastornos Psiquiátricos	Insomnio	Síndrome de abandono, ansiedad, nerviosismo, sueños anormales, irritabilidad, disminución de la libido, anorgasmia	Despersonalización, orgasmo anormal	Manía, hipomanía, alucinaciones		
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de cabeza, mareos, somnolencia	Temblores, parestesia, alteración en la atención, disgeusia	Síncope, trastorno extrapiramidal	Síndrome serotoninérgico[*‡], convulsiones		
Trastornos Oculares		Visión borrosa, midriasis				
Trastornos del Oído y Laberinto		Vértigo, tinnitus				
Trastornos Cardíacos		Taquicardia, palpitaciones		Cardiomiopatía por estrés (cardiomiopatía de Takotsubo)[*†]		
Trastornos Vasculares		Aumento de la presión arterial, sofocos	Hipotensión ortostática, frialdad periférica			
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		Bostezo	Epistaxis			
Trastornos Gastro-intestinales	Náuseas, boca seca, estreñimiento	Diarrea, vómitos		Pancreatitis aguda		
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo		Hiperhidrosis, erupción	Alopecia	Síndrome de Stevens-Johnson[*‡], angioedema, reacción de fotosensibilidad		
Trastornos Musculo-esqueléticos y del Tejido Conectivo		Rigidez musculo-esquelética				

Tabla de Reacciones Adversas- Estudios de TDM y SVM Combinados						
Clasificación por Órganos y Sistemas	**Muy Común ≥1/10**	**Común ≥1/100 a <1/10**	**Poco Común ≥1/1000 a <1/100**	**Raro ≥1/10.000 a <1/1000**	**Muy Raro <1/10.000**	**Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Trastornos Renales y Urinarios			Retención urinaria, vacilación urinaria, proteinuria			
Trastornos del Sistema Reproductivo y las Mamas		Disfunción eréctil‡, eyaculación retardada‡	Trastorno de la eyaculación‡, falta de eyaculación‡, disfunción sexual			
Trastornos Generales y Afecciones en el Lugar de la Administración		Fatiga, astenia, escalofríos, sensación de nerviosismo				
Pruebas Complementarias		Prueba de función hepática anormal, aumento de peso, disminución de peso	Aumento de colesterol en sangre, aumento de triglicéridos en sangre, aumento de prolactina en sangre			

* RAM identificada después de la comercialización
Frecuencia de RAM estimada mediante "la regla de 3"
‡ Frecuencia calculada solo en base a hombres
RAM= reacción adversa al medicamento; TDM= trastorno depresivo mayor; SVM= síntomas vasomotores.

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 ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO)**.**

Síntomas de la Discontinuación.

En estudios clínicos sobre Trastorno Depresivo Mayor, se han reportado reacciones adversas al medicamento con una tasa ≥2% que se asocian a la suspensión abrupta, reducción de la dosis o proceso de titulación del tratamiento e incluyen: mareo, síndrome de abstinencia, náuseas y dolor de cabeza**.** En general, los síntomas de descontinuación del tratamiento ocurrieron con más frecuencia con dosis más altas y con mayor duración de la terapia (ver secciones POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO).

Reacciones adversas que conllevan a suspensión de la terapia.

La reacción adversa más común que conlleva a la suspensión en al menos el 2% de los pacientes tratados con desvenlafaxina en los estudios de corto plazo, de hasta 12 semanas, fue: náuseas (2%); en los estudios de largo plazo, de hasta 11 meses, ningún evento conllevó a la suspensión en al menos 2% de los pacientes y a una tasa mayor que placebo en la fase doble ciego.

Pacientes pediátricos.

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

Los eventos informados con más frecuencia en los estudios controlados con placebo fueron: Dolor de cabeza (17.3%), Náuseas (8.6%), Dolor abdominal superior (8.5%), Nasofaringitis (5.3%), Mareos (4.6%), Infección del tracto respiratorio superior (4.2%), Disminución del apetito (4.2%), Vómitos (3.9%), Fatiga (3.2%) e Insomnio (3.2%). De 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 ≥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 interrupción, convulsiones, intento de suicidio, comportamiento suicida, conducta autolesiva e ideación suicida (ver sección Advertencias Especiales y Precauciones de Uso).

Uso geriátrico.

De los 7.785 pacientes que hicieron parte de los estudios clínicos de 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 tanto en los ensayos controlados con placebo a corto plazo como a largo plazo, existieron aumentos en la presión sanguínea sistólica en los pacientes ≥ 65 años de edad comparados con los pacientes <65 años de edad tratados con desvenlafaxina.

Reacciones adversas reportadas con otros IRSN.

Aunque el sangrado gastrointestinal no se considera una reacción adversa para el succinato de desvenlafaxina, es una reacción adversa para otros IRSN y se podría presentar también con el succinato de desvenlafaxina.

