

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Pristiq®
Desvenlafaxina
Tableta
50 mg, 100 mg
Liberación prolongada

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Pristiq®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Desvenlafaxina.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta de liberación prolongada

Cada tableta contiene:

<i>Monohidrato de succinato de desvenlafaxina</i>	76 mg	152 mg
<i>Equivalente a de desvenlafaxina</i>	50 mg	100 mg
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Trastorno depresivo mayor

Desvenlafaxina está indicado para el:

- Tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en hombres y mujeres.
- Tratamiento agudo y de mantenimiento del trastorno depresivo mayor (TDM).

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

Desvenlafaxina está indicada en el tratamiento de los síntomas vasomotores moderados a severos (SVM) asociados con la menopausia.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

Los ensayos no clínicos han demostrado que la desvenlafaxina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Se cree que la eficacia clínica de desvenlafaxina está relacionada con la potenciación de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central.

Desvenlafaxina careció de afinidad significativa para diversos receptores, incluidos los receptores muscarínicos-colinérgicos, histaminérgicos H₁ o α_1 -adrenérgicos *in vitro*. Se cree que la actividad farmacológica en estos receptores está asociada con los diversos efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares observados con otros fármacos psicotrópicos. En el mismo ensayo integral del perfil de unión, desvenlafaxina también careció de afinidad significativa para varios canales de iones, incluidos los de calcio, cloruro, potasio y sodio y también careció de actividad inhibitoria de la monoamina oxidasa (MAO). Desvenlafaxina careció de actividad significativa en el ensayo *in vitro* del canal cardíaco de potasio (hERG).

En modelos preclínicos con roedores, desvenlafaxina demostró actividad predictiva de acciones antidepresivas, ansiolíticas y termorreguladoras y propiedades analgésicas.

Propiedades Farmacocinéticas

La farmacocinética de la dosis única de desvenlafaxina es lineal y proporcional a la dosis en un rango de dosis de 50 a 600 mg/día. La vida media promedio terminal ($t_{1/2}$) es de aproximadamente 11 horas. Con la dosis de una vez al día, se logran concentraciones plasmáticas estables a los 4 o 5 días. En estado estable, la acumulación de dosis múltiples de desvenlafaxina es lineal y predecible a partir del perfil farmacocinético de la dosis única.

La farmacocinética de desvenlafaxina se ha evaluado exhaustivamente en mujeres y varones. Existen diferencias mínimas con base en el sexo; a continuación se presentan los datos de todos los pacientes.

Absorción y distribución

Succinato de desvenlafaxina se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral absoluta del 80%. El tiempo promedio hasta las concentraciones plasmáticas máximas ($T_{máx}$) es de alrededor de 7.5 horas tras la administración oral. El ABC y la $C_{máx}$ de 6,747 ng.hr/mL y 376 ng/mL, respectivamente, son observados después de múltiples dosis de 100 mg.

Efectos de los alimentos

Un estudio del efecto de los alimentos en relación con desvenlafaxina administrada personas sanas bajo condiciones de ayuno y condiciones de alimentación (comida alta en grasas) indicó que la $C_{máx}$ aumentaba alrededor de 16% en estado alimentado en tanto que las ABC eran similares. Esta diferencia no es clínicamente significativa, en consecuencia, desvenlafaxina puede tomarse sin tener en cuenta los alimentos.

La unión a las proteínas plasmáticas de desvenlafaxina es baja (30%) y es independiente de la concentración del fármaco. El volumen de distribución de desvenlafaxina en un estado estable tras la administración intravenosa es de 3.4 L/kg, lo que indica distribución en compartimientos no vasculares.

Metabolismo y eliminación

Alrededor del 45% de desvenlafaxina se excreta sin cambio por la orina. Desvenlafaxina se excreta primordialmente metabolizada por conjugación (mediada por isoformas UGT, incluidas UGT1A1, UGT1A3, UGT2B4, UGT2B15 y UGT2B17) y en menor grado a través del metabolismo oxidativo. Alrededor del 19% de la dosis administrada se excreta como el metabolito glucurónido y <5% como el metabolito oxidativo (N, O-didesmetilvenlafaxina) en la orina. CYP3A4 es la isoenzima predominante del citocromo P450 que media el metabolismo oxidativo (N-desmetilación) de desvenlafaxina.

Geriátrico

En un estudio en personas sanas a las que se les administró dosis de hasta 300 mg, se observó una disminución dependiente de la edad en la depuración de desvenlafaxina, que resultó en un incremento del 32% en $C_{máx}$ y un aumento del 55% en los valores del ABC en personas mayores a 75 años de edad, en comparación con personas de 18 a 45 años de edad. No se requiere ajustar la dosis sólo con base en la edad; no obstante, se debe considerar una posible reducción de la depuración renal de desvenlafaxina cuando se determine la dosis (Ver secciones Dosis y vía de administración y Precauciones generales).

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética del succinato de desvenlafaxina 100 mg se estudió en personas con enfermedad renal leve (n=9), moderada (n=8), severa (n=7) y enfermedad renal terminal (ERT) que requerían diálisis (n=9) y en personas de control sanas (n=8), correspondientes a la edad. La eliminación se correlacionó significativamente con la depuración de creatinina. La depuración total del organismo se redujo en un 29% en la insuficiencia renal leve, 39% en la moderada, 51% en la severa y 58% en ERT, en comparación con las personas sanas. Esta reducción en la depuración resultó en aumentos en ABCs del 42% en la leve (24 hr CrCl = 50-80 mL/min), 56% en la moderada (24 hr CrCl =30-50 mL/min), 108% en la severa (CrCl de 24 horas <30 mL/m) y 116% en personas con ERT.

La vida media terminal ($t_{1/2}$) se prolongó de 11.1 horas en las personas sanas a 13.5, 15.5, 17.6 y 22.8 horas en las personas con insuficiencia renal leve, moderada, severa y ERT, respectivamente.

Se depuró menos del 5% del fármaco en el organismo durante un procedimiento de hemodiálisis estándar de cuatro horas. Por ello, no se deben administrar dosis complementarias a pacientes después de la diálisis. El ajuste de la dosis se recomienda en pacientes con insuficiencia renal significativa (Ver secciones Dosis y vía de administración y Precauciones generales).

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de succinato de desvenlafaxina 100 mg se estudió en personas con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A, n=8), moderada (Child Pugh B, n=8) y severa (Child Pugh C, n= 8) y en personas sanas (n=12).

El ABC promedio se incrementó en alrededor de 31% y 35% en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa, respectivamente, comparado con las personas sanas. Los valores promedio del ABC fueron comparables entre las personas con insuficiencia hepática leve y las personas sanas. (<5% de diferencia).

La depuración sistémica (CL/F) disminuyó en alrededor del 20% y 36% en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa, respectivamente, comparado con las personas sanas. Los valores promedio de CL/F fueron comparables entre las personas con insuficiencia hepática leve y las personas sanas (<5% de diferencia).

La $t_{1/2}$ promedio cambió de alrededor de 10 horas en personas sanas y en personas con insuficiencia hepática leve a 13 y 14 horas en insuficiencia hepática moderada y severa, respectivamente (Ver sección Dosis y vía de administración).

Estudio exhaustivo de QTc

En un estudio exhaustivo de QTc con criterios determinados de modo prospectivo, en mujeres sanas, la desvenlafaxina no causó prolongación de QT. Tampoco se observó ningún efecto sobre el intervalo QRS.

Propiedades Farmacodinámicas

Trastorno depresivo mayor

La eficacia de desvenlafaxina como tratamiento para la depresión se estableció en cuatro estudios de ocho semanas, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de dosis fijas y en dos estudios de prevención de recaída en pacientes externos adultos de ambos géneros, que cumplieran con los criterios del Manual de Diagnóstico y Estadísticas de los Trastornos Mentales (DSM-IV) de 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 un segundo estudio, los pacientes recibieron ya sea 200 mg (n=121) o 400 mg (n=124) de desvenlafaxina una vez al día o placebo (n=124). En 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 mg y n=161).

Desvenlafaxina mostró superioridad sobre placebo, determinada conforme a mejorías en la puntuación total de la Escala de Hamilton de Puntuación de 17 incisos para la Depresión (HAM-D₁₇) en cuatro estudios y medida conforme a mejorías en la escala de Impresiones Clínicas Globales (CGI-I), en tres de los cuatro estudios. No hubo evidencia clara de que las dosis mayores a 50 mg/día confirieran mayores beneficios.

En un estudio de largo plazo pacientes ambulatorios adultos que cumplieran con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV) para el trastorno depresivo mayor, que respondieron tras 8 semanas de tratamiento agudo abierto con 50 mg/diarios de desvenlafaxina y subsecuentemente se mantuvieron estables durante 12 semanas con desvenlafaxina, fueron asignados aleatoriamente de manera doble ciego para mantenerse en tratamiento activo o cambiar a placebo por hasta 26 semanas de observación de posible recidiva. La respuesta durante la fase abierta se definió como una puntuación total HAM-D₁₇ de ≤ 11 y CGI-I ≤ 2 al día 56 de evaluación; la estabilidad se definió como no tener una puntuación total HAM-D₁₇ 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-D₁₇ de ≥ 16 durante cualquier visita al consultorio, (2) discontinuación por respuesta de eficacia insatisfactoria, (3) hospitalización por depresión, (4) intento de suicidio, o (5) suicidio. En los pacientes bajo tratamiento continuo con desvenlafaxina el tiempo para la recidiva fue, desde un punto de vista estadístico, considerablemente más largo en comparación a aquellos bajo placebo. A las 26 semanas

la probabilidad calculada de recidiva Kaplan-Meier era del 14% para el tratamiento con desvenlafaxina, en comparación con 30% para el placebo.

En un segundo estudio a largo plazo, los pacientes adultos externos que cumplían con los criterios de DSM-IV de trastorno depresivo mayor y que respondieron a 12 semanas de tratamiento agudo con desvenlafaxina se asignaron aleatoriamente a la misma dosis (200 o 400 mg/día) que habían recibido durante el tratamiento agudo o a placebo hasta por 26 semanas de observación para recaída. La respuesta durante la fase abierta se definió como una puntuación total HAMD₁₇ de ≤ 11 en la evaluación del día 84. La recaída durante la fase doble ciego se definió como sigue: (1) una puntuación total de HAMD₁₇ ≥ 16 en cualquier visita en el consultorio, (2) una puntuación de CGI-I ≥ 6 (contra el día 84) en cualquier visita en el consultorio o (3) retiro del estudio debido a una respuesta insatisfactoria. Los pacientes que continuaron recibiendo tratamiento con desvenlafaxina experimentaron tasas de recaída significativamente más bajas durante las siguientes 26 semanas, en comparación con los que recibieron placebo.

Los análisis de las relaciones entre el resultado del tratamiento y la edad y el resultado del tratamiento y el sexo no sugieren ninguna respuesta diferencial con base en estas características del paciente. No se contó con información suficiente para determinar el efecto de la raza en el resultado de estos estudios.

