



DESVE®
Desvenlafaxina

MEDICAMENTO CONTROLADO

Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada

1. IDENTIFICACIÓN DEL MEDICAMENTO

Desve® 50 (desvenlafaxina) Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada
Desve® 100 (desvenlafaxina) Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Desve® 50 (desvenlafaxina) Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:
Desvenlafaxina..... 50 mg
(Como succinato de desvenlafaxina monohidrato)
Excipientes..... c.s.

Desve® 100 (desvenlafaxina) Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:
Desvenlafaxina..... 100 mg
(Como succinato de desvenlafaxina monohidrato)
Excipientes..... c.s.
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto de liberación prolongada.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos.

4.2 Dosis y forma de administración

Posología
La dosis recomendada de desvenlafaxina es de 50 mg administrada una vez al día, con o sin alimentos. El margen de dosis terapéuticas es de 50 a 200 mg una vez al día. Los incrementos de dosis sólo deben realizarse tras evaluación clínica y no deben superar los 200 mg. Debido al riesgo de reacciones adversas relacionadas con la dosis, debe mantenerse la dosis eficaz más baja. En caso de que esté indicado un incremento de dosis, éste debe llevarse a cabo de manera gradual y a intervalos de al menos 7 días.

Según el consenso general, los episodios agudos de trastorno depresivo mayor requieren un tratamiento farmacológico continuo de varios meses o más. Los pacientes deben mantener la misma dosis con la que mostraron respuesta. Deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Se recomienda tomar los comprimidos de desvenlafaxina aproximadamente a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido sin dividirlos, aplastarlos, masticarlos ni disolverlos.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina a las 24 horas [CrCl] < 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT), la dosis inicial recomendada es de 50 mg en días alternos. Dado que en estos pacientes se ha observado una gran variabilidad interindividual en el aclaramiento, se recomienda establecer la dosis para cada paciente individualmente. No deben administrarse dosis adicionales a pacientes después de diálisis.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis sólo en función de la edad. Sin embargo, al determinar la dosis en pacientes ancianos debe tenerse en cuenta una posible reducción del aclaramiento renal de desvenlafaxina (ver Insuficiencia renal). Los incrementos de dosis deben llevarse a cabo con cuidado para reducir el riesgo de hipotensión ortostática.

Población pediátrica

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

Interrupción del tratamiento con desvenlafaxina

Se han notificado síntomas asociados con la interrupción del tratamiento con desvenlafaxina, otros IRSNs e IRSs. Siempre que sea posible debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se suspende el tratamiento con desvenlafaxina, la dosis debe reducirse gradualmente durante un período de

al menos una a dos semanas, a fin de disminuir el riesgo de que aparezcan síntomas de retirada (2 semanas o más en pacientes que han sido tratados durante más de 6 semanas). En el caso de que aparezcan síntomas que el paciente no pueda tolerar tras una disminución de dosis o durante la suspensión del tratamiento, debe valorarse la necesidad de reestablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis de forma más gradual.

Cambio de tratamiento de otros antidepresivos a desvenlafaxina

Se han notificado síntomas de retirada cuando se cambia el tratamiento desde otros antidepresivos, incluyendo venlafaxina, a desvenlafaxina. Para minimizar los síntomas de retirada puede ser necesario disminuir gradualmente el antidepresivo inicial.

Uso de desvenlafaxina con IMAOs reversibles como linezolid o azul de metileno

No inicie el tratamiento con desvenlafaxina en pacientes que estén en tratamiento con un IMAO reversible como linezolid o a los que se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que aumenta el riesgo de sufrir síndrome serotoninérgico. En pacientes que requieran un tratamiento más urgente por un trastorno psiquiátrico, se deberá considerar la intervención no farmacológica, incluyendo la hospitalización.

En algunos casos, hay pacientes en tratamiento con desvenlafaxina que pueden requerir tratamiento urgente con linezolid o azul de metileno intravenoso. Si no hay tratamientos alternativos aceptables y se valora que los beneficios potenciales de linezolid o del tratamiento intravenoso con azul de metileno superan los riesgos del síndrome serotoninérgico en un paciente determinado, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con desvenlafaxina y se podrá administrar linezolid o azul de metileno intravenoso. Se deberá controlar al paciente por si aparecen síntomas del síndrome serotoninérgico durante dos semanas o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolid o de azul de metileno intravenoso, lo que ocurra antes. El tratamiento con desvenlafaxina puede reanudarse 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno intravenoso.

