



VELASAR[®]

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
DESVENLAFAXINA

Tableta

teva

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
VELASAR®**

1.DENOMINACIÓN DISTINTIVA

VELASAR®

2.DENOMINACIÓN GENÉRICA

Desvenlafaxina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Forma farmacéutica: Tableta

Fórmula: Cada tableta contiene:

Cada tableta contiene:	
Succinato de desvenlafaxina equivalente a	50 mg
de desvenlafaxina	
Excipiente cbp	1 tableta
Cada tableta contiene:	
Succinato de desvenlafaxina equivalente a	100 mg
de desvenlafaxina	
Excipiente cbp	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Trastorno depresivo mayor y síntomas vasomotores asociados con la menopausia.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacocinética

La farmacocinética de desvenlafaxina en dosis única es lineal y proporcional a la dosis en un rango de 50 a 600 mg (1 a 12 veces la dosis aprobada recomendada) al día. Con dosificación una vez al día, las concentraciones plasmáticas de estado estacionario son alcanzadas dentro de aproximadamente 4 a 5 días. En estado estacionario, la acumulación de desvenlafaxina en dosis múltiples es lineal y

predecible a partir del perfil farmacocinético de dosis única.
Absorción
La biodisponibilidad oral absoluta de desvenlafaxina tras la administración oral es de alrededor del 80%.

Efecto de los alimentos
La ingestión de un alimento alto en grasas (800 a 1000 calorías) incrementó C_{máx} de desvenlafaxina cerca de 16% y no tuvo efecto sobre el Área Bajo la Curva (ABC).

Distribución
Volumen de distribución en estado estacionario de desvenlafaxina es 3.4 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas de desvenlafaxina es 30% y es independiente de la concentración del medicamento.

Eliminación

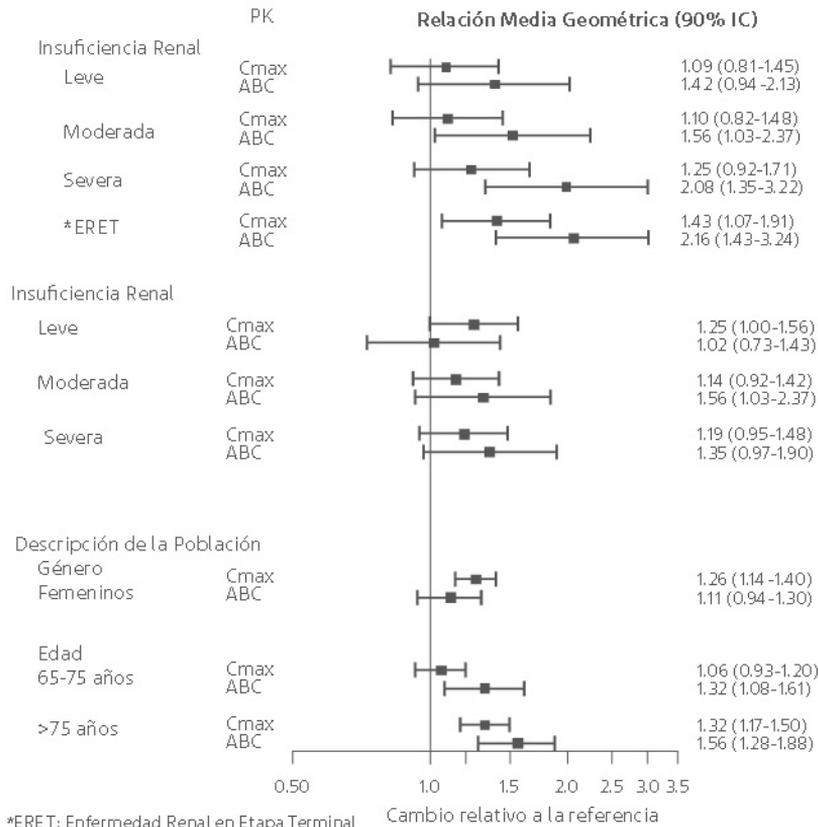
Metabolismo
La desvenlafaxina es metabolizada principalmente por conjugación (mediado por isoformas UGT) y, en menor grado, a través de metabolismo oxidativo. CYP3A4 media el metabolismo oxidativo (N-desmetilación) de desvenlafaxina. La ruta metabólica CYP2D6 no está implicada. La farmacocinética de desvenlafaxina fue similar en sujetos con CYP2D6 pobre y fenotipo metabolizador extenso.

Excreción
Aproximadamente 45% de desvenlafaxina es excretada sin cambios en la orina a las 72 horas después de la administración vía oral. Aproximadamente 19% de la dosis administrada es excretado como metabolito glucurónido y <5% como metabolito oxidativo (N,O-didesmetilvenlafaxina) en orina.