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

La eficacia de desvenlafaxina como tratamiento de síntomas vasomotores asociados con la menopausia se estableció en tres estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, a dosis fijas, en mujeres posmenopáusicas con bochornos moderados a severos. Se excluyeron de este estudio mujeres con episodios actuales de trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno sicótico o trastorno de ansiedad generalizada que requerían de tratamiento.

Se evaluó un total de 2,158 pacientes con respecto a eficacia y seguridad. En el primer estudio de 12 meses de duración, se asignó aleatoriamente un total de 689 mujeres posmenopáusicas a uno de los cinco grupos de tratamiento, que recibieron ya sea placebo (n=77) o desvenlafaxina 50 mg (n=149), 100 mg (n=155), 150 mg (n=157) o 200 mg (n=151). En el segundo estudio de seis meses de duración, se asignó aleatoriamente un total de 541 mujeres posmenopáusicas a uno de los tres grupos de tratamiento en los que recibieron ya sea placebo (n=180) o desvenlafaxina 100 mg (n=182) o 150 mg (n=179). En el tercer estudio de tres meses de duración, se asignó aleatoriamente un total de 452 mujeres posmenopáusicas a uno de los tres grupos de tratamiento a recibir ya sea placebo (n=151) o desvenlafaxina 100 mg (n=150) o 150 mg (n=151).

Se evaluó la eficacia contra los síntomas vasomotores durante las primeras 12 semanas de tratamiento midiendo el cambio con respecto a la basal en el número y la severidad de los bochornos moderados a severos. En los tres estudios, desvenlafaxina 100 mg demostró eficacia para reducir el número y la severidad de los bochornos en las semanas 4 y 12. La eficacia se observó en la primera semana de tratamiento. Una puntuación compuesta de bochornos moderados a severos demostró una reducción significativa (de hasta 70%) con respecto al inicio con la dosis de desvenlafaxina 100 mg.

En los tres estudios, desvenlafaxina 100 mg mostró una reducción significativa en el número de despertares debido a los bochornos (Ver sección Dosis y vía de administración).

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.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, clorhidrato de desvenlafaxina o a cualquier excipiente de la formulación de desvenlafaxina.

No está indicado para usarse en la población pediátrica.

Desvenlafaxina es un inhibidor de la recaptación tanto de norepinefrina como de serotonina. El succinato de desvenlafaxina no debe usarse en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), ni dentro de los 14 días posteriores a la discontinuación del tratamiento con un IMAO. Con base en la vida media del succinato de desvenlafaxina, se deben dejar transcurrir por lo menos siete días después de suspender el succinato de desvenlafaxina antes de iniciar la administración de un IMAO. Iniciar succinato de desvenlafaxina en un paciente que está siendo tratado con un IMAO reversible como linezolid o a quienes se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, también está contraindicado debido a un riesgo incrementado de síndrome de serotonina (ver las secciones de Dosis y vía de administración y Precauciones generales).

Hipertensión arterial no controlada.
Embarazo y lactancia.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Empeoramiento clínico de los síntomas depresivos, cambios inusuales en el comportamiento y tendencias suicidas

El succinato de desvenlafaxina es un IRSN, una clase de medicamentos que pueden usarse para tratar la depresión. Se debe monitorear adecuadamente y observar de cerca a todos los pacientes tratados con desvenlafaxina para determinar si se presenta empeoramiento clínico o tendencias suicidas. Se debe alertar a los pacientes, sus familias y las personas encargadas de su atención, que estén alertas ante la presencia de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales en el comportamiento, agravamiento de la depresión e ideas suicidas, en particular cuando se inicia el tratamiento o durante cualquier cambio de la dosis o del esquema de administración de la dosis. Se debe considerar el riesgo de intento de suicidio, en particular en los pacientes deprimidos y se debe proporcionar la cantidad más pequeña del fármaco, de conformidad con el buen manejo del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

El suicidio constituye un riesgo conocido de depresión y de otro tipo de trastornos psiquiátricos que son fuertes factores de predicción de suicidio por sí mismos. Los análisis combinados de estudios a corto plazo controlados con placebo con medicamentos antidepresivos, (ISRS y otros) mostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años de edad) con trastornos de depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un incremento en el riesgo de tendencias suicidas con los antidepresivos en comparación con placebo en adultos mayores a 24 años; existió una reducción en el riesgo de tendencias suicidas con los antidepresivos en comparación con placebo en los adultos de 65 años en adelante.

Efectos de la discontinuación

Durante la comercialización de inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina (IRSN) e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), se han presentado reportes poscomercialización de efectos adversos ocurridos después de la discontinuación de estos medicamentos, en particular cuando es abrupta, incluyendo los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, trastornos sensoriales (por ejemplo, parestesias como sensaciones de descargas eléctricas), ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus, convulsiones, discapacidad visual e hipertensión. Si bien estos eventos generalmente son autolimitados han habido informes de síntomas graves de interrupción y, a veces, estos efectos pueden ser prolongados y graves. 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.

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 **Dosis y vía de administración** y **Reacciones secundarias y adversas**). En algunos pacientes, la interrupción puede necesitar ocurrir durante períodos de meses o más.

Disfunción sexual.

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección **Dosis y vía de administración**). Se han presentado reportes de disfunción sexual de larga duración en donde los síntomas han continuado después de la discontinuación de los IRSN.

Manía/hipomanía

En estudios clínicos se reportó manía en el 0.03% de los pacientes tratados con desvenlafaxina. La activación de la manía/hipomanía también se ha reportado en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor que fueron tratados con otros antidepresivos comerciales. Al igual que con todos los antidepresivos, desvenlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes o antecedentes familiares de manía o hipomanía. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

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

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, se puede presentar el desarrollo de un síndrome de serotonina, potencialmente mortal o reacciones parecidas a un Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) con el tratamiento con desvenlafaxina, en particular con el uso concomitante con otros fármacos serotoninérgicos (incluidos los ISRS e IRSN, anfetaminas y triptanos) y con fármacos que alteran el metabolismo de la serotonina (p. ej. los IMAO, incluidos los IMAO reversibles como el linezolid y el azul de metileno por vía intravenosa), o con antipsicóticos u otros antagonistas de dopamina (ver secciones Dosis y vía de administración y Contraindicaciones). Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental, (por ejemplo, agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil e hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación,) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómito y diarrea). El síndrome de serotonina, en su forma más severa, puede parecerse a SNM, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con una posible rápida fluctuación de los signos vitales y cambios en la situación mental (Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Si el tratamiento concomitante con desvenlafaxina y otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico se justifica clínicamente, se recomienda la supervisión cuidadosa del paciente, en particular al inicio del tratamiento y cuando se incrementen las dosis.

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

Glaucoma de ángulo estrecho

Se ha reportado midriasis en asociación con desvenlafaxina; por ello, se debe monitorear a los pacientes con presión intraocular elevada o con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Coadministración de fármacos que contienen venlafaxina y/o desvenlafaxina

Desvenlafaxina es el principal metabolito activo de venlafaxina, un medicamento usado para tratar el síndrome depresivo mayor, la ansiedad generalizada, ansiedad social y los trastornos de pánico. Los productos que contienen succinato de desvenlafaxina no deben usarse concomitantemente con productos que contengan clorhidrato de venlafaxina u otros productos que contengan succinato de desvenlafaxina.

Efectos sobre la presión arterial

Se observaron en los estudios clínicos incrementos en la presión arterial en algunos pacientes, particularmente a dosis altas. Se deberá controlar la hipertensión pre-existente antes del tratamiento con desvenlafaxina. Los pacientes con desvenlafaxina deberán monitorear regularmente su presión arterial. Con desvenlafaxina se han reportado casos de presión arterial elevada que requieren tratamiento inmediato. Los incrementos sostenidos en la presión arterial podrían tener consecuencias adversas. Para los pacientes que han experimentado incrementos sostenidos de la presión arterial mientras se les administra desvenlafaxina, se deberá considerar la reducción de la dosis o la discontinuación. Se deberá tener precaución en pacientes tratados con condiciones subyacentes que pudieran comprometerse por incrementos en la presión arterial. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Síntomas vasomotores

Teniendo en cuenta las distintas características clínicas, la morbilidad asociada y el pronóstico de TDM y SVM, los proveedores de atención médica deben considerar con cuidado las ventajas y riesgos de utilizar la desvenlafaxina en cada grupo poblacional.

Trastornos Cardiovasculares / cerebrovasculares

Se recomienda tener precaución cuando se administra desvenlafaxina a pacientes con trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o del metabolismo de los lípidos. Se observaron aumentos en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca en estudios clínicos con desvenlafaxina. Desvenlafaxina no se ha evaluado de modo sistemático en pacientes con antecedentes recientes de infarto del miocardio, cardiopatía inestable, hipertensión no controlada o enfermedad cerebrovascular. Los pacientes con estos diagnósticos, salvo por la enfermedad cerebrovascular, fueron excluidos de los estudios clínicos. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Síntomas vasomotores Teniendo en cuenta las distintas características clínicas, la morbilidad asociada y el pronóstico de TDM y SVM, los proveedores de atención médica deben considerar con cuidado las ventajas y riesgos de utilizar la desvenlafaxina en cada grupo poblacional.

Lípidos séricos

Se observaron elevaciones séricas del colesterol total, colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) y triglicéridos en ayuno, relacionadas con la dosis en los estudios clínicos. Los parámetros de lípidos séricos deben considerarse durante el tratamiento con desvenlafaxina (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Crisis convulsivas

Se reportaron casos de crisis convulsivas en estudios clínicos de desvenlafaxina previos a la comercialización. Desvenlafaxina no se ha evaluado de manera sistemática en pacientes con trastornos convulsivos. Los pacientes con antecedentes de crisis convulsivas fueron excluidos de los estudios clínicos previos a la comercialización. Desvenlafaxina debe prescribirse con precaución en pacientes con un trastorno convulsivo. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Sangrado anormal

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), incluida la desvenlafaxina, pueden incrementar el riesgo de sangrados. El uso concomitante de aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), warfarina y otros anticoagulantes puede contribuir a aumentar este riesgo. Los eventos de sangrado relacionados con los ISRS e IRSN han variado desde equimosis, hematoma, epistaxis y petequia hasta hemorragias que ponían en peligro la vida. Se debe advertir a los pacientes acerca del riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de desvenlafaxina y AINE, aspirina y otros fármacos que afecten la coagulación o el sangrado.

Hiponatremia

Se han descrito casos de hiponatremia y/o de Síndrome de la Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SSIHAD) con los IRSN (incluyendo succinato de desvenlafaxina) e ISRS, por lo general en pacientes con depleción de volumen o deshidratados, incluidos los pacientes de edad avanzada y pacientes que toman diuréticos. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Efectos sobre la habilidad de conducir y utilizar máquinas.

Interferencia con el desempeño cognitivo y motor.