Forma de administración: Vía oral

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a venlafaxina, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Desvenlafaxina no debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), o hasta pasados 14 días desde la interrupción del tratamiento con un IMAO. Teniendo en cuenta la semivida de desvenlafaxina, no debe iniciarse el tratamiento con IMAO hasta pasados al menos 7 días desde la interrupción del tratamiento con Desvenlafaxina. También está contraindicado iniciar el tratamiento con succinato de desvenlafaxina en pacientes que estén en tratamiento con un IMAO reversible como linezolid o a los que se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que aumenta el riesgo de sufrir un síndrome serotoninérgico.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Información para los pacientes: Los pacientes que tomen desvenlafaxina pueden encontrar la matriz del comprimido en sus heces o en la colostomía. Se debe informar a los pacientes de que, aunque eso suceda, el principio activo del medicamento ya ha sido adsorbido.

Comportamiento suicida, empeoramiento clínico de los síntomas depresivos, cambios inusuales en la conducta.

La depresión se asocia con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autogresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que dicha mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados durante ese período. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar cuando comienza a mejorar el cuadro clínico.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio y aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previo al inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intento de suicidio, por lo que deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

La estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia farmacológica especialmente al inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y de buscar atención médica inmediatamente si aparecen estos síntomas.

En pacientes que reciben tratamiento con desvenlafaxina, debe controlarse estrechamente la aparición de empeoramiento clínico de los síntomas depresivos, pensamientos suicidas y cambios inusuales de la conducta. Los pacientes, familiares y cuidadores deben ser alertados de la necesidad de controlar la aparición de empeoramiento de la depresión, ideas suicidas u otros síntomas conductuales inusuales como ansiedad, agitación, crisis de angustia, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía, especialmente al iniciar el tratamiento o siempre que se efectúen cambios en la dosis o en la pauta posológica. Los pacientes, familiares y/o cuidadores deben

solicitar atención médica inmediatamente si estos síntomas aparecen. En el caso de pacientes con riesgo de intento de suicidio, debe administrarse la menor cantidad de medicamento a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Población pediátrica

Desvenlafaxina no deberá utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación), fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase, no obstante, la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, no se dispone de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Manía/hipomanía

En estudios clínicos, se han descrito casos de manía con desvenlafaxina. Pueden aparecer cuadros de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido antidepresivos, incluido desvenlafaxina. Desvenlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes o antecedentes familiares de manía o hipomanía.

Síndrome Serotoninérgico o reacciones parecidas al Síndrome Neuroleptico

Maligno (SNM)

Al igual que con otros fármacos serotoninérgicos, durante el tratamiento con desvenlafaxina pueden producirse síndrome serotoninérgico o reacciones parecidas al síndrome neuroleptico maligno (SNM), patología potencialmente mortal, en particular durante el uso concomitante con otros fármacos serotoninérgicos (incluidos los triptanos, ISRS, otros IRSN, litio, sibutramina, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazona o hiebra de San Juan [*Hypericum perforatum*]), con medicamentos que afectan el metabolismo de la serotonina (tales como IMAOs, incluyendo linezolid (un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo) y azul de metileno intravenoso, o con antipsicóticos u otros antagonistas de dopamina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo: agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo: taquicardia, presión arterial lábil e hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo: hiperreflexia y falta de coordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo: náuseas, vómitos y diarrea). El síndrome serotoninérgico en su forma más grave puede parecer SNM que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambio de estado mental.

Si el tratamiento concomitante de desvenlafaxina y otros agentes que pueden afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgico y/o dopaminérgico está clínicamente justificado, se recomienda llevar a cabo un estricto seguimiento del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de la dosis. No se recomienda el uso concomitante de desvenlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

Administración concomitante de medicamentos que contienen venlafaxina y/o desvenlafaxina

Desvenlafaxina es el principal metabolito activo de venlafaxina, un medicamento utilizado en el tratamiento de la depresión, la ansiedad generalizada, la ansiedad social y el trastorno de angustia. Los productos que contienen desvenlafaxina no deben utilizarse de forma concomitante con productos que contengan venlafaxina u otros productos que contengan desvenlafaxina.

