

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DESVE (DESVENLAFAXINA) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LP 50MG

REG. SANITARIO F-24399

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Desvenlafaxina (como succinato monohidrato) 50 mg

Excipientes: (hidroxipropilmetilcelulosa K100 LV, hidroxipropilmetilcelulosa K100 M CR, celulosa microcristalina, estearato de magnesio vegetal, talco, alcohol polivinílico, polietilenglicol, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, agua purificada) c.s.

1. INDICACIONES

Este medicamento está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM). Este medicamento no está indicado para uso en ninguna población pediátrica.

2. RESULTADOS DE EFICACIA

La eficacia de la desvenlafaxina como tratamiento de la depresión se estableció en cuatro estudios de dosis fija, controlados con placebo, doble ciego y randomizados de 8 semanas en pacientes ambulatorios adultos que atendieron a los criterios de trastorno depresivo mayor del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales DSM-IV). En el primer estudio, los pacientes recibieron 100 mg (n = 114), 200 mg (n = 116) o 400 mg (n = 113) de desvenlafaxina una vez al día o placebo (n = 118). En un segundo estudio, los pacientes recibieron 200 mg (n = 121) o 400 mg (n = 124) de desvenlafaxina una vez al día o placebo (n = 124). En otros dos estudios, los pacientes recibieron 50 mg (n = 150 y n = 164) o 100 mg (n = 147 y n = 158) de desvenlafaxina una vez al día o placebo (n = 150 y n = 161).

La desvenlafaxina mostró superioridad en relación con el placebo medida por la mejora en la puntuación total en la Escala de Clasificación de Depresión de Hamilton de 17 ítems (HAM-D17) en cuatro estudios, y con base en la Escala de Impresiones Clínicas Globales - Mejora (CGI-I) En tres de los cuatro estudios. No hubo evidencias claras de que dosis mayores a 50 mg / día hubieran dado algún beneficio adicional.

En un estudio a largo plazo, los pacientes ambulatorios adultos que atendieron a los criterios de trastorno depresivo mayor del DSM-IV y que respondieron a 12 semanas de tratamiento agudo con la desvenlafaxina han sido aleatorizados para la misma dosis (200 o 400 mg / día) que recibieron durante el tratamiento agudo o para el placebo por hasta 26 semanas de observación para la recidiva. Respuesta durante la fase abierta se definió como la puntuación total en el HAM-D17 <11 Día 84 en la evaluación de la recurrencia durante la fase de doble ciego se definió como sigue: (1) puntuación total en el HAM-D17 ≥ 16 en cualquier (2) puntuación en la CGI-I ≥ 6 (frente al Día 84) en cualquier visita al consultorio o (3) discontinuación del estudio debido a la respuesta insatisfactoria. Los pacientes que recibieron el tratamiento continuo con la desvenlafaxina presentaron tasas de recidiva, significativamente menores, con respecto a las 26 semanas subsiguientes en comparación con las que recibieron placebo.

Los análisis de la relación entre el resultado del tratamiento y la edad y el sexo no sugirieron ningún diferencial de responsividad con base en esas características de los pacientes. No había suficiente información para determinar el efecto de la raza sobre el resultado en estos estudios.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DESVE (DESVENLAFAXINA) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LP 50MG

REG. SANITARIO F-24399

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Los estudios preclínicos han demostrado que la desvenlafaxina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). La eficacia clínica de la desvenlafaxina está relacionada con el aumento de la acción de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central.

La desvenlafaxina no tiene afinidad significativa por varios receptores, incluyendo receptores muscarínicocolinérgicos, histaminérgicos H1 o α 1-adrenérgicos in vitro. Se ha sugerido que la actividad farmacológica en estos receptores está asociada a varios efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares observados con otros medicamentos psicotrópicos. En el mismo ensayo completo de perfil de unión, la desvenlafaxina tampoco presentó afinidad significativa por varios canales iónicos, incluyendo canales de ion calcio, cloruro, potasio y sodio. También no presentó actividad inhibitoria en la monoaminooxidasa (MAO). La desvenlafaxina no presentó actividad significativa en el estudio del canal de potasio cardíaco (hERG) in vitro. En modelos preclínicos con roedores, la desvenlafaxina demostró actividad predictiva de acciones antidepresivas, ansiolíticas, termorreguladoras y propiedades inhibitorias del dolor.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de una dosis única de desvenlafaxina es lineal y proporcional a la dosis en un intervalo de dosis de 50 a 600 mg / día. La media de vida terminal media, $t_{1/2}$, es de aproximadamente 11 horas. Con la administración una vez al día, las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio se alcanzan en aproximadamente 4-5 días. En el estado de equilibrio, la acumulación de dosis múltiples de la desvenlafaxina es lineal y previsible a partir del perfil farmacocinético de dosis única.

La farmacocinética de la desvenlafaxina se ha evaluado completamente en mujeres y hombres. Hubo diferencias mínimas en el sexo; Los datos de todos los individuos se presentan a continuación.

Absorción y Distribución

El succinato de desvenlafaxina monohidrato es bien absorbido, con una biodisponibilidad oral absoluta del 80%.

El tiempo medio para la concentración plasmática máxima ($T_{máx}$) es de aproximadamente 7,5 horas después de la administración oral.

El AUC y la $C_{máx}$ de 6.747 ng.h / ml y 376 ng / ml, respectivamente, se observan después de dosis múltiples de 100 mg.

Efectos de los alimentos

Un estudio del efecto de la presencia de alimentos involucrando la administración de la desvenlafaxina a sujetos sanos en ayunas y en presencia de alimentos (comida con alto contenido de grasa) indicó que la $C_{máx}$ aumentó cerca del 16% en presencia de alimentos, AUC fueron similares. Esta diferencia no es clínicamente significativa; Por lo tanto, la desvenlafaxina puede tomarse independientemente de las comidas.

La unión a proteínas plasmáticas de la desvenlafaxina es baja (30%) e independiente de la concentración del medicamento. El volumen de distribución de la desvenlafaxina en estado de equilibrio después de la administración intravenosa es de 3,4 L / kg, indicando la distribución en compartimentos no vasculares.