Los resultados de un estudio clínico que evaluó los efectos de desvenlafaxina sobre el desempeño conductual en personas sanas no reveló alteraciones clínicamente significativas en el desempeño psicomotor, cognitivo, o en el comportamiento complejo. No obstante, en virtud de que un fármaco que actúa sobre el SNC puede alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, se debe advertir a los pacientes sobre la operación de maquinaria peligrosa, incluidos los automóviles, hasta estar completamente seguros de que el tratamiento con desvenlafaxina no afecta de modo adverso su habilidad para realizar dichas actividades.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se ha determinado la seguridad de desvenlafaxina en el embarazo en humanos. Los estudios han demostrado que desvenlafaxina atraviesa la placenta humana. Desvenlafaxina sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si se espera que los beneficios superen los posibles riesgos. Si se usa desvenlafaxina hasta el nacimiento o poco antes de éste, se deben considerar efectos por la suspensión en el recién nacido.

Se han reportado complicaciones, incluidas la necesidad de apoyo respiratorio, alimentación por sonda u hospitalización prolongada en neonatos expuestos a los IRSNs o ISRSs a fines del tercer trimestre. Dichas complicaciones pueden surgir inmediatamente en el parto.

Los datos de la Cohorte de Embarazo de Quebec informaron que, luego de la exposición a IRSNs (incluido desvenlafaxina) durante la segunda mitad del embarazo, se identificó hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) en el 0.2% de todos los recién nacidos; no se pudo establecer la importancia estadística en el incremento del riesgo de HPPRN como respuesta a la exposición durante el segundo/tercer trimestre.

En un estudio de observación, prospectivo, la mediana (rango intercuartil [IQR]) de la edad gestacional fue superior en lactantes nacidos de madres en el grupo de control en comparación con los nacidos de madres tratadas con antidepresivos (40 [de 39 a 40 semanas] frente a 39 [de 38 a 40 semanas]; $p < 0.05$). Los neonatos que nacieron de madres en el grupo de control presentaron, además, una longitud mediana mayor (IQR) al momento de nacer (51 [de 49 a 51.6] cm frente a 49 [de 47 a 51] cm; $p < 0.05$) en comparación con los infantes nacidos de madres en el grupo de casos. Los infantes presentaron, además, anomalías de comportamiento leves, clasificadas como funcionamiento menos óptimo respecto a la adaptación y grupos motores y autonómicos (utilizando la Escala de Evaluación Conductual del Neonato de Brazelton [BNBAS]); 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, hipertonia, vómitos, hiperreflexia, movimiento descoordinado de las extremidades, reactividad disminuida al inicio, agitación, falta de sueño y heces líquidas/abundantes. En 4 de los 5 recién nacidos, los eventos se resolvieron de manera espontánea, sin la necesidad de algún tratamiento farmacológico, mientras que un recién nacido requirió reanimación y presión positiva continua en las vías respiratorias (C-PAP) por 48 horas. A pesar de que la dificultad respiratoria se atribuyó a la concentración plasmática de venlafaxina o desvenlafaxina en el momento del nacimiento, la ocurrencia de los otros eventos adversos tiene correlación con los niveles en disminución de venlafaxina, señalando que estos eventos podrían indicar potencialmente síntomas de abstinencia en el recién nacido luego de la disminución de los niveles de venlafaxina después de la exposición a niveles del medicamento significativamente mayores en el útero.

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

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

Desvenlafaxina (O-desmetilvenlafaxina) se excreta en la leche materna. Sin embargo, no ocurrieron eventos adversos ni en las madres lactantes ni en los lactantes. 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.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Experiencia en estudios clínicos

La seguridad de desvenlafaxina se estableció en un total de 11,444 pacientes que fueron expuestos a por lo menos una dosis de desvenlafaxina que osciló entre 10 y 400 mg/día en estudios de TDM y SVM (8,453 en estudios de TDM; 2,991 en estudios de SVM) o de una experiencia después de la comercialización. Se evaluó la seguridad a largo plazo en 3,502 pacientes (2,140 en TDM y 1,362 en SVM) que estuvieron expuestos a desvenlafaxina por lo menos durante 6 meses y con 1,372 (421 en TDM y 951 en SVM) pacientes expuestos durante un año. En general, las reacciones adversas fueron más frecuentes en la primera semana de tratamiento.

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas al medicamento (RAMs) dentro de cada clasificación por órgano y sistema (SOC) en orden decreciente de gravedad médica.

Tabla Combinada TDM y SVM - Reacciones Adversas

Clasificación por órgano y sistema	Reacciones Adversas^a
Trastornos del Sistema Inmunológico	Hipersensibilidad
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición	Hiponatremia, disminución del apetito
Trastornos Psiquiátricos	Manía, hipomanía, Síndrome de abstinencia, despersonalización, alucinación, insomnio, ansiedad, nerviosismo, sueños anormales, irritabilidad, disminución de la libido, anorgasmia, orgasmos anormales.
Trastornos del Sistema Nervioso	Síndrome de la serotonina [*] , convulsiones, síncope, trastorno extrapiramidal, discinesia, distonía [†] , dolor de cabeza, mareos, somnolencia, temblor, parestesia, alteración de la atención, disgeusia
Trastornos Oculares	Visión borrosa, midriasis
Trastornos del Oído y del Laberinto	Vértigo, tinnitus
Trastornos Cardiacos	Miocardiopatía por estrés (miocardiopatía de Takotsubo) [*] , taquicardia, palpitaciones
Trastornos Vasculares	Bochornos, hipotensión ortostática, frío periférico, aumento de la presión sanguínea
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	Epistaxis, bostezo
Trastornos Gastrointestinales	Pancreatitis aguda, diarrea, vómito, náuseas, sequedad bucal, constipación
Trastornos de la Piel y Tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson [*] , angioedema, hiperhidrosis, salpullido, alopecia, reacción de fotosensibilidad.
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido conectivo	Rigidez musculoesquelética
Trastornos Renales y Urinarios	Retención urinaria, vacilación urinaria, proteinuria

Tabla Combinada TDM y SVM - Reacciones Adversas

Clasificación por órgano y sistema	Reacciones Adversas^a
Trastornos del Sistema Reproductor y de las mamas	Disfunción eréctil, eyaculación retardada, trastornos en la eyaculación, incapacidad para eyacular, disfunción sexual
Trastornos Generales y del Sitio de administración	Fatiga, astenia, escalofríos, sensación de nerviosismo
Investigaciones	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.

a. Los eventos adversos se han combinado a partir de estudios de TDM y SVM.

[†] RAMs identificadas después de la comercialización.

[‡] La distonía se ha identificado solo en sujetos con TDM.

RAMs = Reacciones adversas al medicamento; TDM = Trastorno depresivo mayor; SVM = Síntomas vasomotores.

Eventos adversos cardiacos isquémicos

En estudios clínicos, hubo reportes no comunes de eventos adversos cardiacos isquémicos, incluidos isquemia miocárdica, infarto del miocardio y oclusión coronaria que requirió de revascularización; estos pacientes tenían múltiples factores subyacentes de riesgo cardiaco. Un número mayor de pacientes presentó estos eventos durante el tratamiento con desvenlafaxina, en comparación con placebo (Ver sección Precauciones generales).

Síntomas de discontinuación

Trastorno depresivo mayor

Las reacciones farmacológicas adversas reportadas en relación con la suspensión abrupta, la reducción de la dosis o la disminución progresiva del tratamiento en estudios clínicos de TDM a una tasa $\geq 2\%$ incluyen: mareo, síndrome de abstinencia, náuseas y cefalea. En general, los síntomas de privación ocurrieron con mayor frecuencia con dosis más altas y con duraciones más prolongadas del tratamiento (ver también: Dosis y vía de administración y Precauciones generales).

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

Las reacciones farmacológicas adversas reportadas en relación con la suspensión abrupta, la reducción de la dosis o la disminución progresiva del tratamiento en estudios clínicos de SVM a una tasa $>2\%$ incluyen: mareo, cefalea, náuseas, bochornos, insomnio, tinnitus, vértigo, diarrea, vómito y fatiga. La mayoría de los síntomas fueron leves y se resolvieron sin tratamiento (ver también las secciones Dosis y vía de administración y Precauciones generales).

Reacciones adversas que provocaron la suspensión del tratamiento

Trastorno depresivo mayor

Las reacciones adversas más comunes que provocaron la suspensión en por lo menos el 2% de los pacientes tratados con desvenlafaxina en estudios a corto plazo de hasta 12 semanas fueron: náusea (2%); en los estudios a largo plazo, de hasta 11 meses, ningún evento provocó la suspensión en por lo menos el 2% de los pacientes y en una proporción mayor que con el placebo en la fase de doble ciego.

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

Las reacciones adversas más comunes que provocaron la suspensión (es decir que provocaron la suspensión en por lo menos el 1% de los pacientes tratados con desvenlafaxina 100 mg) fueron: náuseas, mareos, cefalea, insomnio, fatiga, somnolencia y boca seca.

Pacientes pediátricos

El perfil de reacción adversa de PRISTIQ (en estudios clínicos controlados con placebo) en niños y adolescentes (de 7 a 17 años 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 $\geq 3\%$ en pacientes pediátricos y $< 3\%$ en adultos*): Dolor abdominal superior, Aumento de peso, Gastroenteritis viral, Dismenorrea, Sobredosis accidental, Tos, Irritabilidad, Dolor orofaríngeo y Sinusitis.

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

Uso en geriatría

De los 7,785 pacientes en los estudios clínicos de TDM con desvenlafaxina, el 5% eran pacientes de 65 años de edad o mayores. No se observaron diferencias en general en la seguridad, ni la eficacia, entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, sin embargo; en los estudios a corto plazo controlados con placebo, hubo una mayor incidencia de hipotensión ortostática sistólica y en los estudios controlados con placebo, tanto a corto como a largo plazo, hubo incrementos en la presión arterial sistólica en pacientes ≥ 65 años de edad comparados con pacientes de < 65 años de edad tratados con desvenlafaxina.

De los 2,498 pacientes en los estudios clínicos de SVM tratados con desvenlafaxina, el 3% era de 65 años de edad o mayor y el 6.7% era de 60 años de edad o mayor. No se observaron diferencias en general en la seguridad ni la eficacia entre los pacientes mayores y los más jóvenes.

Reacciones adversas reportadas con otros ISRSNs

Aunque la hemorragia gastrointestinal no se considera una reacción adversa para succinato de desvenlafaxina, es una reacción adversa para otros ISRSNs y también puede presentarse con succinato de desvenlafaxina.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO)

Se han reportado reacciones adversas, algunas de ellas serias, en pacientes que suspendieron recientemente un inhibidor de la monoamina oxidasa (IMAO) (incluidos los IMAO reversibles como el linezolid y el azul de metileno por vía intravenosa) e iniciaron antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a desvenlafaxina (IRSN e ISRS) o que suspendieron su tratamiento con IRSN e ISRS poco antes de iniciar su tratamiento con un IMAO (incluidos los IMAO reversibles como el linezolid y el azul de metileno por vía intravenosa). Ver secciones Dosis y vía de administración y Precauciones Generales). El uso concomitante de desvenlafaxina en pacientes que toman inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO) está contraindicado (Ver sección Precauciones generales).