Glaucoma de ángulo cerrado

Dado que se han notificado casos de miopías asociadas con el uso de desvenlafaxina, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con presión intraocular elevada o a aquellos con riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Presión arterial

En los ensayos clínicos, se han observado aumentos en la presión arterial de algunos pacientes, sobre todo en aquellos tratados con dosis elevadas. Es preciso controlar la hipertensión preexistente antes del tratamiento con desvenlafaxina. Es preciso controlar regularmente la presión arterial de los pacientes que reciben tratamiento con desvenlafaxina. Durante el tratamiento con desvenlafaxina, se han notificado casos de presión arterial elevada que han requerido tratamiento inmediato. Los aumentos sostenidos de la presión arterial pueden causar acontecimientos adversos. En los pacientes que experimentan un aumento sostenido de la presión arterial durante el tratamiento con desvenlafaxina debe considerarse una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Se deberá prestar especial atención a los pacientes cuyas enfermedades subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos de la presión arterial.

Trastornos cardiovasculares/cerebrovasculares

Se recomienda precaución al administrar desvenlafaxina a pacientes con trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o del metabolismo lipídico. En estudios clínicos con desvenlafaxina, se observaron aumentos de la presión arterial y la frecuencia cardíaca dependientes de la dosis. Desvenlafaxina no ha sido evaluada sistemáticamente en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, cardiopatía inestable, hipertensión no controlada o enfermedad cerebrovascular. Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, cardiopatía inestable o hipertensión arterial no controlada fueron excluidos de todos los estudios clínicos.

Lípidos séricos

En estudios clínicos se han observado en ayunas aumentos dependientes de la dosis en colesterol total, colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) y triglicéridos séricos. Durante el tratamiento con desvenlafaxina debe considerarse la determinación de lípidos séricos.

Convulsiones

Se han notificado casos de convulsiones en ensayos clínicos de desvenlafaxina. Desvenlafaxina no ha sido evaluada sistemáticamente en pacientes con trastornos convulsivos. Los pacientes con historia previa de convulsiones fueron excluidos de los estudios clínicos. Desvenlafaxina debe prescribirse con precaución en estos pacientes.

Agresividad

Puede producirse agresividad en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo desvenlafaxina. Esto se ha notificado al inicio, cambios de dosis e interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros antidepresivos, debe usarse desvenlafaxina con precaución en pacientes con antecedentes de agresión.

Hemorragias anormales

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), incluyendo desvenlafaxina, pueden aumentar el riesgo de eventos hemorrágicos. El uso concomitante de aspirina, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), warfarina y otros anticoagulantes pueden aumentar este riesgo. Los eventos hemorrágicos relacionados con ISRS e IRSN comprenden desde equimosis, hematoma, epistaxis y petequia hasta hemorragias que amenazan la vida. Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo de hemorragia asociado con el uso concomitante de desvenlafaxina y AINE, aspirina y otros medicamentos que puedan afectar a la coagulación sanguínea o aumentar el riesgo de hemorragia.

Acatisia/inquietud psicomotora

El uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRS/IRSN) se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por inquietud subjetivamente angustiosa o desagradable y necesidad de estar en movimiento, a menudo acompañadas de dificultad para permanecer sentado o estar quieto. Su aparición es más probable que se produzca durante las primeras semanas de tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen estos síntomas, puede ser perjudicial aumentar la dosis.

Hiponatremia

Durante el tratamiento con ISRS e IRSN (incluyendo succinato de desvenlafaxina) se han descrito casos de hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Desvenlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de hiponatremia, como los pacientes con hipovolemia o deshidratados, incluidos pacientes ancianos y pacientes en tratamiento con diuréticos.

Síntomas de retirada observados al interrumpir el tratamiento con ISRS/IRSN
Cuando se interrumpe el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, sobre todo si la interrupción se produce de manera brusca.