Metabolismo y eliminación

Aproximadamente el 45% de la desvenlafaxina se excreta inalterada en la orina. La desvenlafaxina se metaboliza principalmente por conjugación (mediada por isoformas de la UGT, incluyendo UGT1A1, UGT1A3, UGT2B4, UGT2B15 y UGT2B17) y, en menor

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DESVE (DESVENLAFAXINA) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LP 50MG

REG. SANITARIO F-24399

grado, a través del metabolismo oxidativo. Aproximadamente el 19% de la dosis administrada se excreta como el metabolito glucurónido y <5% como el metabolito oxidativo (N, Odidesmetilvenlafaxina) en la orina. La CYP3A4 es la isoenzima del citocromo P450 predominante que actúa como mediador del metabolismo oxidativo (N-desmetilación) de la desvenlafaxina

Uso Geriátrico

En un estudio conducido con sujetos sanos que recibieron dosis de hasta 300 mg, hubo una reducción dependiente de la edad de depuración (depuración) de la desvenlafaxina, resultando en un aumento del 32% de la $C_{m\acute{a}x}$ y un aumento del 55% de los valores del AUC De los individuos con más de 75 años en comparación con los individuos entre 18 y 45 años. No se observaron diferencias en relación a la seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) y pacientes más jóvenes, pero no se puede desconsiderar la mayor sensibilidad de algunos pacientes mayores. No hubo necesidad de ajuste de dosis exclusivamente con base en la edad; Sin embargo, una posible reducción del aclaramiento renal de la desvenlafaxina debe ser considerada al determinar la dosis (ver apartado 8. Posología y Modo de Uso) a ser utilizada.

Uso Pediátrico

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

Pacientes con Insuficiencia Renal

La farmacocinética del succinato de desvenlafaxina monohidrato 100 mg se ha estudiado en sujetos con insuficiencia renal leve (n = 9), moderada (n = 8) y grave (n = 7) y enfermedad renal en fase terminal (DRET) Necesidad de diálisis (n = 9) y en sujetos control sanos pareados por edad (n = 8). La eliminación se correlacionó significativamente con el aclaramiento de creatinina. El aclaramiento corpóreo total se redujo en un 29% en la insuficiencia renal leve, un 39% en la moderada, un 51% en la grave y un 58% en la ERET en comparación con los sujetos sanos. La depuración reducida resultó en aumentos de las AUC del 42% en los sujetos con insuficiencia renal leve ($CrCl$ de 24 h = 50-80 mL / min), 56% en moderada ($CrCl$ de 24 h = 30-50 mL / min), 108 % En grave ($CrCl$ de 24 h <30 mL / min) y 116% en los individuos con DRET.

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

Menos del 5% del medicamento en el organismo se ha depurado durante un procedimiento de hemodiálisis estándar de 4 horas. Por lo tanto, las dosis complementarias no se deben administrar a los pacientes después de la diálisis. El ajuste de dosis se recomienda en pacientes con insuficiencia de la función renal significativa (ver apartado 8. Posología y modo de empleo).

Pacientes con Insuficiencia Hepática

La farmacocinética del succinato de desvenlafaxina monohidrato 100 mg se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A, n = 8), moderada (Child-Pugh B, n=8), grave (Child-Pugh C , N=8) y en sujetos sanos (n = 12).

El AUC promedio se incrementó en aproximadamente un 31% y un 35% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Los valores medios de AUC fueron equivalentes en individuos con insuficiencia hepática leve y en sujetos sanos (diferencia <5%). La depuración sistémica (CL / F) se redujo en aproximadamente un 20% y un 36% en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Los

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DESVE (DESVENLAFAXINA) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LP 50MG

REG. SANITARIO F-24399

valores de CL / F fueron equivalentes en individuos con insuficiencia hepática leve y en sujetos sanos (diferencia <5%).

La t1 / 2 media cambió de aproximadamente 10 horas en sujetos sanos y en individuos con insuficiencia hepática leve a 13 y 14 horas en insuficiencia hepática moderada y grave, respectivamente (ver apartado 8. Posología y Modo de empleo).

Estudio minucioso del intervalo QTc

En un estudio minucioso del intervalo QTc con criterios determinados de manera prospectiva, en mujeres sanas, la desvenlafaxina no causó prolongación del intervalo QT. Además, no se observó ningún efecto sobre el intervalo QRS.

Datos preclínicos de seguridad

Carcinogenicidad

El succinato de desvenlafaxina monohidrato administrado por sonda oral a ratones y ratas durante 2 años no aumentó la incidencia de tumores en ningún estudio.

Los ratones recibieron desvenlafaxina en dosis hasta 500/300 mg / kg / día (dosis reducida después de 45 semanas de administración). La dosis de 300 mg / kg / día es 90 veces (en mg / kg) la dosis humana máxima recomendada (DHMR) de 200 mg / día, y 7 veces (en mg / m²) a DHMR.

Los ratones recibieron desvenlafaxina en 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 (en mg / kg) a DHMR de 200 mg / día, y de 15 (machos) o 24 (hembras) veces (en mg / m²) el DHMR De 200 mg / día.

Mutagenicidad

La desvenlafaxina no fue mutagénica en el ensayo in vitro de mutación bacteriana (prueba de Ames) y no fue clastogénico en un ensayo in vitro de aberración cromosómica en cultivos de células CHO, un ensayo in vivo de micronúcleo de ratón, o un ensayo in vivo De aberración cromosómica en ratas. Además, la desvenlafaxina no fue genotóxica en el ensayo in vitro de mutación de progresión de células CHO de mamíferos y fue negativa en el ensayo in vitro de transformación celular de embriones de ratones BALB / c-3T3.

Comprometimiento de la fertilidad

La fertilidad reducida fue observada en un estudio preclínico en el cual ratas y ratas recibieron succinato de desvenlafaxina monohidrato.

Este efecto se observó en dosis orales de aproximadamente 30 veces (en mg / kg) y 5 veces (en mg / m²) la dosis humana máxima (DHMR) de 200 mg / día. No hubo efecto en la fertilidad para dosis orales de aproximadamente 9 veces (en mg / kg) y 1,5 veces (en mg / m²) a DHMR. La relevancia de este hallazgo en humanos es desconocida.