Sistema nervioso central (SNC) - agentes activos

El riesgo de usar desvenlafaxina en combinación con otros fármacos que actúan sobre el SNC no se ha evaluado de modo sistemático. En consecuencia, se recomienda tener precaución cuando se tome desvenlafaxina en combinación con otros agentes que actúan sobre el SNC.

Síndrome de serotonina

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, puede ocurrir el síndrome de serotonina, un padecimiento potencialmente mortal, con el tratamiento con desvenlafaxina, en particular con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos (incluidos los triptanos, ISRSs otros IRSNs, anfetaminas, litio, sibutramina, fentanilo y sus análogos tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina, o la hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), con fármacos que alteren el metabolismo de la serotonina (como IMAO, incluido linezolid [un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo] y azul de metileno, o con los precursores de la serotonina (como suplementos de triptófano) (Ver también las secciones de Dosis y vía de administración, Contraindicaciones y Precauciones generales).

Si el tratamiento concomitante con desvenlafaxina y un ISRS, un IRSN o un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (triptano) se justifica clínicamente, se aconseja una supervisión estrecha del paciente, en particular durante el inicio del tratamiento y cuando se incrementen las dosis. El uso concomitante de desvenlafaxina con precursores de serotonina (como suplementos de triptofano) no se recomienda (Ver sección Precauciones generales).

Etanol

Un estudio clínico demostró que desvenlafaxina no aumenta la alteración de las habilidades mentales y motoras causadas por el etanol. No obstante, al igual que con todos los fármacos que actúan sobre el SNC, se debe aconsejar a los pacientes que eviten consumir alcohol mientras toman desvenlafaxina.

Potencial de que otros fármacos afecten a desvenlafaxina

- *Inhibidores de CYP3A4*

CYP3A4 tiene una participación mínima en la eliminación de desvenlafaxina. En un estudio clínico, ketoconazol (200 mg dos veces al día) aumentó la concentración del área bajo la curva contra tiempo (ABC) de desvenlafaxina (400 mg, dosis única) en casi un 43%, una interacción débil y $C_{máx}$ en casi 8%. El uso concomitante de desvenlafaxina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede resultar en una exposición más alta a desvenlafaxina.

- *Inhibidores de otras enzimas CYP*

Con base en 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 desvenlafaxina.

Potencial de que desvenlafaxina afecte a otros fármacos

- *Fármacos metabolizados por CYP2D6*

Los estudios clínicos han demostrado que desvenlafaxina no tiene un efecto clínico relevante en el metabolismo del CYP2D6 a una dosis de 100 mg diarios. Cuando se administró succinato de desvenlafaxina a una dosis de 100 mg diarios junto con una dosis única de 50 mg de desipramina, un sustrato CYP2D6, el ABC de ésta aumentó aproximadamente en 17%. Cuando se administraron 400 mg, el ABC de desipramina aumentó en alrededor de 90%. Cuando se administró succinato de desvenlafaxina en una dosis de 100 mg al día en combinación con una dosis única de 60 mg de codeína, un sustrato CYP2D6 se metaboliza a morfina, el ABC de la codeína se mantuvo sin cambios, el ABC de la morfina se redujo aproximadamente un 8%.

El uso concomitante de desvenlafaxina con un fármaco metabolizado por CYP2D6 puede resultar en concentraciones más altas de este fármaco y disminución en las concentraciones de sus metabolitos de CYP2D6.

- *Fármacos metabolizados por CYP3A4*

Desvenlafaxina no inhibe ni induce *in vitro*, las isoenzimas CYP3A4. En un estudio clínico, desvenlafaxina (400 mg diarios) disminuyeron el ABC de midazolam (dosis única de 4 mg), un sustrato de CYP3A4, en aproximadamente 31%. En un segundo estudio, Pristiq 50 mg al día fue administrado concomitantemente con una dosis única de 4 mg de midazolam. El ABC y la C_{max} del midazolam disminuyeron en aproximadamente un 29% y 14% respectivamente. El uso concomitante de desvenlafaxina con un fármaco metabolizado por CYP3A4 puede resultar en exposiciones más bajas a ese fármaco.

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

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

Una dosis única de 40 mg de tamoxifeno, que se metaboliza a metabolitos activos 4-hidroxi-tamoxifeno y endoxifeno, principalmente por CYP2D6 con contribuciones menores al metabolismo por el CYP3A4, se administró en combinación con succinato de desvenlafaxina (100 mg al día). El ABC se incrementó

en un 3% con la administración concomitante del succinato de desvenlafaxina. El ABC del 4-hidroxi-tamoxifeno aumentó un 9%. El ABC del endoxifeno se redujo en un 12%.

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

- **Fármacos metabolizados por CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 y 2C19**

Desvenlafaxina no inhibe *in vitro* las isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 y 2C19 y no se esperaría que afecte la farmacocinética de los fármacos que son metabolizados por esas isoenzimas CYP.

Transportador de la glicoproteína P

Desvenlafaxina *in vitro* no es un sustrato ni un inhibidor del transportador de la glicoproteína P.

Terapia electroconvulsiva

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

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Se han reportado pruebas diagnósticas de inmunoensayos de orina falso-positivas para fenciclidina (PCP) y anfetamina en pacientes que toman desvenlafaxina. Esto se debe a la falta de especificidad de las pruebas diagnósticas. Los resultados falso-positivos de la prueba pueden esperarse durante varios días después de discontinuar la terapia con desvenlafaxina. Pruebas confirmatorias, como cromatografía de gas/espectrometría de masa, distinguirán a desvenlafaxina de PCP y anfetamina. Puede ocurrir alteración en pruebas de función hepática. Elevación de colesterol y triglicéridos, elevación de prolactina, hiponatremia.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogenicidad

Succinato de desvenlafaxina administrado por alimentación forzada a ratones y ratas durante dos años, no aumentó la incidencia de tumores en ninguno de los estudios.

Trastorno depresivo mayor

Se administró desvenlafaxina a ratones, a dosis de hasta 500/300 mg/kg/día (la dosis se redujo tras 45 semanas de administración). La dosis de 300 mg/kg/día es 90 veces, con base en mg/kg, la dosis máxima recomendada para humanos (DMRH) de 200 mg/día y 7 veces la DMRH, con base en mg/m².

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

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

Se administró desvenlafaxina a ratones, a dosis de hasta 500/300 mg/kg/día (se redujo la dosis tras 45 semanas de administración). La dosis de 300 mg/kg/día fue de 180 veces, con base en mg/kg, la dosis máxima recomendada para humanos (DMRH) de 100 mg/día y 15 veces la DMRH, con base en mg/m².

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

Mutagenicidad

Desvenlafaxina no fue mutagénica en el ensayo de mutación bacteriana *in vitro* (Prueba de Ames) y no fue clastogénica en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en células CHO cultivadas, ni en un ensayo de micronúcleos de ratones *in vivo*, ni en un ensayo de aberración cromosómica *in vivo* en ratas. Asimismo, desvenlafaxina no fue genotóxica en el ensayo *in vitro* de mutación de células mamíferas CHO y fue negativo en el ensayo de transformación de las células embrionarias *in vitro* BALB/c3T3 de ratones.

Trastornos de la fertilidad

Se observó reducción de la fertilidad en un estudio preclínico en el cual las ratas macho y hembra recibieron succinato de desvenlafaxina.

Trastorno depresivo mayor

Este efecto se notó a dosis orales de aproximadamente 30 veces, con base en mg/kg y cinco veces la dosis máxima humana (DMRH) de 200 mg/día con base en mg/m². No hubo efectos sobre la fertilidad a dosis orales de alrededor de nueve veces la DMRH con base en mg/kg y 1.5 veces la DMRH con base en mg/m². La relevancia de este hallazgo en humanos es desconocida.

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

Se notó este efecto a dosis orales de aproximadamente 60 veces con base en mg/kg y 10 veces la dosis máxima recomendada para humanos (DMRH) de 100 mg/día, con base en mg/m². No hubo efectos sobre la fertilidad a dosis orales de alrededor de 18 veces la DMRH con base en mg/kg y tres veces la DMRH con base en mg/m². Se desconoce la relevancia de este hallazgo en humanos.

Teratogenicidad

Trastorno depresivo mayor

Cuando se administró desvenlafaxina por vía oral a ratas y conejas preñadas durante el período de la organogénesis, no hubo evidencia de teratogenicidad en ratas a ninguna de las dosis examinadas, hasta 30 veces, con base en mg/kg y hasta 5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 200 mg/día (con base en mg/m²). En los conejos, no hubo evidencia de teratogenicidad a dosis de hasta 23 veces (con base en mg/kg) la DMRH de 200 mg/día, o 7 veces la DMRH (con base en mg/m²). No obstante, el peso de los fetos disminuyó en las ratas a una dosis sin efecto de 30 veces la DMRH (con base en mg/kg) y 5 veces la DMRH (con base en mg/m²).

Cuando se administró desvenlafaxina por vía oral a ratas preñadas a lo largo de la gestación y la lactancia, hubo una disminución en el peso de las crías e incremento en la muerte de las mismas durante los primeros cuatro días de la lactancia. Se desconoce la causa de estas muertes. La dosis sin efecto para la mortalidad de las crías de rata fue de 30 veces, con base en mg/kg y 5 veces la DMRH de 200 mg/día (con base en mg/m²). El crecimiento posterior al destete y el desempeño reproductivo de la progenie no se vieron afectados por el tratamiento materno con desvenlafaxina a una dosis 90 veces la DMRH (con base en mg/kg) y 15 veces la DMRH (con base en mg/m²).

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

Cuando se administró desvenlafaxina por vía oral a ratas y conejas preñadas durante el período de la organogénesis, no hubo evidencia de teratogenicidad en ratas a ninguna de las dosis examinadas, hasta 60 veces, con base en mg/kg y hasta 10 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 100 mg/día (con base en mg/m²). En los conejos, no hubo evidencia de teratogenicidad a dosis de hasta 45 veces (con base en mg/kg) la DMRH de 100 mg/día, o 15 veces la DMRH (con base en mg/m²). No obstante, el peso de los fetos disminuyó en las ratas a una dosis sin efecto de 60 veces la DMRH (con base en mg/kg) y 10 veces la DMRH (con base en mg/m²).

Cuando se administró succinato de desvenlafaxina por vía oral a ratas preñadas a lo largo de la gestación y la lactancia, hubo una disminución en el peso de las crías e incremento en la muerte de las mismas durante los primeros cuatro días de la lactancia. Se desconoce la causa de estas muertes. La dosis sin efecto para la mortalidad de las crías de rata fue de 60 veces, con base en mg/kg y 10 veces la DMRH de 100 mg/día (con base en mg/m²). El crecimiento posterior al destete y el desempeño reproductivo de la progenie no se vieron afectados por el tratamiento materno con desvenlafaxina a una dosis 180 veces la DMRH (con base en mg/kg) y 29 veces la DMRH (con base en mg/m²).