Durante la comercialización de ISRS/IRSN se han producido notificaciones espontáneas de acontecimientos adversos ocurridos por la discontinuación de este tipo de medicamentos, especialmente si se realiza de manera abrupta. Los síntomas notificados con mayor frecuencia son: cambios de humor, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (por ejemplo parestesias, como sensaciones de shock eléctrico), ansiedad, confusión, cefalea, letargia, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, acúfenos y convulsiones. Aunque estos síntomas generalmente son autolimitados, se han notificado casos de síntomas de retirada graves.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

Desvenlafaxina está contraindicado en pacientes que toman IMAOs. Desvenlafaxina es un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina y la serotonina. Desvenlafaxina no debe administrarse en combinación con un inhibidor de la monoaminooxidasa (incluyendo IMAOs reversibles como linezolid o azul de metileno intravenoso), o hasta pasados 14 días desde la interrupción del tratamiento con un IMAO. Teniendo en cuenta la semivida de desvenlafaxina, no debe iniciarse el tratamiento con un IMAO hasta pasados al menos 7 días desde la interrupción del tratamiento con desvenlafaxina.

Fármacos activos sobre el sistema nervioso central (SNC)

No se ha estudiado de forma sistemática el uso de desvenlafaxina en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC, excepto en los casos descritos en este apartado. Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar desvenlafaxina en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC.

Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros fármacos serotoninérgicos, este síndrome, una enfermedad potencialmente mortal, puede producirse durante el tratamiento con desvenlafaxina, en especial durante el uso concomitante de otros fármacos que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos (incluidos los triptanos, ISRS, otros IRSN, litio, sibutramina, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazona o hiebra de San Juan [*Hypericum perforatum*]), con medicamentos que afectan el metabolismo de serotoninas (tales como IMAOs, incluyendo linezolid (un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo) y azul de metileno, o con precursores de la serotonina (como los suplementos de triptófano).

Si el tratamiento concomitante con desvenlafaxina y un ISRS, un IRSN o un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (triptano) está clínicamente justificado,

se recomienda llevar a cabo un estricto seguimiento del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de la dosis. No se recomienda el uso concomitante de desvenlafaxina con precursores de la serotonina (como los suplementos de triptófano).

Etanol

En un estudio clínico se demostró que desvenlafaxina no aumenta significativamente el deterioro de las habilidades mentales y motoras causado por el etanol. Sin embargo, al igual que con todos los fármacos que actúan sobre el SNC, debe advertirse a los pacientes que eviten el consumo de alcohol durante el tratamiento con desvenlafaxina.

Potencial de otros medicamentos para afectar a desvenlafaxina

Inhibidores de CYP3A4

CYP3A4 está implicado mínimamente en la eliminación de desvenlafaxina. En un estudio clínico, ketoconazol (200 mg, dos veces al día) aumentó el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) de desvenlafaxina (400 mg, dosis única) en aproximadamente un 43%, una interacción débil, y la C_{max}. en aproximadamente un 8%. El uso concomitante de desvenlafaxina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede dar lugar a concentraciones más elevadas de desvenlafaxina. Por lo tanto, se recomienda precaución en pacientes cuyo tratamiento incluya un inhibidor de CYP3A4 y desvenlafaxina de manera concomitante.

Inhibidores de otras enzimas CYP

En base a estudios in vitro, los fármacos que inhiben las isoenzimas CYP1A1, 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2E1 no es de esperar que tengan un impacto significativo en la farmacocinética de desvenlafaxina.

Potencial de desvenlafaxina para afectar a otros medicamentos

Fármacos metabolizados por CYP2D6

Al administrar desvenlafaxina a una dosis de 100 mg al día junto con una dosis única de 50 mg de desipramina, un sustrato de CYP2D6, el AUC de desipramina aumentó un 17%. Al administrar 400 mg, el AUC de desipramina aumentó aproximadamente un 90%. El uso concomitante de desvenlafaxina, con un medicamento metabolizado por CYP2D6 puede dar lugar a concentraciones más elevadas de dicho medicamento. Sin embargo, estudios clínicos han demostrado que desvenlafaxina no tiene un efecto clínicamente relevante sobre el metabolismo de CYP2D6 a una dosis de 100 mg al día.

Fármacos metabolizados por CYP3A4

In vitro, desvenlafaxina no inhibe o induce las isoenzimas del CYP3A4.

En un estudio clínico, al administrar 400 mg al día de desvenlafaxina con una dosis única de 4 mg de midazolam, un sustrato de CYP3A4, el AUC de midazolam disminuyó aproximadamente un 31%. En un segundo estudio, en el que se administró desvenlafaxina 50 mg al día con una dosis única de 4 mg de midazolam, el AUC y la C_{max} de midazolam disminuyó aproximadamente un 29 % y un 14% respectivamente.

