



Desve®

Desvenlafaxina

MEDICAMENTO CONTROLADO

Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada

1. IDENTIFICACIÓN DEL MEDICAMENTO

Desve® 50 Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada
Desve® 100 Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Desve® 50
Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:
Desvenlafaxina.....50 mg
(Como succinato de desvenlafaxina monohidrato)

Excipientes.....c.s.

Desve® 100
Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:
Desvenlafaxina.....100 mg
(Como succinato de desvenlafaxina monohidrato)

Excipientes.....c.s.

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 $[CrCl] < 30 \text{ ml/min}$) 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 IRSRs. 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 restablecer 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 iniciar 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 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 IRSRs/IRSN.

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 IRSRs/IRSN.

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 cerebral 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.

Convulsiones: Se han notificado casos de convulsiones en ensayos clínicos con desvenlafaxina.

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, pentazocina o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), con medicamentos que afectan el metabolismo de serotonininas (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)).

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 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 lóbulo e hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo: hiperreflexia y

sangüínea o aumentar el riesgo de hemorragia).

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

0201 1020

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.

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 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 (IMAQ): Desvenlafaxina está contraindicado en pacientes que toman IMAQs. 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 IMAQs reversibles como linezolid o azul de metileno intravenoso), o medicamentos subyacentes puedan verse comprometidos 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 cerebral cerebrovascular. Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, cardiopatía inestable o hipertensión arterial no controlada fueron excluidos de todos los estudios clínicos.

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 la semivida de desvenlafaxina, no debe iniciarse el tratamiento con un IMAQ hasta pasados al menos 7 días desde la interrupción del tratamiento con desvenlafaxina.

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 activos sobre el SNC, excepto la semivida de desvenlafaxina en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC.

Síndrome serotoninérgico o reacciones parecidas al Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM): Al igual que con otros fármacos serotoninérgicos, durante el tratamiento con desvenlafaxina debe considerarse la determinación de lípidos séricos.

Convulsiones: Se han notificado casos de convulsiones en ensayos clínicos con desvenlafaxina.

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, pentazocina o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), con medicamentos que afectan el metabolismo de serotonininas (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)).

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 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 lóbulo e hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo: hiperreflexia y

sangüínea o aumentar el riesgo de hemorragia).

débil, y la Cmáx. 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 IRSN en el embarazo, particularmente a finales del mismo, 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 IRSN, no puede descartarse este posible riesgo con desvenlafaxina teniendo en cuenta el

mechanismo 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 IRSN 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.

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 IRSN en el embarazo, particularmente a finales del mismo, 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 IRSN, no puede descartarse este posible riesgo con desvenlafaxina teniendo en cuenta el

mechanismo de acción relacionado (inhibición de la recaptación de serotonina).

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: frío/falta 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.

Raros: angioedema, reacción de fotosensibilidad.**

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

Trastornos musculosqueléticos y tejido conjuntivo

Poco frecuentes: rigidez musculosquelética.

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.

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 IRSN/IRSN. 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

*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 IRSN/IRSN, 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 IRSNs

Aunque el sangrado gastrointestinal no se considera una reacción adversa propia de desvenlafaxina, es una reacción adversa de otros IRSN 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: euroatiende@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 prospecto.

Existió 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 IRSN/IRSN. 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 antidótos 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 dudosos.

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® es un antidepresivo que pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (IRSN). 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 cómo funcionan los antidepresivos, pero pueden ayudar a aumentar los niveles de serotonina y noradrenalina en el cerebro.

Desve® es un tratamiento para adultos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Desve® 50

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

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

Desve® 100

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

Cubierta: Opadry II Transparente 85F19193 (Alcohol polivinílico, Macrogol (polietilenoglicol) 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.

NO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO FUERA DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Medicamento intercambiable. Referencia: PRISTIQ (Pfizer)



Fabricado por: EUROFARMA LABORATORIOS S.A.

San Pablo - Brasil

Represente: EUROFARMA URUGUAY S.A.

Victor Solino 349 - Piso 20, Sinergia Faro, Tel.: 2401 5454

Montevideo - Uruguay