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral

Trastorno depresivo mayor

La dosis recomendada para desvenlafaxina es de 50 mg una vez al día, con o sin alimentos. En estudios clínicos, las dosis de 50 a 400 mg/día demostraron ser eficaces, si bien no se demostró ningún beneficio adicional con dosis mayores a 50 mg/día. Con base en el criterio clínico, si se indican incrementos individuales en la dosis en los pacientes, éstos deben ocurrir en forma gradual y a intervalos no menores a siete días. La dosis máxima no debe exceder de 200 mg/día.

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

La dosis recomendada para desvenlafaxina es de 100 mg una vez al día, con o sin alimentos. Se recomienda iniciar con una dosis de 50 mg/día hasta por siete días, con el fin de permitir que los pacientes se ajusten al medicamento antes de incrementar la dosis a 100 mg/día. Se debe reevaluar a los pacientes en forma periódica para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Trastorno depresivo mayor

La dosis inicial recomendada en pacientes con disfunción renal severa (CrCl de 24 horas <30 mL/min.) o enfermedad renal terminal (ERT) es de 50 mg cada tercer día. Debido a la variabilidad individual de la depuración en estos pacientes, la individualización de la dosis es deseable. No deben darse dosis complementarias a estos pacientes después de la diálisis (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl de 24 horas <30 mL/min.) o enfermedad renal terminal (ERT) es de 100 mg cada tercer día. No deben darse dosis complementarias a estos pacientes después de la diálisis. Se recomienda ajustar la dosis de 50 mg cada tercer día hasta por 7 días, a 100 mg cada tercer día con el fin de permitir que los pacientes se ajusten al medicamento. Debido a la variabilidad individual de la depuración en estos pacientes, la individualización de la dosis es deseable. (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Uso pediátrico

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

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

Uso en pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis sólo con base en la edad; no obstante, se debe considerar la posible reducción de la depuración renal de desvenlafaxina cuando se determina la dosis (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

En algunos pacientes de edad avanzada no se puede descartar una sensibilidad mayor a la desvenlafaxina.

Discontinuación de desvenlafaxina

Se han reportado síntomas asociados con la suspensión de desvenlafaxina, otros IRSN e ISRS. Se deben monitorear estos síntomas en los pacientes cuando se suspende el tratamiento. Se recomienda, una reducción gradual de la dosis en vez de una interrupción abrupta siempre que sea posible. Si se presentan síntomas intolerables tras la reducción de la dosis o al suspenderse el tratamiento, se debe

considerar restablecer la dosis prescrita con anterioridad. En lo sucesivo, el médico podrá continuar reduciendo la dosis, pero de modo más gradual. (Ver secciones Precauciones generales y Reacciones secundarias y adversas). En algunos pacientes, se puede necesitar de la suspensión durante meses o incluso periodos más largos.

Cambio de los pacientes de otros antidepresivos a desvenlafaxina

Se han reportado síntomas de discontinuación cuando se cambian a los pacientes de otros antidepresivos, incluyendo venlafaxina, a desvenlafaxina. Puede ser necesario la disminución progresiva de la dosis del antidepresivo inicial para minimizar los síntomas de discontinuación.

Uso de desvenlafaxina con IMAO reversibles como linezolid o azul de metileno (cloruro de metiltionina)

No inicie desvenlafaxina a pacientes bajo tratamiento con un IMAO reversible como linezolid o a quienes se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, debido a que incrementa el riesgo de síndrome de serotonina (ver la sección de Contraindicaciones). En un paciente que requiera un tratamiento más urgente para una condición psiquiátrica, 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 del síndrome de serotonina para un paciente en particular, la desvenlafaxina debe interrumpirse prontamente y el linezolid o el azul de metileno intravenoso se pueden administrar. Es necesario examinar periódicamente al paciente para comprobar que no presenta síntomas del síndrome de serotonina, durante dos semanas, o hasta transcurridas 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa, lo que ocurra primero (ver la sección de Precauciones generales). La terapia con desvenlafaxina puede reanudarse 24 horas después de aplicada la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

Entre los pacientes incluidos en los estudios del trastorno depresivo mayor previos a la comercialización de succinato de desvenlafaxina, hubo cuatro adultos que ingirieron dosis mayores a 800 mg de succinato de desvenlafaxina (4000 mg [desvenlafaxina sola], 900, 1800 y 5200 mg [en combinación con otros fármacos]); todos los pacientes se recuperaron. Además, el hijo de 11 meses de edad de un paciente que ingirió de manera accidental 600 mg de succinato de desvenlafaxina, fue tratado y se recuperó.

No se conocen antídotos específicos para desvenlafaxina. La inducción de la emesis no se recomienda. Debido al volumen moderado de la distribución de este fármaco, es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la transfusión de intercambio sean de ayuda.

El tratamiento deberá consistir en las medidas generales empleadas en el manejo de la sobredosis con un ISRS/IRSN. Asegurar vías aéreas, oxigenación y ventilación adecuadas. Monitorear el ritmo cardiaco y los signos vitales. Asimismo, se recomiendan medidas generales de soporte y sintomáticas. El lavado gástrico con una sonda orogástrica de orificio grande, con protección adecuada de las vías aéreas, si es necesario podría estar indicado si se realiza poco después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. Se debe administrar carbón activado.

Abuso de drogas y dependencia

Dependencia física y psicológica

Aunque desvenlafaxina no ha sido estudiada sistemáticamente en estudios preclínicos o clínicos por su potencial para abuso, ninguna indicación de comportamiento de búsqueda del fármaco fue observada en los estudios clínicos.

15. PRESENTACIONES

Caja con, 14 y 28 tabletas de 50 o 100 mg en envase de burbuja.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25°C.
Consérvese en lugar seco.
Consérvese la caja bien cerrada.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se use en el embarazo, lactancia, ni en menores de 18 años.
No se deje al alcance de los niños.
Prohibida la venta fraccionada del producto.
Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no debe conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Su venta requiere receta médica.
Literatura exclusiva para médicos
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com o a la línea Pfizer 01 800 401 2002.

Este producto contiene colorante Amarillo No. 6 que puede producir reacciones alérgicas.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México, México

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 016M2009 SSA IV.
©Marca Registrada

Clave de IPP: 193300415F0041
Fecha de aprobación: 29-Jan-2020

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	12/AGO/19
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	16-Ago-19
Médico que revisó :	Alejandro Nenclares
Fecha de revisión:	16 Agosto 2019
Referencia:	CDSv23.0 (10Jul19)
Motivo y descripción del cambio:	Cambios en las secciones: 7. Precauciones Generales, 8. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, 9. Reacciones secundarios y Adversas, 11. Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio, 12. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y sobre la Fertilidad, 13. Dosis y vía de administración

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Pristiq®
Desvenlafaxina
Tableta
50 mg, 100 mg
Liberación prolongada

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Pristiq®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Desvenlafaxina.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta de liberación prolongada

Cada tableta contiene:

<i>Monohidrato de succinato de desvenlafaxina</i>	76 mg	152 mg
<i>Equivalente a de desvenlafaxina</i>	50 mg	100 mg
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Trastorno depresivo mayor

Desvenlafaxina está indicado para el:

- Tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en hombres y mujeres.
- Tratamiento agudo y de mantenimiento del trastorno depresivo mayor (TDM).

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

Desvenlafaxina está indicada en el tratamiento de los síntomas vasomotores moderados a severos (SVM) asociados con la menopausia.

5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, clorhidrato de desvenlafaxina o a cualquier excipiente de la formulación de desvenlafaxina.

No está indicado para usarse en la población pediátrica.

Desvenlafaxina es un inhibidor de la recaptación tanto de norepinefrina como de serotonina. El succinato de desvenlafaxina no debe usarse en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), ni dentro de los 14 días posteriores a la discontinuación del tratamiento con un IMAO. Con base en la vida media del succinato de desvenlafaxina, se deben dejar transcurrir por lo menos siete días después de suspender el succinato de desvenlafaxina antes de iniciar la administración de un IMAO. Iniciar succinato de desvenlafaxina en un paciente que está siendo tratado con un IMAO reversible como linezolid o a quienes se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, también está contraindicado debido a un riesgo incrementado de síndrome de serotonina (ver las secciones de Dosis y vía de administración y Precauciones generales).

Hipertensión arterial no controlada.

Embarazo y lactancia.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Empeoramiento clínico de los síntomas depresivos, cambios inusuales en el comportamiento y tendencias suicidas

El succinato de desvenlafaxina es un IRSN, una clase de medicamentos que pueden usarse para tratar la depresión. Se debe monitorear adecuadamente y observar de cerca a todos los pacientes tratados con desvenlafaxina para determinar si se presenta empeoramiento clínico o tendencias suicidas. Se debe alentar a los pacientes, sus familias y las personas encargadas de su atención, que estén alertas ante la presencia de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales en el comportamiento, agravamiento de la depresión e ideas suicidas, en particular cuando se inicia el tratamiento o durante cualquier cambio de la dosis o del esquema de administración de la dosis. Se debe considerar el riesgo de intento de suicidio, en particular en los pacientes deprimidos y se debe proporcionar la cantidad más pequeña del fármaco, de conformidad con el buen manejo del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

El suicidio constituye un riesgo conocido de depresión y de otro tipo de trastornos psiquiátricos que son fuertes factores de predicción de suicidio por sí mismos. Los análisis combinados de estudios a corto plazo controlados con placebo con medicamentos antidepresivos, (ISRS y otros) mostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años de edad) con trastornos de depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un incremento en el riesgo de tendencias suicidas con los antidepresivos en comparación con placebo en adultos mayores a 24 años; existió una reducción en el riesgo de tendencias suicidas con los antidepresivos en comparación con placebo en los adultos de 65 años en adelante.

Efectos de la discontinuación

Durante la comercialización de inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina (IRSN) e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), se han presentado reportes poscomercialización de efectos adversos ocurridos después de la discontinuación de estos medicamentos, en particular cuando es abrupta, incluyendo los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, trastornos sensoriales (por ejemplo, parestesias como sensaciones de descargas eléctricas), ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus, convulsiones, discapacidad visual e hipertensión. Si bien estos eventos generalmente son autolimitados han habido informes de síntomas graves de interrupción y, a veces, estos efectos pueden ser prolongados y graves. 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.

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 **Dosis y vía de administración** y **Reacciones secundarias y adversas**). En algunos pacientes, la interrupción puede necesitar ocurrir durante períodos de meses o más.

Disfunción sexual.

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección **Dosis y vía de administración**). Se han presentado reportes de disfunción sexual de larga duración en donde los síntomas han continuado después de la discontinuación de los IRSN.