Teratogenicidad

Cuando la desvenlafaxina se administró por vía oral a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis, no hubo evidencia de teratogenicidad en ratas con ninguna dosis probada, hasta 30 veces (en mg / kg) y hasta 5 veces (en mg / m²) La dosis humana máxima recomendada (DHMR) de 200 mg / día en ratas. En conejos, no hubo evidencia de teratogenicidad en dosis hasta 23 veces (en mg / kg) a DHMR de 200 mg / día, o 7 veces (en mg / m²) a DHMR. Sin embargo, los pesos fetales se redujeron en ratas con una dosis sin efecto de 30 veces (en mg / kg) y 5 veces (en mg / m²) a DHMR.

Cuando el succinato de desvenlafaxina monohidrato fue administrado por vía oral a ratas preñadas durante la gestación y la lactancia, hubo una disminución en el peso de las crías y el aumento del número de muertes de las crías durante los primeros cuatro días de

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DESVE (DESVENLAFAXINA) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LP 50MG REG. SANITARIO F-24399

lactancia. La causa de estas muertes no es conocida. La dosis sin efecto para la mortalidad de las crías fue de 30 veces (en mg / kg) y 5 veces (en mg / m²) a DHMR de 200 mg / día. El crecimiento y el rendimiento reproductivo post-destete de la cría no se vieron afectados por el tratamiento materno con desvenlafaxina en la dosis de 90 veces (en mg / kg) y 15 veces (en mg / m²) a DHMR.

El tiempo medio estimado para el inicio de la acción terapéutica de succinato de desvenlafaxina monohidrato es de hasta 7 días.

4. CONTRAINDICACIONES

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

La desvenlafaxina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y de la noradrenalina. Este medicamento no debe utilizarse en combinación con un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO) o en al menos 14 días después de la interrupción del tratamiento con un IMAO. En base a la vida media del succinato de desvenlafaxina monohidrato, se debe esperar al menos 7 días después de la interrupción del succinato de desvenlafaxina monohidrato antes de iniciar un IMAO. El succinato de desvenlafaxina monohidrato en un paciente que está siendo tratado con un IMAO reversible, como la linezolidina, o en pacientes cuyo azul de metileno intravenoso ha sido administrado también está contraindicado debido a un aumento del riesgo del síndrome de serotonina (ver ítem 8. Posología y forma de uso y artículo 5. Advertencias y precauciones).

Este medicamento está contraindicado para uso por población pediátrica.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Desmejoramiento Clínico de Síntomas Depresivos, Alteraciones inusual de Comportamiento y Suicidalidad

El succinato de desvenlafaxina monohidrato es un IRSN (inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina), una clase de medicamentos que puede utilizarse para tratar la depresión. Todos los pacientes tratados con la desvenlafaxina deben monitorizarse adecuadamente y observarse atentamente para empeorar la clínica y la suicidalidad. Los pacientes, sus familiares y sus cuidadores deben ser estimulados a estar alertas a la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (agitación psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales de comportamiento, Empeoramiento de la depresión e ideación suicida, especialmente al iniciar la terapia o durante cualquier alteración de la dosis o del esquema de dosificación. El riesgo de intento de suicidio debe ser considerado, especialmente en pacientes deprimidos, y la menor cantidad del medicamento, compatible con el buen tratamiento del paciente, debe ser suministrada para reducir el riesgo de sobredosis.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y algunos otros trastornos psiquiátricos y estos trastornos por sí solos son fuertes predictores de suicidio. Los análisis agrupados de estudios controlados con placebo a corto plazo de medicamentos antidepresivos (ISRS [inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina] y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidios en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años de edad) con una depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento del riesgo de suicidarse con

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DESVE (DESVENLAFAXINA) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LP 50MG REG. SANITARIO F-24399

antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años; Hubo una reducción del riesgo de suicidarse con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años o más.

Manía / Hipomanía

En estudios clínicos, la manía se ha reportado en el 0,03% de los pacientes tratados con la desvenlafaxina. La activación de la manía / hipomanía también fue reportada en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor que fueron tratados con otros antidepresivos comercializados. Como ocurre con todos los antidepresivos, la desvenlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con historia personal o historia familiar de manía o hipomanía (ver ítem 9. Reacciones adversas).

Síndrome de la Serotonina o Reacciones similares al Síndrome Neuroléptico Maligna (SNM)

Como ocurre con otros agentes serotoninérgicos, el desarrollo de un síndrome de serotonina potencialmente mortal o reacciones similares al Síndrome Neuroléptico Maligna (SNM) puede ocurrir con el tratamiento con la desvenlafaxina, particularmente con El uso concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo ISRS, IRSNs y triptanos), con medicamentos que perjudican el metabolismo de la serotonina (por ejemplo, IMAO, incluyendo IMAO reversibles como la linezolid y el azul de metileno intravenoso), o con antipsicóticos u otros antagonistas De la dopamina (ver apartado 8. Posología y modo de empleo y artículo 4. Contraindicaciones). Los síntomas del síndrome de serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial inestable e hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y / O síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos y diarrea). El síndrome de serotonina, en su forma más grave, puede asemejarse a la SNM, que incluye la hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y alteraciones del estado mental (ver ítem 6. Interacciones Medicamentosas).

Si el tratamiento concomitante con la desvenlafaxina y otros agentes que pueden afectar al sistema neurotransmisor serotoninérgico y / o dopaminérgico es clínicamente justificado, se recomienda la observación rigurosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de la dosis. No se recomienda el uso concomitante de la desvenlafaxina con precursores de la serotonina (como suplementos de triptófano).

El glaucoma de ángulo cerrado se midió en combinación con la desvenlafaxina; Por lo tanto, los pacientes con una presión intraocular aumentada o aquellos en riesgo de glaucoma de ángulo estrecho / cerrado deben ser monitoreados (ver ítem 9. Reacciones Adversas).

Concomitante de Medicamentos Contiene venlafaxina y / o desvenlafaxina

La desvenlafaxina es el principal metabolito activo de venlafaxina. Los productos que contengan succinato de desvenlafaxina monohidrato no deben utilizarse concomitantemente con los productos que contengan clorhidrato de venlafaxina u otros productos que contengan succinato de desvenlafaxina monohidrato.