El uso concomitante de desvenlafaxina con medicamentos sustrato de CYP3A4 puede dar lugar a una menor exposición a dicho medicamento.

Fármacos metabolizados por una combinación de CYP2D6 y CYP3A4

Se administró una dosis única de 40 mg de tamoxifeno, metabolizado inicialmente a sus metabolitos activos 4-hidroxi-tamoxifeno y endoxifeno por el CYP2D6 con una pequeña contribución del CYP3A4, junto con desvenlafaxina (100 mg al día). El AUC de tamoxifeno aumentó un 3% con la administración concomitante de desvenlafaxina. El AUC de 4-hidroxi-tamoxifeno aumentó un 9% y el de endoxifeno disminuyó un 12%.

Al administrar desvenlafaxina a una dosis de 100 mg al día junto con una dosis única de 5 mg de aripiprazol, un sustrato de CYP2D6 y CYP3A4, metabolizado al metabolito activo dehidro-aripiprazol, el AUC de aripiprazol aumentó un 6% y el de dehidro-aripiprazol aumentó un 3%.

Los ensayos clínicos han mostrado que desvenlafaxina utilizada a dosis de 100 mg al día, no tiene efectos clínicos relevantes sobre fármacos metabolizados por una combinación de las enzimas CYP2D6 y CYP3A4.

Interacciones con pruebas de laboratorio

Se han notificado falsos positivos en los inmunoensayos de orina para fenciclidina (PCP) y anfetaminas en pacientes que estaban tomando desvenlafaxina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas realizadas. Se pueden esperar falsos positivos en las pruebas durante varios días después de haber discontinuado el tratamiento con desvenlafaxina. Las pruebas confirmatorias como la cromatografía de gases o la espectrometría de masas podrán distinguir desvenlafaxina de PCP y anfetamina.

Terapia electroconvulsiva

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de desvenlafaxina en mujeres embarazadas no ha sido establecida. Desvenlafaxina sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si los beneficios esperados superan a los posibles riesgos.

Datos epidemiológicos han sugerido que el uso de ISRS en el embarazo, particularmente a finales de este, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPPRN). Aunque ningún estudio ha investigado la asociación de HPPRN con el tratamiento con ISRN, no puede descartarse este posible riesgo con desvenlafaxina teniendo en cuenta el

mecanismo de acción relacionado (inhibición de la recaptación de serotonina). Si se utiliza desvenlafaxina durante el embarazo o poco antes del parto, pueden aparecer síntomas de retirada en el recién nacido. En neonatos expuestos a ISRN o ISRS, incluida la venlafaxina, después del tercer trimestre se han descrito complicaciones que requirieron ayuda respiratoria, alimentación por sonda u hospitalización prolongada. Estas complicaciones pueden producirse inmediatamente después del parto.

Lactancia

La desvenlafaxina se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes a causa de la exposición a desvenlafaxina, es preciso tomar la decisión de seguir o no la lactancia materna o bien interrumpir el tratamiento con desvenlafaxina dependiendo de la importancia del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Desvenlafaxina puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Reacciones adversas en estudios clínicos sobre el TDM

La seguridad de desvenlafaxina se estableció en estudios clínicos en TDM en un total de 7.785 pacientes que fueron expuestos, al menos, a una dosis de desvenlafaxina en un rango de 10 a 400 mg/día. La seguridad a largo plazo se evaluó en más de 2.000 pacientes de TDM que fueron expuestos a desvenlafaxina durante al menos 6 meses y en más de 400 pacientes expuestos durante 1 año. En la mayoría de los casos, las reacciones adversas fueron más frecuentes durante la primera semana de tratamiento, y fueron de carácter leve o moderado. En general, la frecuencia de las reacciones adversas estuvo relacionada con la dosis. En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas registradas en todos los estudios clínicos pre-comercialización sobre el TDM llevados a cabo a lo largo del rango de las dosis estudiadas de 10 a 400 mg de desvenlafaxina.

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica del modo siguiente:

Muy frecuentes ≥ 1/10

Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10

Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a ≤ 1/100

Raras ≥ 1/10.000 a ≤ 1/1.000

Muy raras ≤ 1/10.000

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos y sistemas + reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes: apetito disminuido.

Raras: hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: insomnio.

Frecuentes: ansiedad, nerviosismo, anorgasmia, libido disminuido, pesadillas.