Poblaciones específicas
Diferencias no clínicamente significativas en las exposiciones a desvenlafaxina fueron observadas con base en etnia (Caucásico, afroamericano, Hispano).

El efecto de factores intrínsecos del paciente sobre la farmacocinética de desvenlafaxina se presenta en Figura 1.

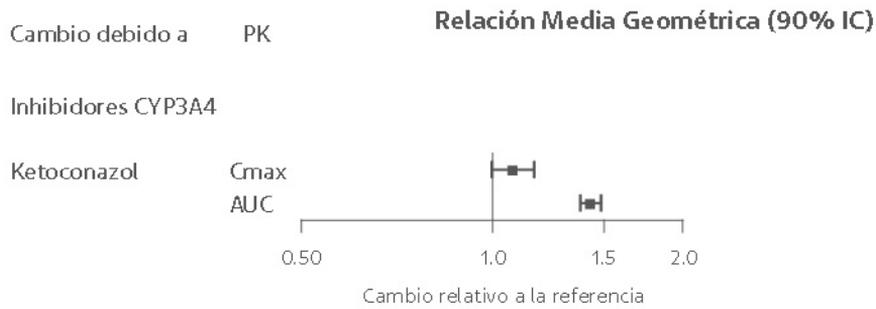
Figura 1 Impacto de factores intrínsecos (Insuficiencia renal, hepática y descripción de población) sobre farmacocinética de desvenlafaxina



Otros medicamentos sobre desvenlafaxina

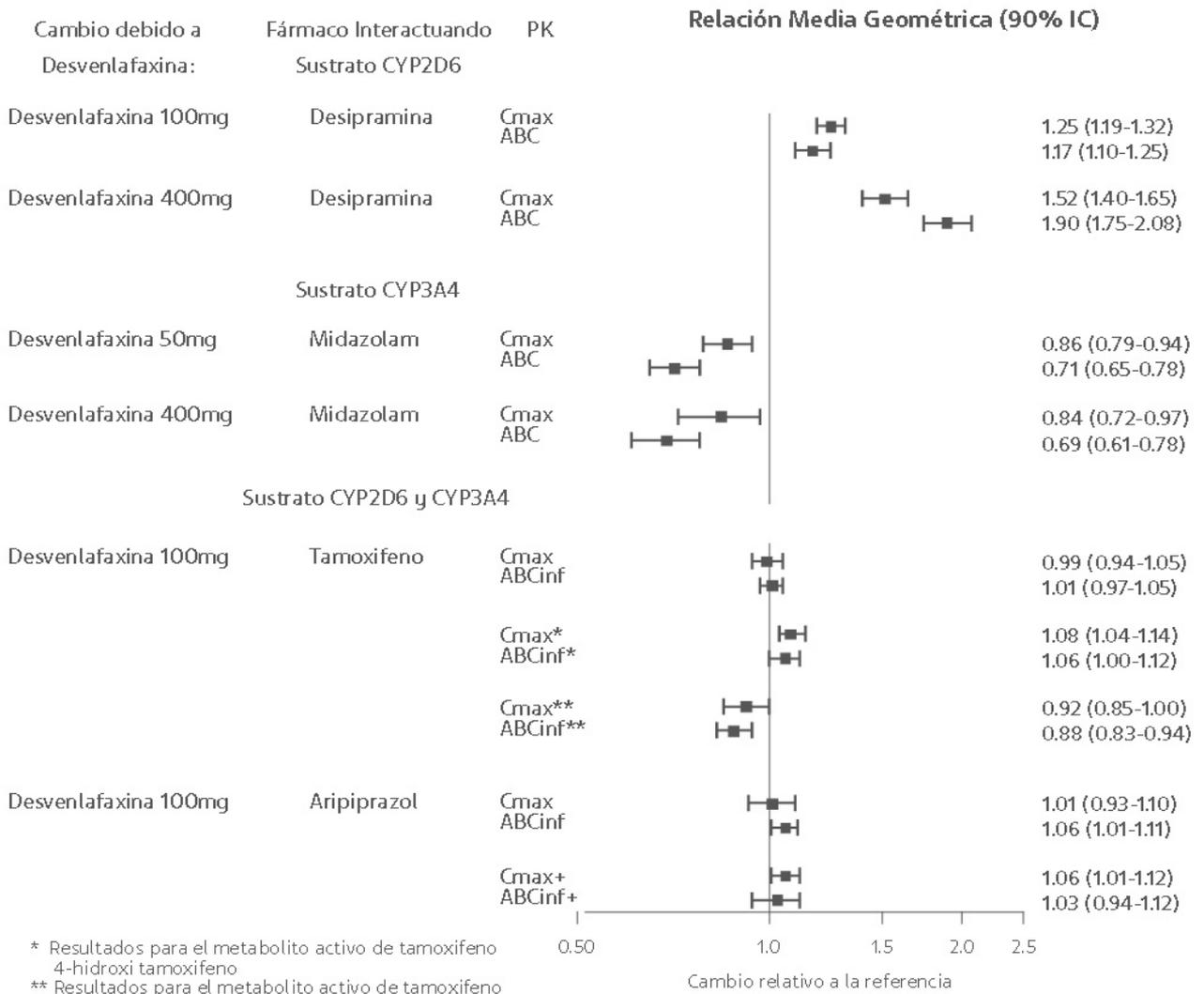
El efecto de ketoconazol en las exposiciones de desvenlafaxina está resumido en la Figura 2.