Efectos sobre la presión arterial

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DESVE (DESVENLAFAXINA) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LP 50MG REG. SANITARIO F-24399

Los aumentos de la presión arterial se observaron en algunos pacientes en estudios clínicos, particularmente con dosis mayores. La hipertensión preexistente debe controlarse antes del tratamiento con desvenlafaxina. Los pacientes que reciben la desvenlafaxina deben realizar un monitoreo regular de la presión arterial. Los casos de presión arterial alta con necesidad de tratamiento inmediato se comunicaron con la desvenlafaxina. Los aumentos mantenidos de la presión arterial pueden tener consecuencias adversas. Para los pacientes que presentan un aumento mantenido de la presión arterial mientras reciben la desvenlafaxina, la reducción de la dosis o la discontinuación debe ser considerada.

Se debe tener precaución con pacientes con condiciones clínicas que puedan ser afectadas por aumentos de la presión arterial (ver ítem 9. Reacciones adversas).

Cardiovascular / Vascular Cerebral

Se debe tener precaución en la administración de la desvenlafaxina a pacientes con trastornos cardiovasculares, vasculares cerebrales o del metabolismo lipídico. Se han observado aumentos de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca en estudios clínicos con desvenlafaxina. La desvenlafaxina no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con historia reciente de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca inestable, hipertensión no controlada o enfermedad vascular cerebral. Los pacientes con estos diagnósticos, excepto enfermedad vascular cerebral, fueron excluidos de los estudios clínicos (ver ítem 9. Reacciones adversas).

Angina inestable

La desvenlafaxina no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con angina inestable, por lo que su uso no se recomienda en esta población. Los aumentos relacionados con la dosis de desvenlafaxina, el colesterol total sérico, el colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) y los triglicéridos se observaron en estudios clínicos. El control periódico de los lípidos séricos debe ser realizado durante el tratamiento con la desvenlafaxina, quedando a criterio médico la frecuencia de ese control.

Convulsiones

Los casos de convulsión se han notificado en estudios clínicos con desvenlafaxina. La desvenlafaxina no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con trastorno convulsivo. Los pacientes con historia de convulsiones fueron excluidos de los estudios clínicos. Este medicamento debe ser prescrito con precaución en estos pacientes (ver apartado 9. Reacciones adversas).

Efectos de la discontinuación del tratamiento con succinato de desvenlafaxina monohidratado

Durante la comercialización de los IRSN e ISRS, hubo informes espontáneos de acontecimientos adversos que ocurrieron en la discontinuación de estos medicamentos, especialmente cuando se repentina, incluyendo los siguientes: humor disfórico, irritabilidad, agitación, mareo, disturbios sensoriales (Por ejemplo, parestesias como sensaciones de choque eléctrico), ansiedad, confusión, dolores de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. Aunque estos eventos son generalmente autolimitados, hubo informes de síntomas serios de discontinuación.

Los pacientes deben ser monitoreados para los síntomas en la discontinuación del tratamiento con succinato de desvenlafaxina monohidrato. Se recomienda una reducción

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DESVE (DESVENLAFAXINA) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LP 50MG REG. SANITARIO F-24399

gradual de la dosis en lugar de la interrupción repentina siempre que sea posible. Si se presentan síntomas intolerables después de una disminución de la dosis o en la discontinuación del tratamiento, debe considerarse el reinicio de la dosis prescrita anteriormente (ver apartado 8. Posología y modo de empleo y artículo 9. Reacciones adversas).

Sangrado anormal

Los IRSN e ISRS, incluyendo el succinato de desvenlafaxina monohidrato, pueden aumentar el riesgo de eventos de sangrado. El uso concomitante de ácido acetilsalicílico, drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs), warfarina y otros anticoagulantes puede contribuir a este riesgo. Los sangrados relacionados con los IRSN e ISRS varían de equimosis, hematoma, epistaxis y petequia a hemorragias potencialmente mortales. Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de succinato de desvenlafaxina monohidrato y AINEs, ácido acetilsalicílico u otras sustancias que afectan a la coagulación o sangrado.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o con enfermedad renal en fase final (DREF), el aclaramiento de succinato de desvenlafaxina monohidrato estaba disminuido, prolongando así la vida media de eliminación de la droga. Como resultado, hubo un aumento potencial y clínicamente significativo de la exposición al succinato de desvenlafaxina monohidrato. El ajuste de dosificación (50 mg en días alternos) es necesario para pacientes con insuficiencia renal grave o DREF. Las dosis no deben ser escalonadas en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o DREF.

Hiponatremia

Los casos de hiponatremia y / o del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) se describieron con IRSN (incluyendo succinato de desvenlafaxina monohidratado) e ISRS, generalmente en pacientes hipovolémicos o deshidratados, incluyendo pacientes ancianos y pacientes que toman diuréticos (ver ítem 9. Reacciones adversas).

Enfermedad Pulmonar Intersticial y Neumonía Eosinofílica

La enfermedad pulmonar intersticial y la neumonía eosinofílica asociadas a la terapia con venlafaxina (droga madre de succinato de desvenlafaxina monohidrato) se han comunicado raramente. La posibilidad de estos efectos adversos debe considerarse en pacientes tratados con succinato de desvenlafaxina monohidrato que desarrollan disnea progresiva, tos o incomodidad torácica. Estos pacientes deben someterse a una evaluación médica inmediata y se debe considerar la discontinuación del succinato de desvenlafaxina monohidrato.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

No se ha establecido la seguridad de la desvenlafaxina en el embarazo en humanos. La desvenlafaxina sólo debe administrarse a las mujeres embarazadas si los beneficios esperados superan los posibles riesgos. Si la desvenlafaxina se utiliza hasta o poco antes del nacimiento, deben tenerse en cuenta los efectos de la discontinuación en el recién nacido.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DESVE (DESVENLAFAXINA) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LP 50MG REG. SANITARIO F-24399

Las complicaciones, incluyendo la necesidad de soporte respiratorio, alimentación por sonda o hospitalización prolongada, se han notificado en recién nacidos expuestos a IRSN o ISRS al final del tercer trimestre. Estas complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto.

El succinato de desvenlafaxina monohidrato es un medicamento clasificado en la categoría C de riesgo de embarazo. Por lo tanto, este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica o del cirujano dentista.

La desvenlafaxina (O-desmetilvenlafaxina) se excreta en la leche humana. Debido al potencial para las reacciones adversas serias en los lactantes debido a la exposición a la desvenlafaxina, se debe decidir la discontinuación o no de la lactancia o la discontinuación del medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. Administrar la desvenlafaxina a los lactantes sólo si los beneficios esperados superan los riesgos posibles.