Manía/hipomanía

En estudios clínicos se reportó manía en el 0.03% de los pacientes tratados con desvenlafaxina. La activación de la manía/hipomanía también se ha reportado en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor que fueron tratados con otros antidepresivos comerciales. Al igual que con

todos los antidepresivos, desvenlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes o antecedentes familiares de manía o hipomanía. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

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

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, se puede presentar el desarrollo de un síndrome de serotonina, potencialmente mortal o reacciones parecidas a un Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) con el tratamiento con desvenlafaxina, en particular con el uso concomitante con otros fármacos serotoninérgicos (incluidos los ISRS e IRSN, anfetaminas y triptanos) y con fármacos que alteran el metabolismo de la serotonina (p. ej. los IMAO, incluidos los IMAO reversibles como el linezolid y el azul de metileno por vía intravenosa), o con antipsicóticos u otros antagonistas de dopamina (ver secciones Dosis y vía de administración y Contraindicaciones). Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental, (por ejemplo, agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil e hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación,) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómito y diarrea). El síndrome de serotonina, en su forma más severa, puede parecerse a SNM, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con una posible rápida fluctuación de los signos vitales y cambios en la situación mental (Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Si el tratamiento concomitante con desvenlafaxina y otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico se justifica clínicamente, se recomienda la supervisión cuidadosa del paciente, en particular al inicio del tratamiento y cuando se incrementen las dosis.

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

Glaucoma de ángulo estrecho

Se ha reportado midriasis en asociación con desvenlafaxina; por ello, se debe monitorear a los pacientes con presión intraocular elevada o con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Coadministración de fármacos que contienen venlafaxina y/o desvenlafaxina

Desvenlafaxina es el principal metabolito activo de venlafaxina, un medicamento usado para tratar el síndrome depresivo mayor, la ansiedad generalizada, ansiedad social y los trastornos de pánico. Los productos que contienen succinato de desvenlafaxina no deben usarse concomitantemente con productos que contengan clorhidrato de venlafaxina u otros productos que contengan succinato de desvenlafaxina.

Efectos sobre la presión arterial

Se observaron en los estudios clínicos incrementos en la presión arterial en algunos pacientes, particularmente a dosis altas. Se deberá controlar la hipertensión pre-existente antes del tratamiento con desvenlafaxina. Los pacientes con desvenlafaxina deberán monitorear regularmente su presión arterial. Con desvenlafaxina se han reportado casos de presión arterial elevada que requieren tratamiento inmediato. Los incrementos sostenidos en la presión arterial podrían tener consecuencias adversas. Para los pacientes que han experimentado incrementos sostenidos de la presión arterial mientras se les administra desvenlafaxina, se deberá considerar la reducción de la dosis o la discontinuación. Se deberá tener precaución en pacientes tratados con condiciones subyacentes que pudieran comprometerse por incrementos en la presión arterial. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Síntomas vasomotores

Teniendo en cuenta las distintas características clínicas, la morbilidad asociada y el pronóstico de TDM y SVM, los proveedores de atención médica deben considerar con cuidado las ventajas y riesgos de utilizar la desvenlafaxina en cada grupo poblacional.

Trastornos Cardiovasculares / cerebrovasculares

Se recomienda tener precaución cuando se administra desvenlafaxina a pacientes con trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o del metabolismo de los lípidos. Se observaron aumentos en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca en estudios clínicos con desvenlafaxina. Desvenlafaxina no se ha evaluado de modo sistemático en pacientes con antecedentes recientes de infarto del miocardio, cardiopatía inestable, hipertensión no controlada o enfermedad cerebrovascular. Los pacientes con estos diagnósticos, salvo por la enfermedad cerebrovascular, fueron excluidos de los estudios clínicos. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Síntomas vasomotores Teniendo en cuenta las distintas características clínicas, la morbilidad asociada y el pronóstico de TDM y SVM, los proveedores de atención médica deben considerar con cuidado las ventajas y riesgos de utilizar la desvenlafaxina en cada grupo poblacional.

Lípidos séricos

Se observaron elevaciones séricas del colesterol total, colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) y triglicéridos en ayuno, relacionadas con la dosis en los estudios clínicos. Los parámetros de lípidos séricos deben considerarse durante el tratamiento con desvenlafaxina (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Crisis convulsivas

Se reportaron casos de crisis convulsivas en estudios clínicos de desvenlafaxina previos a la comercialización. Desvenlafaxina no se ha evaluado de manera sistemática en pacientes con trastornos convulsivos. Los pacientes con antecedentes de crisis convulsivas fueron excluidos de los estudios clínicos previos a la comercialización. Desvenlafaxina debe prescribirse con precaución en pacientes con un trastorno convulsivo. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Sangrado anormal

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), incluida la desvenlafaxina, pueden incrementar el riesgo de sangrados. El uso concomitante de aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), warfarina y otros anticoagulantes puede contribuir a aumentar este riesgo. Los eventos de sangrado relacionados con los ISRS e IRSN han variado desde equimosis, hematoma, epistaxis y petequia hasta hemorragias que ponían en peligro la vida. Se debe advertir a los pacientes acerca del riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de desvenlafaxina y AINE, aspirina y otros fármacos que afecten la coagulación o el sangrado.

Hiponatremia

Se han descrito casos de hiponatremia y/o de Síndrome de la Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SSIHAD) con los IRSN (incluyendo succinato de desvenlafaxina) e ISRS, por lo general en pacientes con depleción de volumen o deshidratados, incluidos los pacientes de edad avanzada y pacientes que toman diuréticos. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Efectos sobre la habilidad de conducir y utilizar máquinas.

Interferencia con el desempeño cognitivo y motor.

Los resultados de un estudio clínico que evaluó los efectos de desvenlafaxina sobre el desempeño conductual en personas sanas no reveló alteraciones clínicamente significativas en el desempeño psicomotor, cognitivo, o en el comportamiento complejo. No obstante, en virtud de que un fármaco que actúa sobre el SNC puede alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, se debe advertir a los pacientes sobre la operación de maquinaria peligrosa, incluidos los automóviles, hasta estar completamente seguros de que el tratamiento con desvenlafaxina no afecta de modo adverso su habilidad para realizar dichas actividades.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se ha determinado la seguridad de desvenlafaxina en el embarazo en humanos. Los estudios han demostrado que desvenlafaxina atraviesa la placenta humana. Desvenlafaxina sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si se espera que los beneficios superen los posibles riesgos. Si se usa

desvenlafaxina hasta el nacimiento o poco antes de éste, se deben considerar efectos por la suspensión en el recién nacido.

Se han reportado complicaciones, incluidas la necesidad de apoyo respiratorio, alimentación por sonda u hospitalización prolongada en neonatos expuestos a los IRSNs o ISRSs a fines del tercer trimestre. Dichas complicaciones pueden surgir inmediatamente en el parto.

Los datos de la Cohorte de Embarazo de Quebec informaron que, luego de la exposición a IRSNs (incluido desvenlafaxina) durante la segunda mitad del embarazo, se identificó hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) en el 0.2% de todos los recién nacidos; no se pudo establecer la importancia estadística en el incremento del riesgo de HPPRN como respuesta a la exposición durante el segundo/tercer trimestre.

En un estudio de observación, prospectivo, la mediana (rango intercuartil [IQR]) de la edad gestacional fue superior en lactantes nacidos de madres en el grupo de control en comparación con los nacidos de madres tratadas con antidepresivos (40 [de 39 a 40 semanas] frente a 39 [de 38 a 40 semanas]; $p < 0.05$). Los neonatos que nacieron de madres en el grupo de control presentaron, además, una longitud mediana mayor (IQR) al momento de nacer (51 [de 49 a 51.6] cm frente a 49 [de 47 a 51] cm; $p < 0.05$) en comparación con los infantes nacidos de madres en el grupo de casos. Los infantes presentaron, además, anomalías de comportamiento leves, clasificadas como funcionamiento menos óptimo respecto a la adaptación y grupos motores y autonómicos (utilizando la Escala de Evaluación Conductual del Neonato de Brazelton [BNBAS]); 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, hipertonia, vómitos, hiperreflexia, movimiento descoordinado de las extremidades, reactividad disminuida al inicio, agitación, falta de sueño y heces líquidas/abundantes. En 4 de los 5 recién nacidos, los eventos se resolvieron de manera espontánea, sin la necesidad de algún tratamiento farmacológico, mientras que un recién nacido requirió reanimación y presión positiva continua en las vías respiratorias (C-PAP) por 48 horas. A pesar de que la dificultad respiratoria se atribuyó a la concentración plasmática de venlafaxina o desvenlafaxina en el momento del nacimiento, la ocurrencia de los otros eventos adversos tiene correlación con los niveles en disminución de venlafaxina, señalando que estos eventos podrían indicar potencialmente síntomas de abstinencia en el recién nacido luego de la disminución de los niveles de venlafaxina después de la exposición a niveles del medicamento significativamente mayores en el útero.

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

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

Desvenlafaxina (O-desmetilvenlafaxina) se excreta en la leche materna. Sin embargo, no ocurrieron eventos adversos ni en las madres lactantes ni en los lactantes. 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.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Experiencia en estudios clínicos

La seguridad de desvenlafaxina se estableció en un total de 11,444 pacientes que fueron expuestos a por lo menos una dosis de desvenlafaxina que osciló entre 10 y 400 mg/día en estudios de TDM y SVM (8,453 en estudios de TDM; 2,991 en estudios de SVM) o de una experiencia después de la comercialización. Se evaluó la seguridad a largo plazo en 3,502 pacientes (2,140 en TDM y 1,362 en SVM) que estuvieron expuestos a desvenlafaxina por lo menos durante 6 meses y con 1,372 (421 en

TDM y 951 en SVM) pacientes expuestos durante un año. En general, las reacciones adversas fueron más frecuentes en la primera semana de tratamiento.

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas al medicamento (RAMs) dentro de cada clasificación por órgano y sistema (SOC) en orden decreciente de gravedad médica.

Tabla Combinada TDM y SVM - Reacciones Adversas

Clasificación por órgano y sistema	Reacciones Adversas^a
Trastornos del Sistema Inmunológico	Hipersensibilidad
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición	Hiponatremia, disminución del apetito
Trastornos Psiquiátricos	Manía, hipomanía, Síndrome de abstinencia, despersonalización, alucinación, insomnio, ansiedad, nerviosismo, sueños anormales, irritabilidad, disminución de la libido, anorgasmia, orgasmos anormales.
Trastornos del Sistema Nervioso	Síndrome de la serotonina [†] , convulsiones, síncope, trastorno extrapiramidal, discinesia, distonía [†] , dolor de cabeza, mareos, somnolencia, temblor, parestesia, alteración de la atención, disgeusia
Trastornos Oculares	Visión borrosa, midriasis
Trastornos del Oído y del Laberinto	Vértigo, tinnitus
Trastornos Cardiacos	Miocardiopatía por estrés (miocardiopatía de Takotsubo)*, taquicardia, palpitaciones
Trastornos Vasculares	Bochornos, hipotensión ortostática, frío periférico, aumento de la presión sanguínea
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	Epistaxis, bostezo
Trastornos Gastrointestinales	Pancreatitis aguda, diarrea, vómito, náuseas, sequedad bucal, constipación
Trastornos de la Piel y Tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson [*] , angioedema, hiperhidrosis, salpullido, alopecia, reacción de fotosensibilidad.
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido conectivo	Rigidez musculoesquelética
Trastornos Renales y Urinarios	Retención urinaria, vacilación urinaria, proteinuria
Trastornos del Sistema Reprodutor y de las mamas	Disfunción eréctil, eyaculación retardada, trastornos en la eyaculación, incapacidad para eyacular, disfunción sexual
Trastornos Generales y del Sitio de administración	Fatiga, astenia, escalofríos, sensación de nerviosismo
Investigaciones	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.

b. Los eventos adversos se han combinado a partir de estudios de TDM y SVM.