4.9 **Sobredosis.**

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

Entre los pacientes incluidos en los estudios clínicos con succinato de desvenlafaxina en el

trastorno depresivo mayor, hubo cuatro adultos que ingirieron dosis mayores de 800 mg de succinato de desvenlafaxina (4000 mg [desvenlafaxina sola], 900, 1800 y 5200 mg [combinada con otros medicamentos]) los cuales 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.

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 cardiaco y los signos vitales. Se recomiendan también medidas generales de soporte y sintomáticas. Si es necesario, el lavado gástrico con tubo orogástrico de calibre grande con protección apropiada de la vía aérea, podría ser indicado si se realiza tan pronto ocurre la ingestión 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 desvenlafaxina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (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, sedativos 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 cloro, el potasio y los canales iónicos de sodio y también falta de actividad inhibitoria de la monoaminooxidasa (MAO). La desvenlafaxina careció de actividad significativa en el ensayo *in vitro* del canal de potasio cardiaco (hERG).

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

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

La eficacia de desvenlafaxina como 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 para la prevención de recidivas, en pacientes externos adultos que cumplían 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 en los cuatro estudios 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) y, cuando se medía la mejoría mediante la Escala de Impresiones Clínicas Globales – Mejoría (CGI-I), mostró superioridad sobre placebo en tres de los cuatro estudios. No existió evidencia clara que indicara que dosis mayores de 50 mg/día proporcionaran beneficio adicional.

En un estudio a largo plazo los pacientes ambulatorios adultos que cumplían 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/diarios 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 recidiva. La respuesta durante la fase abierta se definió como una puntuación total HAM-D_{17} de ≤ 11 y CGI-I ≤ 2 llegada la evaluación del día 56; la estabilidad se definió como una puntuación total HAM-D_{17} de ≥ 16 en cualquiera de las visitas al consultorio. La recidiva durante la fase doble ciego se definió de la siguiente manera: (1) una puntuación total HAM-D_{17} de ≥ 16 durante cualquier visita al consultorio, (2) descontinuación 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 recidiva fue, desde un punto de vista estadístico, considerablemente más largo en comparación a aquellos con 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 externos adultos que cumplían los criterios DSM-IV para trastorno depresivo mayor 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, fueron observados durante hasta 26 semanas la aparición de recaída. La respuesta durante la fase de apertura se definió como un puntaje total HAM-D^{17} de ≤ 11 en el día 84 de evaluación. La recaída durante la fase doble ciego se definió así: (1) un puntaje total HAM-D^{17} $\underline{\geq}$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) suspensión 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.

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 en Fase 2 (Estudio 3151A6-2000-US, de aquí en adelante denominado B2061012, y el Estudio en fase de extensión abierta (OLE) 3151A6-2001-US de 26 semanas, de aquí en adelante denominado

B2061013), y 4 Estudios en Fase 3 (Estudios de 8 semanas B2061014 y B2061032, de aquí en adelante denominados estudios controlados con placebo, y sus respectivos Estudios OLE B2061031 y B2061030 de 26 semanas). Se evaluó a un total de 761 pacientes durante el programa de desarrollo clínico, de los cuales 684 pacientes únicos 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

Para un intervalo de dosis de 50 a 600 mg/día, la farmacocinética de una única dosis de la desvenlafaxina es lineal y proporcional a la dosis. 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 a 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 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 de 80%. El tiempo medio para concentraciones plasmáticas pico (T_{max}) es aproximadamente 7,5 horas después de la administración oral. El ABC y C_{max} de 6,747 ng · hr/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_{max} 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 a proteínas plasmáticas es baja (30%) y es independiente de la concentración del medicamento. El volumen de distribución de 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 extensión 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-desmetilación) de la desvenlafaxina.

Pacientes geriátricos.

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_{max} y un aumento del 55% en los valores del ABC en sujetos mayores de 75 años de edad, en comparación con los sujetos de 18 a 45 años de edad. 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 secciones POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN y USO GERIÁTRICO)**.**

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 (CrCl <30 ml/min en 24h) 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. De este modo, 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 POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN y USO GERIÁTRICO).

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 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 POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN.)

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 **Datos Preclínicos de Seguridad.**

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.

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/m^2.

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), 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/m^2.

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 Hámster 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 Hámster 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 ratas macho y hembra recibieron succinato de desvenlafaxina se observó reducción de la fertilidad.

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 para humanos (DMRH) de 200 mg/día sobre la base de una dosis en mg/m^2. 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/m^2. Se desconoce la relevancia para los humanos de este hallazgo.

Teratogenicidad.

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 a base de una dosis en mg/kg) y hasta 5 veces (sobre la base de una dosis en mg/m^2) 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/m^2). 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/m^2).

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/m^2) 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/m^2).

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS.

Precauciones especiales para disposición y otros manejos.

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.