Uso pediátrico y geriátrico

Véase el apartado 3. Características Farmacológicas - Propiedades Farmacocinéticas, ítem 8. Posología y modo de empleo y ítem 9. Reacciones adversas.

Efectos sobre la capacidad para manejar y operar máquinas

Interferencia con el rendimiento cognitivo y el motor

Los resultados de un estudio clínico que evaluó los efectos de la desvenlafaxina sobre el comportamiento conductual de sujetos sanos no reveló un compromiso clínicamente significativo del desempeño psicomotor, cognitivo o del comportamiento complejo. Sin embargo, como cualquier medicamento activo del SNC puede perjudicar el juicio, el raciocinio o las habilidades motoras, los pacientes deben ser advertidos sobre la operación de maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con la desvenlafaxina no tiene Efecto adverso sobre su capacidad para desempeñar esas actividades.

Durante el tratamiento, el paciente no debe conducir vehículos o operar máquinas, pues su habilidad y atención pueden estar perjudicadas.

Abuso y Dependencia

Dependencia Física y Psicológica

Aunque la desvenlafaxina no se ha estudiado sistemáticamente en estudios preclínicos o clínicos en cuanto a su potencial para el abuso, no se observó ninguna indicación de comportamiento de búsqueda de drogas en los estudios clínicos.

Este medicamento puede causar dopaje.

6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs)

Las reacciones adversas, algunas de las cuales fueron serias, se comunicaron en pacientes que recientemente descontinuaron un inhibidor de la monoaminoxidasa (incluyendo IMAO reversibles, como la linezolida y el azul de metileno intravenoso) e iniciaron el tratamiento con antidepresivos con propiedades Farmacológicas similares a las de la desvenlafaxina (IRSNs o ISRS) o que recientemente descontinuaron la terapia con IRSN o ISRS antes del inicio de un IMAO (ver apartado 8. Posología y modo de empleo y punto 5. Advertencias y precauciones).

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DESVE (DESVENLAFAXINA) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LP 50MG

REG. SANITARIO F-24399

El uso concomitante de la desvenlafaxina en pacientes que toman inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) es contraindicado (ver apartado 4. Contraindicaciones).

Al menos 14 días deben pasar entre la discontinuación de un IMAO y la introducción de la terapia con succinato de desvenlafaxina monohidrato.

Además, debe haber al menos 7 días de intervalo después de la interrupción de succinato de desvenlafaxina monohidrato antes del inicio de un IMAO.

Agentes activos del Sistema Nervioso Central (SNC)

El riesgo de usar desvenlafaxina en combinación con otros medicamentos activos del SNC no se ha evaluado sistemáticamente. Se debe tener precaución cuando la desvenlafaxina se toma en combinación con otros medicamentos activos del SNC.

El síndrome serotoninérgico.

Como ocurre con otros agentes serotoninérgicos un síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal, puede ocurrir con el tratamiento con la desvenlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico (incluyendo triptanos, ISRS, otros IRSNs, Litio, sibutramina, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), con medicamentos que perjudican el metabolismo de la serotonina (como los IMAO, incluida la linezolid [Antibiótico que es un IMAO no selectivo reversible] y el azul de metileno) o con precursores de la serotonina (como suplementos de triptófano) (ver apartado 8. Posología y modo de empleo, ítem 4. Contraindicaciones y ítem 5. Advertencias y Precauciones).

Si el tratamiento concomitante con la desvenlafaxina y un ISRS, un IRSN o un agonista del receptor de 5- hidroxitriptamina [triptano] está clínicamente justificado, se recomienda la observación rigurosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de la dosis. No se recomienda el uso concomitante de la desvenlafaxina con precursores de la serotonina (como suplementos de triptófano) (ver apartado 5. Advertencias y precauciones).

Las drogas que intervienen en la Hemostasa (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos, ácido acetilsalicílico y varfarina)

La liberación de serotonina por las plaquetas desempeña un papel importante en la hemostasis. Estudios epidemiológicos de control de casos y diseño de cohorte demostraron una asociación entre el uso de drogas psicotrópicas que interfieren en la reabsorción de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal superior. Estos estudios demostraron, además, que el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos o ácido acetilsalicílico puede potenciar ese riesgo de sangrado. Los efectos anticoagulantes alterados, incluyendo el aumento de sangrado, se han reportado cuando IRSN e ISRS son coadministrados con varfarina. Los pacientes que reciben terapia con varfarina deben ser cuidadosamente monitoreados cuando la terapia con succinato de desvenlafaxina monohidrato es iniciada o discontinuada.

Etanol

Un estudio clínico demostró que la desvenlafaxina no aumenta el compromiso de las habilidades mentales y motoras causadas por el etanol. Sin embargo, como ocurre con todos los medicamentos activos del SNC, los pacientes deben ser aconsejados para evitar el consumo de alcohol mientras estén tomando la desvenlafaxina.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DESVE (DESVENLAFAXINA) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LP 50MG REG. SANITARIO F-24399

Potencial de otros medicamentos de afectar la desvenlafaxina

Inhibidores de la CYP3A4

El CYP3A4 está mínimamente involucrado en la eliminación de la desvenlafaxina. En un estudio clínico, el ketoconazol (200 mg, 2x/día) aumentó el área bajo la curva de concentración vs. (AUC) de la desvenlafaxina (dosis única de 400 mg) en un 43%, una interacción débil, y la C_{max} en aproximadamente el 8%. El uso concomitante de la desvenlafaxina con inhibidores potentes del CYP3A4 puede resultar en concentraciones mayores de la desvenlafaxina.

Inhibidores de otras enzimas CYP

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

Potencia de la desvenlafaxina de afectar otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por CYP2D6

Los estudios clínicos demuestran que la desvenlafaxina no tiene efecto clínicamente relevante sobre el metabolismo por CYP2D6 a la dosis de 100 mg diariamente. Cuando el succinato de desvenlafaxina monohidrato se administró a una dosis de 100 mg diarios en combinación con una dosis única de 50 mg de desipramina, un sustrato de la CYP2D6, el AUC de la desipramina aumentó aproximadamente el 17%. Cuando la dosis de 400 mg se administró, el AUC de la desipramina aumentó aproximadamente el 90%. Cuando el succinato de desvenlafaxina monohidrato se administró a una dosis de 100 mg diarios en combinación con una dosis única de 60 mg de codeína, un sustrato de la CYP2D6 metabolizado en morfina, el AUC de la morfina disminuyó aproximadamente un 8%.