* RAMs identificadas después de la comercialización.

† La distonía se ha identificado solo en sujetos con TDM.

RAMs = Reacciones adversas al medicamento; TDM = Trastorno depresivo mayor; SVM = Síntomas vasomotores.

Eventos adversos cardiacos isquémicos

En estudios clínicos, hubo reportes no comunes de eventos adversos cardiacos isquémicos, incluidos isquemia miocárdica, infarto del miocardio y oclusión coronaria que requirió de revascularización; estos pacientes tenían múltiples factores subyacentes de riesgo cardiaco. Un número mayor de pacientes presentó estos eventos durante el tratamiento con desvenlafaxina, en comparación con placebo (Ver sección Precauciones generales).

Síntomas de discontinuación

Trastorno depresivo mayor

Las reacciones farmacológicas adversas reportadas en relación con la suspensión abrupta, la reducción de la dosis o la disminución progresiva del tratamiento en estudios clínicos de TDM a una tasa $\geq 2\%$ incluyen: mareo, síndrome de abstinencia, náuseas y cefalea. En general, los síntomas de privación ocurrieron con mayor frecuencia con dosis más altas y con duraciones más prolongadas del tratamiento (ver también: Dosis y vía de administración y Precauciones generales).

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

Las reacciones farmacológicas adversas reportadas en relación con la suspensión abrupta, la reducción de la dosis o la disminución progresiva del tratamiento en estudios clínicos de SVM a una tasa $>2\%$ incluyen: mareo, cefalea, náuseas, bochornos, insomnio, tinnitus, vértigo, diarrea, vómito y fatiga. La mayoría de los síntomas fueron leves y se resolvieron sin tratamiento (ver también las secciones Dosis y vía de administración y Precauciones generales).

Reacciones adversas que provocaron la suspensión del tratamiento

Trastorno depresivo mayor

Las reacciones adversas más comunes que provocaron la suspensión en por lo menos el 2% de los pacientes tratados con desvenlafaxina en estudios a corto plazo de hasta 12 semanas fueron: náusea (2%); en los estudios a largo plazo, de hasta 11 meses, ningún evento provocó la suspensión en por lo menos el 2% de los pacientes y en una proporción mayor que con el placebo en la fase de doble ciego.

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

Las reacciones adversas más comunes que provocaron la suspensión (es decir que provocaron la suspensión en por lo menos el 1% de los pacientes tratados con desvenlafaxina 100 mg) fueron: náuseas, mareos, cefalea, insomnio, fatiga, somnolencia y boca seca.

Pacientes pediátricos

El perfil de reacción adversa de PRISTIQ (en estudios clínicos controlados con placebo) en niños y adolescentes (de 7 a 17 años 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 $\geq 3\%$ en pacientes pediátricos y $<3\%$ en adultos*): Dolor abdominal superior, Aumento de peso, Gastroenteritis viral, Dismenorrea, Sobredosis accidental, Tos, Irritabilidad, Dolor orofaríngeo y Sinusitis.

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

Uso en geriatría

De los 7,785 pacientes en los estudios clínicos de TDM con desvenlafaxina, el 5% eran pacientes de 65 años de edad o mayores. No se observaron diferencias en general en la seguridad, ni la eficacia, entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, sin embargo; en los estudios a corto plazo controlados con placebo, hubo una mayor incidencia de hipotensión ortostática sistólica y en los estudios controlados con placebo, tanto a corto como a largo plazo, hubo incrementos en la presión arterial sistólica en pacientes ≥ 65 años de edad comparados con pacientes de <65 años de edad tratados con desvenlafaxina.

De los 2,498 pacientes en los estudios clínicos de SVM tratados con desvenlafaxina, el 3% era de 65 años de edad o mayor y el 6.7% era de 60 años de edad o mayor. No se observaron diferencias en general en la seguridad ni la eficacia entre los pacientes mayores y los más jóvenes.

Reacciones adversas reportadas con otros ISRSNs

Aunque la hemorragia gastrointestinal no se considera una reacción adversa para succinato de desvenlafaxina, es una reacción adversa para otros ISRSNs y también puede presentarse con succinato de desvenlafaxina.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO)

Se han reportado reacciones adversas, algunas de ellas serias, en pacientes que suspendieron recientemente un inhibidor de la monoamina oxidasa (IMAO) (incluidos los IMAO reversibles como el linezolid y el azul de metileno por vía intravenosa) e iniciaron antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a desvenlafaxina (IRSN e ISRS) o que suspendieron su tratamiento con IRSN e ISRS poco antes de iniciar su tratamiento con un IMAO (incluidos los IMAO reversibles como el linezolid y el azul de metileno por vía intravenosa). Ver secciones Dosis y vía de administración y Precauciones Generales). El uso concomitante de desvenlafaxina en pacientes que toman inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO) está contraindicado (Ver sección Precauciones generales).

Sistema nervioso central (SNC) - agentes activos

El riesgo de usar desvenlafaxina en combinación con otros fármacos que actúan sobre el SNC no se ha evaluado de modo sistemático. En consecuencia, se recomienda tener precaución cuando se tome desvenlafaxina en combinación con otros agentes que actúan sobre el SNC.

Síndrome de serotonina

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, puede ocurrir el síndrome de serotonina, un padecimiento potencialmente mortal, con el tratamiento con desvenlafaxina, en particular con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos (incluidos los triptanos, ISRSs otros IRSNs, anfetaminas, litio, sibutramina, fentanilo y sus análogos tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina, o la hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), con fármacos que alteren el metabolismo de la serotonina (como IMAO, incluido linezolid [un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo] y azul de metileno, o con los precursores de la serotonina (como suplementos de triptófano) (Ver también las secciones de Dosis y vía de administración, Contraindicaciones y Precauciones generales).

Si el tratamiento concomitante con desvenlafaxina y un ISRS, un IRSN o un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina [triptano) se justifica clínicamente, se aconseja una supervisión estrecha del paciente, en particular durante el inicio del tratamiento y cuando se incrementen las dosis. El uso concomitante de desvenlafaxina con precursores de serotonina (como suplementos de triptofano) no se recomienda (Ver sección Precauciones generales).

Etanol

Un estudio clínico demostró que desvenlafaxina no aumenta la alteración de las habilidades mentales y motoras causadas por el etanol. No obstante, al igual que con todos los fármacos que actúan sobre el SNC, se debe aconsejar a los pacientes que eviten consumir alcohol mientras toman desvenlafaxina.

Potencial de que otros fármacos afecten a desvenlafaxina

Inhibidores de CYP3A4

CYP3A4 tiene una participación mínima en la eliminación de desvenlafaxina. En un estudio clínico, ketoconazol (200 mg dos veces al día) aumentó la concentración del área bajo la curva contra tiempo (ABC) de desvenlafaxina (400 mg, dosis única) en casi un 43%, una interacción débil y $C_{m\acute{a}x}$ en casi 8%. El uso concomitante de desvenlafaxina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede resultar en una exposición más alta a desvenlafaxina.

Inhibidores de otras enzimas CYP

Con base en 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 desvenlafaxina.

Potencial de que desvenlafaxina afecte a otros fármacos

- *Fármacos metabolizados por CYP2D6*

Los estudios clínicos han demostrado que desvenlafaxina no tiene un efecto clínico relevante en el metabolismo del CYP2D6 a una dosis de 100 mg diarios. Cuando se administró succinato de desvenlafaxina a una dosis de 100 mg diarios junto con una dosis única de 50 mg de desipramina, un sustrato CYP2D6, el ABC de ésta aumentó aproximadamente en 17%. Cuando se administraron 400 mg, el ABC de desipramina aumentó en alrededor de 90%. Cuando se administró succinato de desvenlafaxina en una dosis de 100 mg al día en combinación con una dosis única de 60 mg de codeína, un sustrato CYP2D6 se metaboliza a morfina, el ABC de la codeína se mantuvo sin cambios, el ABC de la morfina se redujo aproximadamente un 8%.

El uso concomitante de desvenlafaxina con un fármaco metabolizado por CYP2D6 puede resultar en concentraciones más altas de este fármaco y disminución en las concentraciones de sus metabolitos de CYP2D6.

- *Fármacos metabolizados por CYP3A4*

Desvenlafaxina no inhibe ni induce *in vitro*, las isoenzimas CYP3A4. En un estudio clínico, desvenlafaxina (400 mg diarios) disminuyeron el ABC de midazolam (dosis única de 4 mg), un sustrato de CYP3A4, en aproximadamente 31%. En un segundo estudio, Pristiq 50 mg al día fue administrado concomitantemente con una dosis única de 4 mg de midazolam. El ABC y la Cmax del midazolam disminuyeron en aproximadamente un 29% y 14% respectivamente. El uso concomitante de desvenlafaxina con un fármaco metabolizado por CYP3A4 puede resultar en exposiciones más bajas a ese fármaco.

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

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

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

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

- *Fármacos metabolizados por CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 y 2C19*

Desvenlafaxina no inhibe *in vitro* las isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 y 2C19 y no se esperaría que afecte la farmacocinética de los fármacos que son metabolizados por esas isoenzimas CYP.

Transportador de la glicoproteína P

Desvenlafaxina *in vitro* no es un sustrato ni un inhibidor del transportador de la glicoproteína P.

Terapia electroconvulsiva

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

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogenicidad

Succinato de desvenlafaxina administrado por alimentación forzada a ratones y ratas durante dos años, no aumentó la incidencia de tumores en ninguno de los estudios.

Trastorno depresivo mayor

Se administró desvenlafaxina a ratones, a dosis de hasta 500/300 mg/kg/día (la dosis se redujo tras 45 semanas de administración). La dosis de 300 mg/kg/día es 90 veces, con base en mg/kg, la dosis máxima recomendada para humanos (DMRH) de 200 mg/día y 7 veces la DMRH, con base en mg/m².

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

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

Se administró desvenlafaxina a ratones, a dosis de hasta 500/300 mg/kg/día (se redujo la dosis tras 45 semanas de administración). La dosis de 300 mg/kg/día fue de 180 veces, con base en mg/kg, la dosis máxima recomendada para humanos (DMRH) de 100 mg/día y 15 veces la DMRH, con base en mg/m².