Poco frecuentes: despersonalización, orgasmo anormal, síndrome de abstinencia.

Raras: alucinaciones, hipomanía, manía.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareos, cefalea.

Frecuentes: somnolencia, temblor, déficit de atención, parestesia, disgeusia.

Poco frecuentes: síncope.

Raras: convulsiones, distonía.

Frecuencia no conocida: Síndrome serotoninérgico**

Trastornos oculares

Frecuentes: midriasis, visión borrosa.

Trastornos del oído y el laberinto

Frecuentes: acúfenos, vértigo.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: taquicardia, palpitaciones.

Trastornos vasculares

Frecuentes: sofocos.

Poco frecuentes: frialdad periférica, hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: bostezos.

Poco frecuentes: Epistaxis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, sequedad de boca, estreñimiento.

Frecuentes: vómito, diarrea.

Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: hiperhidrosis.

Frecuentes: erupción cutánea.

Poco frecuentes: alopecia.

Raras: angioedema**, reacción de fotosensibilización.

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson**.

Trastornos musculoesqueléticos y tejido conjuntivo

Poco frecuentes: rigidez musculoesquelética.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: proteinuria, retención urinaria, afectación de la micción.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: disfunción eréctil, eyaculación retardada*, insuficiencia eyaculatoria.

Poco frecuentes: disfunción sexual, trastorno de la eyaculación*.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga, astenia, escalofríos, nerviosismo, irritabilidad.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: presión arterial aumentada, peso aumentado, peso disminuido

Poco frecuentes: alteraciones de las pruebas de la función hepática, aumento de triglicéridos en sangre, aumento de prolactina en sangre, hipercolesterolemia.

*Reacciones adversas con una frecuencia de <1% fueron calculadas manualmente;

aquellas ≥1% fueron representadas directamente en la tabla

**Frecuencia calculada en base a hombres solamente

***Reacciones adversas identificadas durante el uso tras la autorización

Acontecimientos adversos cardíacos isquémicos

En estudios clínicos se notificaron casos poco frecuentes de acontecimientos adversos cardíacos isquémicos como isquemia miocárdica, infarto de miocardio y oclusión coronaria que requería revascularización. Estos pacientes presentaban múltiples factores de riesgo cardíaco subyacentes. Un mayor número de pacientes experimentaron estos acontecimientos durante el tratamiento con desvenlafaxina en comparación con placebo.

Reacciones tras la interrupción del tratamiento

La interrupción del tratamiento con ISRS/ISRN, incluida desvenlafaxina (sobre todo si se realiza de forma brusca), se asocia frecuentemente con la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones adversas notificadas en asociación con la interrupción brusca, reducción de dosis o la disminución del tratamiento, en los ensayos clínicos sobre TDM en un rango de ≥2% incluyeron: mareos, síndrome de abstinencia, náuseas y cefalea. En general, los síntomas de retirada se produjeron con más frecuencia con las dosis más altas y los tratamientos de larga duración. Estos síntomas son de carácter leve o moderado, y autolimitados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por lo tanto, cuando el tratamiento con desvenlafaxina ya no sea necesario, se recomienda interrumpirlo de forma gradual reduciendo la dosis.

Reacciones adversas notificadas como motivos de abandono del tratamiento

En un análisis combinado de estudios clínicos controlados con placebo, de 8-12 semanas de duración para el trastorno depresivo mayor, el 8% de los 3.335 pacientes que recibieron desvenlafaxina (de 10 a 400 mg) abandonaron el tratamiento debido a acontecimientos adversos, en comparación con el 4% de los 1.873 pacientes tratados con placebo.

La reacción adversa más frecuente que dio lugar al abandono en al menos el 2% de los pacientes tratados con desvenlafaxina en estudios a corto plazo (hasta 12 semanas) fue náuseas (2%); mientras que en el estudio a largo plazo (hasta 11 meses) el abandono no producido por reacciones adversas fue de al menos un 2% de los pacientes y en una tasa mayor que placebo en la fase de doble ciego. Para la dosis de 50 mg, la tasa de abandonos debidos a acontecimientos adversos con desvenlafaxina (4%) fue similar a la tasa con placebo (4%). Para las dosis de 100 mg y 200 mg de desvenlafaxina, las tasas de abandonos debido a acontecimientos adversos fueron del 8% y el 15 %, respectivamente.