El uso concomitante de la desvenlafaxina con un medicamento metabolizado por CYP2D6 puede dar lugar a concentraciones mayores de este medicamento y concentraciones menores de sus metabolitos de CYP2D6.

Medicamentos metabolizados por CYP3A4

In vitro, la desvenlafaxina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP3A4. En un estudio clínico, la desvenlafaxina (400 mg al día) disminuyó el AUC de midazolam (dosis única de 4 mg), un sustrato de CYP3A4 en aproximadamente un 31%. En un segundo estudio, succinato de desvenlafaxina monohidrato 50 mg fue coadministrado diariamente con una dosis única de 4 mg de midazolam. El AUC y la C_{max} del midazolam disminuyeron en aproximadamente 29% y 14%, respectivamente. El uso concomitante de la desvenlafaxina con un medicamento metabolizado por CYP3A4 puede dar lugar a exposiciones menores a este medicamento.

Medicamentos Metabolizados por la combinación de CYP2D6 y CYP3A4 (tamoxifeno y aripiprazol)

Los estudios clínicos han demostrado que la desvenlafaxina (100 mg diariamente) no tiene un efecto clínicamente relevante sobre los medicamentos metabolizados por la combinación de las enzimas CYP2D6 y CYP3A4. Una dosis única de 40 mg de tamoxifeno, que se metaboliza en los metabolitos activos 4-hidroxi-tamoxifeno y endoxifeno principalmente por CYP2D6 con contribuciones menores al metabolismo por CYP3A4, se administró en combinación con el succinato de desvenlafaxina monohidrato

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DESVE (DESVENLAFAXINA) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LP 50MG REG. SANITARIO F-24399

(100 mg diariamente). El AUC aumentó un 3% con la administración concomitante del succinato de desvenlafaxina monohidrato. El AUC del 4- hidroxí-tamoxifeno aumentó un 9%. El AUC del endoxifeno se redujo en un 12%.

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

Medicinas metabolizadas por CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 y 2C19

In vitro, la desvenlafaxina no inhibe las isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 y 2C19, y no cabe esperar que afecte la farmacocinética de los medicamentos que se metabolizan por estas isoenzimas del CYP.

Transportador de Glicoproteína P

In vitro, La desvenlafaxina no es sustrato ni inhibidor del transportador de la glicoproteína P.

Interacciones Medicamentosas con exámenes de laboratorio

Pruebas de clasificación de inmunoensayo de orina falsos positivos para fenciclidina (PCP) y anfetamina se han notificado en pacientes que toman la desvenlafaxina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas de clasificación. Los resultados falsos positivos pueden esperarse varios días después de la discontinuación del tratamiento con la desvenlafaxina. Las pruebas confirmatorias, tales como espectrometría de masa / cromatografía gaseosa, distinguirán la desvenlafaxina de la PPC y la anfetamina.

Posibles alteraciones de laboratorio

Hubo informes inusuales ($\geq 0,1\%$ y $<1\%$) de aumentos discretos a los niveles de transaminasas séricas, algunos de los cuales fueron clínicamente significativos, sin aumentos concomitantes de los niveles de bilirrubina, en algunos pacientes tratados con succinato de desvenlafaxina monohidrato.

Los lípidos

Las elevaciones en el colesterol sérico total en ayunas, colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) y triglicéridos ocurrieron en los estudios controlados. Algunas de estas anomalías se consideraron potencial y clínicamente significativas (ver apartado 5. Advertencias y Precauciones).

El porcentaje de pacientes que superaron el valor límite prefijado figura en la Tabla 1.

Tabla 1: Incidencia (%) de Pacientes con Anormalidades Lipídicas de Significancia Clínica Potencial

		succinato de desvenlafaxina monohidratado			
		50 mg.	100 mg.	200 mg.	400 mg.
Colesterol Total *(Aumento de ≥ 50 mg/dL en valor absoluto de ≥ 261 mg/dL)	2	3	4	4	10

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DESVE (DESVENLAFAXINA) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LP 50MG
REG. SANITARIO F-24399

Colesterol LDL *(Aumento de ≥ 50 mg/dL en valor absoluto de ≥ 190 mg/dL)	0	1	0	1	2
Triglicéridos, en ayuno *(ayuno: ≥ 327 mg/dL)	3	2	1	4	6

Proteinuria

Proteinuria mayor o igual a rastros se observó en los estudios controlados de dosis fija (ver Tabla 2). Esta proteinuria no se asoció con aumentos en el BUN o en la creatinina y, en general, fue transitoria.

Tabla 2: Incidencia (%) de Pacientes con Proteinuria en los Estudios Clínicos de Dosis Fija

		succinato de desvenlafaxina monohidratado			
	Placebo	50 mg.	100 mg.	200 mg.	400 mg.
Proteinuria	4	6	8	5	7

Terapia electroconvulsiva

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

7. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Mantenga fuera del alcance de los niños.

Conservar en su envase original, en un lugar fresco y seco, a temperatura ambiente (a no más de 30°C). Proteger de la humedad.

Antes de usar, observe el aspecto del medicamento. Si se encuentra dentro del período de validez y observa cualquier cambio en la apariencia, consulte al farmacéutico para averiguar si puede utilizarlo.

8. POSOLOGÍA Y MODO DE USO

La dosis recomendada de succinato de desvenlafaxina monohidrato es de 50 mg una vez al día, con o sin alimentos. En los estudios clínicos, las dosis de 50-400 mg / día demostraron ser eficaces, aunque no se demostró ningún beneficio en las dosis mayores a 50 mg / día. Con base en el juicio clínico, si el aumento de dosis es indicado para algunos pacientes, debe ocurrir gradualmente y en intervalos de por lo menos 7 días. La dosis máxima no debe exceder de 200 mg / día.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave (CRCl de 24h <30 ml / min) o enfermedad renal en etapa terminal (DRET) es de 50 mg en días alternos. Debido a la variabilidad individual del aclaramiento en estos pacientes, la individualización de la dosis puede ser deseable. Las dosis complementarias no deben administrarse a los pacientes después de la diálisis (ver apartado 3. Características Farmacológicas - Propiedades Farmacocinéticas).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DESVE (DESVENLAFAXINA) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LP 50MG REG. SANITARIO F-24399

Ningún ajuste de dosis es necesario para los pacientes con insuficiencia hepática (ver apartado 3. Características Farmacológicas - Propiedades Farmacocinéticas). Sin embargo, no se recomienda el escalado de dosis de más de 100 mg / día.