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

Mutagenicidad

Desvenlafaxina no fue mutagénica en el ensayo de mutación bacteriana *in vitro* (Prueba de Ames) y no fue clastogénica en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en células CHO cultivadas, ni en un ensayo de micronúcleos de ratones *in vivo*, ni en un ensayo de aberración cromosómica *in vivo* en ratas. Asimismo, desvenlafaxina no fue genotóxica en el ensayo *in vitro* de mutación de células mamíferas CHO y fue negativo en el ensayo de transformación de las células embrionarias *in vitro* BALB/c3T3 de ratones.

Trastornos de la fertilidad

Se observó reducción de la fertilidad en un estudio preclínico en el cual las ratas macho y hembra recibieron succinato de desvenlafaxina.

Trastorno depresivo mayor

Este efecto se notó a dosis orales de aproximadamente 30 veces, con base en mg/kg y cinco veces la dosis máxima humana (DMRH) de 200 mg/día con base en mg/m². No hubo efectos sobre la fertilidad a dosis orales de alrededor de nueve veces la DMRH con base en mg/kg y 1.5 veces la DMRH con base en mg/m². La relevancia de este hallazgo en humanos es desconocida.

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

Se notó este efecto a dosis orales de aproximadamente 60 veces con base en mg/kg y 10 veces la dosis máxima recomendada para humanos (DMRH) de 100 mg/día, con base en mg/m². No hubo efectos sobre la fertilidad a dosis orales de alrededor de 18 veces la DMRH con base en mg/kg y tres veces la DMRH con base en mg/m². Se desconoce la relevancia de este hallazgo en humanos.

Teratogenicidad

Trastorno depresivo mayor

Cuando se administró desvenlafaxina por vía oral a ratas y conejas preñadas durante el período de la organogénesis, no hubo evidencia de teratogenicidad en ratas a ninguna de las dosis examinadas, hasta 30 veces, con base en mg/kg y hasta 5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 200 mg/día (con base en mg/m²). En los conejos, no hubo evidencia de teratogenicidad a dosis de hasta 23 veces (con base en mg/kg) la DMRH de 200 mg/día, o 7 veces la DMRH (con base en mg/m²). No obstante, el peso de los fetos disminuyó en las ratas a una dosis sin efecto de 30 veces la DMRH (con base en mg/kg) y 5 veces la DMRH (con base en mg/m²).

Cuando se administró desvenlafaxina por vía oral a ratas preñadas a lo largo de la gestación y la lactancia, hubo una disminución en el peso de las crías e incremento en la muerte de las mismas durante los primeros cuatro días de la lactancia. Se desconoce la causa de estas muertes. La dosis sin efecto para la mortalidad de las crías de rata fue de 30 veces, con base en mg/kg y 5 veces la DMRH

de 200 mg/día (con base en mg/m²). El crecimiento posterior al destete y el desempeño reproductivo de la progenie no se vieron afectados por el tratamiento materno con desvenlafaxina a una dosis 90 veces la DMRH (con base en mg/kg) y 15 veces la DMRH (con base en mg/m²).

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

Cuando se administró desvenlafaxina por vía oral a ratas y conejas preñadas durante el período de la organogénesis, no hubo evidencia de teratogenicidad en ratas a ninguna de las dosis examinadas, hasta 60 veces, con base en mg/kg y hasta 10 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 100 mg/día (con base en mg/m²). En los conejos, no hubo evidencia de teratogenicidad a dosis de hasta 45 veces (con base en mg/kg) la DMRH de 100 mg/día, o 15 veces la DMRH (con base en mg/m²). No obstante, el peso de los fetos disminuyó en las ratas a una dosis sin efecto de 60 veces la DMRH (con base en mg/kg) y 10 veces la DMRH (con base en mg/m²).

Cuando se administró succinato de desvenlafaxina por vía oral a ratas preñadas a lo largo de la gestación y la lactancia, hubo una disminución en el peso de las crías e incremento en la muerte de las mismas durante los primeros cuatro días de la lactancia. Se desconoce la causa de estas muertes. La dosis sin efecto para la mortalidad de las crías de rata fue de 60 veces, con base en mg/kg y 10 veces la DMRH de 100 mg/día (con base en mg/m²). El crecimiento posterior al destete y el desempeño reproductivo de la progenie no se vieron afectados por el tratamiento materno con desvenlafaxina a una dosis 180 veces la DMRH (con base en mg/kg) y 29 veces la DMRH (con base en mg/m²).

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral

Trastorno depresivo mayor

La dosis recomendada para desvenlafaxina es de 50 mg una vez al día, con o sin alimentos. En estudios clínicos, las dosis de 50 a 400 mg/día demostraron ser eficaces, si bien no se demostró ningún beneficio adicional con dosis mayores a 50 mg/día. Con base en el criterio clínico, si se indican incrementos individuales en la dosis en los pacientes, éstos deben ocurrir en forma gradual y a intervalos no menores a siete días. La dosis máxima no debe exceder de 200 mg/día.

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

La dosis recomendada para desvenlafaxina es de 100 mg una vez al día, con o sin alimentos. Se recomienda iniciar con una dosis de 50 mg/día hasta por siete días, con el fin de permitir que los pacientes se ajusten al medicamento antes de incrementar la dosis a 100 mg/día. Se debe reevaluar a los pacientes en forma periódica para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Trastorno depresivo mayor

La dosis inicial recomendada en pacientes con disfunción renal severa (CrCl de 24 horas <30 mL/min.) o enfermedad renal terminal (ERT) es de 50 mg cada tercer día. Debido a la variabilidad individual de la depuración en estos pacientes, la individualización de la dosis es deseable. No deben darse dosis complementarias a estos pacientes después de la diálisis (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Síntomas vasomotores asociados con la menopausia

La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl de 24 horas <30 mL/min.) o enfermedad renal terminal (ERT) es de 100 mg cada tercer día. No deben darse dosis complementarias a estos pacientes después de la diálisis. Se recomienda ajustar la dosis de 50 mg cada tercer día hasta por 7 días, a 100 mg cada tercer día con el fin de permitir que los pacientes se ajusten al medicamento. Debido a la variabilidad individual de la depuración en estos pacientes, la individualización de la dosis es deseable. (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Uso pediátrico

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

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

Uso en pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis sólo con base en la edad; no obstante, se debe considerar la posible reducción de la depuración renal de desvenlafaxina cuando se determina la dosis (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

En algunos pacientes de edad avanzada no se puede descartar una sensibilidad mayor a la desvenlafaxina.

Discontinuación de desvenlafaxina

Se han reportado síntomas asociados con la suspensión de desvenlafaxina, otros IRSN e ISRS. Se deben monitorear estos síntomas en los pacientes cuando se suspende el tratamiento. Se recomienda, una reducción gradual de la dosis en vez de una interrupción abrupta siempre que sea posible. Si se presentan síntomas intolerables tras la reducción de la dosis o al suspenderse el tratamiento, se debe considerar restablecer la dosis prescrita con anterioridad. En lo sucesivo, el médico podrá continuar reduciendo la dosis, pero de modo más gradual. (Ver secciones Precauciones generales y Reacciones secundarias y adversas). En algunos pacientes, se puede necesitar de la suspensión durante meses o incluso periodos más largos.

Cambio de los pacientes de otros antidepresivos a desvenlafaxina

Se han reportado síntomas de discontinuación cuando se cambian a los pacientes de otros antidepresivos, incluyendo venlafaxina, a desvenlafaxina. Puede ser necesario la disminución progresiva de la dosis del antidepresivo inicial para minimizar los síntomas de discontinuación.

Uso de desvenlafaxina con IMAO reversibles como linezolid o azul de metileno (cloruro de metiltionina)

No inicie desvenlafaxina a pacientes bajo tratamiento con un IMAO reversible como linezolid o a quienes se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, debido a que incrementa el riesgo de síndrome de serotonina (ver la sección de Contraindicaciones). En un paciente que requiera un tratamiento más urgente para una condición psiquiátrica, 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 del síndrome serotonina para un paciente en particular, la desvenlafaxina debe interrumpirse prontamente y el linezolid o el azul de metileno intravenoso se pueden administrar. Es necesario examinar periódicamente al paciente para comprobar que no presenta síntomas del síndrome de serotonina, durante dos semanas, o hasta transcurridas 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa, lo que ocurra primero (ver la sección de Precauciones generales). La terapia con desvenlafaxina puede reanudarse 24 horas después de aplicada la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

Entre los pacientes incluidos en los estudios del trastorno depresivo mayor previos a la comercialización de succinato de desvenlafaxina, hubo cuatro adultos que ingirieron dosis mayores a 800 mg de succinato de desvenlafaxina (4000 mg [desvenlafaxina sola], 900, 1800 y 5200 mg [en combinación con otros fármacos]); todos los pacientes se recuperaron. Además, el hijo de 11 meses de edad de un

paciente que ingirió de manera accidental 600 mg de succinato de desvenlafaxina, fue tratado y se recuperó.

No se conocen antidotos específicos para desvenlafaxina. La inducción de la emesis no se recomienda. Debido al volumen moderado de la distribución de este fármaco, es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la transfusión de intercambio sean de ayuda.

El tratamiento deberá consistir en las medidas generales empleadas en el manejo de la sobredosis con un ISRS/IRSN. Asegurar vías aéreas, oxigenación y ventilación adecuadas. Monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales. Asimismo, se recomiendan medidas generales de soporte y sintomáticas. El lavado gástrico con una sonda orogástrica de orificio grande, con protección adecuada de las vías aéreas, si es necesario podría estar indicado si se realiza poco después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. Se debe administrar carbón activado.

Abuso de drogas y dependencia

Dependencia física y psicológica

Aunque desvenlafaxina no ha sido estudiada sistemáticamente en estudios preclínicos o clínicos por su potencial para abuso, ninguna indicación de comportamiento de búsqueda del fármaco fue observada en los estudios clínicos.

13. PRESENTACIONES

Caja con, 14 y 28 tabletas de 50 o 100 mg en envase de burbuja.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se use en el embarazo, lactancia, ni en menores de 18 años.

No se deje al alcance de los niños.

Prohibida la venta fraccionada del producto.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no debe conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com o a la línea Pfizer 01 800 401 2002.

Este producto contiene colorante Amarillo No. 6 que puede producir reacciones alérgicas.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México, México

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 016M2009 SSA IV.
®Marca Registrada

Clave de IPP: 193300415F0041
Fecha de aprobación: 29-Jan-2020

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	12/AGO/19
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	16-Ago-19
Médico que revisó:	Alejandro Nenclares
Fecha de revisión:	16 Agosto 2019
Referencia:	CDSv23.0 (10Jul19)
Motivo y descripción del cambio:	Cambios en las secciones: 7. Precauciones Generales, 8. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, 9. Reacciones secundarios y Adversas, 11. Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio, 12. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y sobre la Fertilidad, 13. Dosis y vía de administración