Uso en pacientes de edad avanzada

De los 7.785 pacientes con TDM tratados con desvenlafaxina en los ensayos clínicos, el 5% tenía 65 años o más. En general no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes. No obstante, en estudios a corto plazo controlados con placebo, se observó una mayor incidencia de hipotensión ortostática sistólica y, tanto en los estudios a corto como a largo plazo, ambos controlados con placebo, se observó un aumento de la presión arterial sistólica en pacientes de 65 años o más en comparación con los menores de 65 años tratados con desvenlafaxina.

Reacciones adversas notificadas con otros ISRS/ISRN

Aunque el sangrado gastrointestinal no se considera una reacción adversa propia de desvenlafaxina, es una reacción adversa de otros ISRN también podría aparecer con desvenlafaxina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

También puede comunicarlos directamente a través de la Central de Atención Farmacovigilancia: Teléfono 24015454 o al correo electrónico farmacovigilancia@eurofarma.com. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Comunicar a su médico cualquier reacción adversa que no se describa en el inserto

4.9 Sobredosis

Existe poca experiencia clínica acerca de la sobredosis con desvenlafaxina en humanos. En estudios clínicos precomercialización, no se notificó ningún caso de sobredosis mortal con desvenlafaxina. Se deberá prescribir el menor número de comprimidos posible con la finalidad de reducir el riesgo de sobredosis.

El tratamiento de la sobredosis debe consistir en las medidas generales empleadas para la sobredosis de cualquier ISRS/ISRN. Es necesario proporcionar una oxigenación y ventilación adecuadas. Se deben monitorizar el ritmo cardíaco y las constantes vitales. También se recomienda el uso de medidas de soporte generales y sintomáticas. En caso necesario, el lavado gástrico con sonda orogástrica de gran

calibre con protección adecuada para las vías respiratorias puede estar indicado si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. También debe administrarse carbón activado. No se conocen antidotos específicos para desvenlafaxina. No se recomienda la inducción de la emesis. Debido al moderado volumen de distribución de este medicamento, la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión son de beneficio dudoso. En el tratamiento de una sobredosis, hay que considerar la posibilidad de que el paciente haya ingerido varios fármacos. El médico debe decidir si es necesario contactar con un servicio de información toxicológica para obtener más información sobre el tratamiento de cualquier sobredosis.

5. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Desve® (desvenlafaxina) es un antidepresivo que pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (ISRN). Este grupo de medicamentos se utiliza para tratar la depresión. Las personas con depresión pueden presentar niveles bajos de serotonina y noradrenalina (también conocida como norepinefrina) en el cerebro. No se conoce completamente como funcionan los antidepresivos, pero pueden ayudar a aumentar los niveles de serotonina y noradrenalina en el cerebro. Desve® (desvenlafaxina) es un tratamiento para adultos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Desve® 50 (desvenlafaxina) Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada

Núcleo: Hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa K100 LV), Hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa K100 M CR), Celulosa microcristalina (101 Q), Estearato de magnesio (vegetal), Talco (R1 BL).

Cubierta: Opadry II Transparente 85F19193 (Alcohol polivinílico, Macrogol (polietilenglicol) y Talco), Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo, Agua purificada.

Desve® 100 (desvenlafaxina) Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada

Núcleo: Hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa K100 LV), Hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa K100 M CR), Celulosa microcristalina (101 Q), Estearato de magnesio (vegetal), Talco (R1 BL).

Cubierta: Opadry II Transparente 85F19193 (Alcohol polivinílico, Macrogol (polietilenglicol) y Talco), Dióxido de titanio, Amarillo de quinolina laca de aluminio, Óxido de hierro rojo, Agua purificada.

6.2 Período de validez

Consumir antes de la fecha de vencimiento indicada en el estuche.

6.3 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura entre 15 °C y 30 °C. Proteger de la humedad.

Medicamento intercambiable. Referencia: **PRISTIQ** (Pfizer)

NO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO FUERA DE LA FECHA DE VENCIMIENTO. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CENTRO DE ATENCIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO (C.I.A.T.) - 1722



EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Av. Ver. José Diniz, 3465 - San Pablo – SP
Indústria Brasileira

Representante:
EUROFARMA URUGUAY S.A.
Democracia 2132
Tel.: 2401 5454 - Fax: 2402 0808
Montevideo - Uruguay
www.eurofarma.com.uy