Uso pediátrico

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

Uso en pacientes ancianos

No es necesario ajustar la dosis exclusivamente en función de la edad; Sin embargo, una posible disminución en el aclaramiento renal de la desvenlafaxina debe ser considerada al determinar la dosis (ver ítem 3. Características Farmacológicas - Propiedades Farmacocinéticas) a ser utilizada. La mayor sensibilidad de algunos pacientes ancianos a la desvenlafaxina no puede ser desconsiderada.

Discontinuación de la desvenlafaxina

Se han notificado síntomas asociados a la discontinuación de la desvenlafaxina así como con otros IRSN e ISRS. Los pacientes deben ser monitoreados para estos síntomas cuando discontinúen el tratamiento. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de la interrupción repentina siempre que sea posible. Si se presentan síntomas intolerables después de una disminución de la dosis o en la discontinuación del tratamiento, se debe considerar el reajuste de la dosis prescrita anteriormente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de forma más gradual (ver apartado 9. Reacciones adversas).

Sustitución del tratamiento con otros antidepresivos por el tratamiento con desvenlafaxina
Se han notificado síntomas de discontinuación cuando el tratamiento de pacientes con otros antidepresivos, incluyendo venlafaxina, se sustituye por el tratamiento con desvenlafaxina. La discontinuación gradual del antidepresivo inicial puede ser necesaria para minimizar los síntomas de la discontinuación.

Uso de desvenlafaxina con IMAO Reversibles, como la linezolida o el azul de metileno

No inicie la desvenlafaxina en un paciente que esté siendo tratado con un IMAO reversible, como la linezolida, o en pacientes cuyo azul de metileno intravenoso se haya administrado en razón del aumento del riesgo del síndrome de serotonina (ver apartado 4. Contraindicaciones). En un paciente que necesite tratamiento más urgente de una condición psiquiátrica, intervenciones no farmacológicas, incluyendo hospitalización, deben ser consideradas.

En algunos casos, un paciente que ya esté recibiendo terapia con desvenlafaxina puede necesitar tratamiento urgente con linezolida o azul de metileno intravenoso. En caso de que las alternativas aceptables para el tratamiento con linezolida o azul de metileno intravenoso no estén disponibles y los beneficios potenciales del tratamiento con linezolida o azul de metileno intravenoso compensen los riesgos de síndrome de serotonina en un paciente específico, la desvenlafaxina debe interrumpirse inmediatamente, Linezolida o el azul de metileno intravenoso pueden ser administrados. El paciente debe ser monitoreado en cuanto a los síntomas del síndrome de serotonina por dos semanas o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolida o azul de metileno intravenoso, lo que ocurra primero (ver apartado 5. Advertencias y Precauciones). La terapia con desvenlafaxina puede reanudarse 24 horas después de la última dosis de linezolida o azul de metileno intravenoso.

Este medicamento no debe ser partido, abierto o masticado.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DESVE (DESVENLAFAXINA) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LP 50MG REG. SANITARIO F-24399

9. REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de los estudios clínicos

La seguridad de la desvenlafaxina se estableció en un total de 8.453 pacientes que se expusieron como mínimo una dosis de desvenlafaxina que varía de 10 a 400 mg / día en estudios clínicos de TDM o en experiencia post-comercialización. La seguridad a largo plazo fue evaluada en 2.140 pacientes en estudios de TDM que fueron expuestos a la desvenlafaxina por lo menos 6 meses, con 421 pacientes expuestos por 1 año.

Reacciones adversas por Clase de Sistema de Órganos (SOC) y categoría de frecuencia CIOMS (Consejo para las Organizaciones Internacional de las Ciencias médicas) en orden decreciente de gravedad médica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC

Clase de Sistema de Órganos	Muy común $\geq 1 / 10$	Común $\geq 1 / 100$ a $< 1/10$	Inusual $\geq 1 / 1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$	Muy raro $< 1 / 10.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a través de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad			
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Reducción del apetito		Hiponatremia		
Trastornos psiquiátricos	Hiponatremia	Síndrome de abstinencia, ansiedad, nerviosismo, Sueños anormales, irritabilidad, reducción de la libido, anorgasmia	Despersonalización, orgasmo anormal	Manía, hipomanía, alucinación		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo, somnolencia	Tremor, parestesia, trastornos de atención, disgeusia	Síncope, discinesia	Síndrome serotoninérgico * §, convulsión, distonía		
Trastornos oculares		Visión borrosa, midriasis				
Trastornos de		l vértigo, tinnitus				

Oído y laberinto					
Trastornos Cardiacos		Taquicardia, palpitacion			
Trastornos vasculare,		Aumento de la presión sanguínea, fogatás	Hipotensión ortostática, extremidades frías		
Trastornos respiratorios Torácicos mediatinos		Bocechos	Epistaxis		

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DESVE (DESVENLAFAXINA) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LP 50MG

REG. SANITARIO F-24399

Trastornos gastrointestinales	Náuseas, sequedad de boca	Constipación, diarrea, vómitos		Pancreatitis aguda	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	Rash	Alopecia	Síndrome de Stevens-Johnson * §, angioedema, reacción de fotosensibilidad	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Rigidez musculoesquelética			
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria, vacilación urinaria, proteinuria		
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas		Disfunción eréctil ‡, eyaculación tardía ‡	Trastorno de eyaculación * ‡, fallo de la eyaculación ‡, disfunción sexual		
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración		Fatiga, astenia, escalofríos, sensación de nerviosismo			
Laboratorios		Prueba de función anormal del hígado, aumento de peso, reducción de peso	Aumento del colesterol sanguíneo, aumento de los triglicéridos sanguíneos, aumento de la prolactina sanguínea		
<p>* Evento adverso identificado en la post-comercialización † Frecuencia de reacción adversa estimada usando "Regla de 3" ‡ Disonía se ha identificado en pacientes con TDM § La frecuencia se calcula basada en hombres solamente.</p>					

Eventos Adversos Cardiacos Isquémicos

En los estudios clínicos, hubo informes inusuales de eventos adversos cardiacos isquémicos, incluyendo isquemia del miocardio, infarto de miocardio y obstrucción coronaria con necesidad de revascularización; Estos pacientes presentaban múltiples factores de riesgo cardíaco subyacentes. Más pacientes presentaron estos eventos durante el tratamiento con desvenlafaxina en comparación con el placebo (ver apartado 5. Advertencias y precauciones).

Angina inestable

Específicamente, en un estudio de la desvenlafaxina para el tratamiento de los síntomas vasomotores en mujeres posmenopáusicas, se observaron eventos adversos cardiacos isquémicos en cinco mujeres que recibieron dosis de desvenlafaxina superiores a 200 mg / día. Estas pacientes tenían múltiples factores de riesgo subyacentes.

Síntomas de la discontinuación

Las reacciones adversas al medicamento notificadas en combinación con la discontinuación repentina, la reducción de la dosis o la discontinuación gradual 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 la discontinuación ocurrieron con más frecuencia con dosis más altas y con mayor duración de la terapia (ver apartado 8. Posología y modo de empleo y punto 5. Advertencias y precauciones).

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DESVE (DESVENLAFAXINA) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LP 50MG

REG. SANITARIO F-24399

Las reacciones adversas que resultaron en la discontinuación del tratamiento

Las reacciones adversas más comunes que resultaron en la discontinuación en al menos el 2% de los pacientes tratados con la desvenlafaxina en los estudios a corto plazo, hasta 12 semanas, fueron náuseas (2%); En los estudios a largo plazo, hasta 11 meses, ningún evento resultó en discontinuación en al menos el 2% de los pacientes y una tasa mayor que la del placebo en la fase doble ciega.

Uso Geriátrico

De los 7785 pacientes en los ensayos clínicos de TDM tratados con desvenlafaxina, el 5% de los pacientes tenía 65 años de edad o más. No se observó ninguna diferencia global en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; Sin embargo, en estudios controlados con placebo a corto plazo, hubo un aumento en la incidencia de hipotensión ortostática sistólica y, en ambos estudios controlados con placebo a corto y largo plazo, hubo aumentos en la presión sanguínea sistólica en pacientes ≥ 65 años de edad cuando se comparó A pacientes <65 años de edad tratados con la desvenlafaxina.

Reacciones adversas notificadas con otros IRSNs

Aunque el sangrado gastrointestinal no se considera una reacción adversa al succinato de desvenlafaxina monohidratado, es una reacción adversa a otros IRSN y también puede ocurrir con el succinato de desvenlafaxina monohidrato.

La matriz inerte residual del comprimido

Los pacientes que reciben succinato de desvenlafaxina monohidrato pueden encontrar la matriz inerte del comprimido en las heces o vía colostomía. Los pacientes deben ser informados de que el ingrediente activo del medicamento ya ha sido absorbido.

10. SOBREDOSIS

Hay una experiencia clínica limitada con la sobredosis del succinato de desvenlafaxina monohidratado en humanos. Entre los pacientes incluidos en los estudios clínicos de TDM del succinato de desvenlafaxina monohidrato, hubo cuatro adultos que tomaron dosis mayores que 800 mg del succinato de desvenlafaxina monohidrato (4.000 mg [desvenlafaxina sola], 900, 1.800 y 5.200 mg [en combinación con otros medicamentos]); Todos los pacientes se recuperaron. Además, un niño de 11 meses de edad, hija de un paciente, ingerido accidentalmente 600 mg del succinato de desvenlafaxina monohidratado, fue tratado y se recuperó.

No se conoce ningún antídoto específico para la desvenlafaxina. No se recomienda la inducción de vómitos. Debido al volumen moderado de distribución de este medicamento, es improbable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exsanguíneas transfusión sean beneficiosas.

El tratamiento debe consistir en las medidas generales utilizadas en el tratamiento de la sobredosis con cualquier ISRS / IRNS. Garantizar las vías aéreas, oxigenación y ventilación adecuadas. Monitorear el ritmo cardíaco y las señales vitales. También se recomiendan medidas de soporte generales y sintomáticas. El lavado gástrico con una sonda orogástrica de gran calibre con protección adecuada de las vías aéreas, si es necesario, puede ser indicada si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. Se debe administrar el carbón activado.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DESVE (DESVENLAFAXINA) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LP 50MG
REG. SANITARIO F-24399

Referencias

1. Montgomery SA, Fava M, Padmanabhan SK, et al. Discontinuación de los síntomas y taper / post estudio de los acontecimientos con desvenlafaxine treatment for mayor depresivo desorden. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24 (6): 296-305.
2. Clayton AH, Kornstein SG, Rosas G, et al. Un análisis exhaustivo de la seguridad y tolerabilidad de la desvenlafaxina comparado con el placebo en el tratamiento del mayor depresivo desorden. *CNS Spectr* 2009; 14 (4): 183-95.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Revisión de la Revisión, American Psychiatric Publishing, Inc., Washington D.C., 2000.
4. Bech P, Boyer P, Germain JM, et al. HAM-D17 y HAM-D6 sensibilidad para cambiar en relación con la desvenlafaxina de la dosis y la tensión de la depresión severa in mayor depresivo desorden. *Pharmacopsychiatry*. 2010; 43 (7): 271-6.
5. DeMartinis NA, Yeung PP, Entsuah R, et al. La doble ciego, placebo-controlado de la eficacia y la seguridad de la desvenlafaxina succinate en el tratamiento del mayor depresivo desorden. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 677688.
6. Kornstein SG, Clayton AH, Soares CN, et al. El análisis de la edad y la eficacia de la eficacia de los casos de desbordamiento de la desvenlafaxina in outpatients con mayor depresivo desorden. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2010; 30 (3): 294-299.
7. Guico-Pabia CJ, Fayyad RS, Soares CN. Asesoramiento de la relación entre el debilitamiento de la memoria y la depresión y la severidad de la depresión: a pooled analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012; 27 (1): 1-7.