Figura 2. Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de desvenlafaxina.



Desvenlafaxina sobre otros medicamentos

El efecto de desvenlafaxina sobre la exposición a otros medicamentos se resume en la Figura 3.



* Resultados para el metabolito activo de tamoxifeno 4-hidroxi tamoxifeno

** Resultados para el metabolito activo de tamoxifeno Endoxifeno

+ Resultados para el metabolito activo de aripiprazol dehidro-aripiprazol

Estudios in vitro

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

Desvenlafaxina no inhibe las isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19 CYP2D6, o CYP3A4. Desvenlafaxina tampoco induce CYP3A4.

Desvenlafaxina no es un sustrato o un inhibidor del transportador P-glicoproteína (P-gp).

Mecanismo de acción

El mecanismo exacto de la acción antidepresiva de desvenlafaxina es desconocido, pero se piensa que está relacionado con la potenciación de serotonina y norepinefrina en el sistema nervioso central, a través de inhibición de su recaptación. Estudios no clínicos han demostrado que la desvenlafaxina es un Inhibidor de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (SNRI) potente y selectivo.

Farmacodinamia

Desvenlafaxina careció de afinidad significativa por numerosos receptores, incluyendo receptores in vitro muscarínico-colinérgico, H1-histaminérgico, o α 1-adrenérgico. Desvenlafaxina también careció de actividad inhibitoria de la monoamino oxidasa (MAO).

Cambios Electrocardiográficos

Se obtuvieron electrocardiogramas de 1,492 pacientes con trastorno depresivo tratados con desvenlafaxina y 984 pacientes tratados con placebo en estudios clínicos de hasta 8 semanas. No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los pacientes tratados con desvenlafaxina y

los pacientes tratados con placebo para los intervalos QT, QTc, PR y QRS. En un estudio QTc completo con criterios determinados prospectivamente, la desvenlafaxina no causó prolongación del QT. No se observaron diferencias entre los pacientes tratados con placebo o desvenlafaxina en el intervalo QRS.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Trastorno Depresivo Mayor

La eficacia de la desvenlafaxina como tratamiento para depresión fue establecida en cuatro estudios aleatorizados de 8 semanas, doble ciego, controlados con placebo y de dosis fija (a dosis de 50 mg por día a 400 mg por día), en pacientes ambulatorios adultos que cumplían los criterios del Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM-IV) criterios para Trastorno Depresivo Mayor (TDM). En el primer estudio, los pacientes recibieron 100 mg (n = 114), 200 mg (n = 116), o 400 mg (n = 113) de desvenlafaxina una vez al día, o placebo (n = 118). En un segundo estudio, los pacientes recibieron ya sea 200 mg (n = 121) o 400 mg (n = 124) de desvenlafaxina una vez al día, o placebo (n = 124). En dos estudios adicionales, los pacientes recibieron 50 mg (n = 150 y n = 164) o 100 mg (n = 147 y n = 158) de desvenlafaxina una vez al día, o placebo (n = 150 y n = 161).

La desvenlafaxina mostró superioridad sobre placebo según fue medido por mejora en la Escala de Clasificación de 17 puntos de Hamilton para depresión (HAM-D17) puntuación total en cuatro estudios y mejora general, medido por la Escala Global de Impresiones Clínicas - Mejora (CGI-I), en tres de los cuatro estudios. En estudios comparando directamente 50 mg por día y 100 mg por día no hubo sugerencia de un efecto mayor con la dosis mayor y las reacciones adversas e interrupciones fueron más frecuente a dosis más altas.

Tabla 1. Eficacia primaria (HAM-D₁₇) Resultados para estudios a corto plazo

Estudio No.	Objetivo primario: HAM-D ₁₇	Placebo	Desvenlafaxina			
			50 mg/día	100 mg/día	200 mg/día	400 mg/día
1	Puntuación basal (SD ^a)	23.1 (2.5)		23.2 (2.5)	22.9 (2.4)	23.0 (2.2)
	Diferencia desde el placebo (95% CI ^c)			-2.9 ^b (-5.1, -0.8)	-2.0	-3.1 ^b (-5.2, -0.9)
2	Puntuación basal (SD ^a)	25.3 (3.3)			24.8 (2.9)	25.2 (3.2)
	Diferencia desde el placebo (95% CI ^c)				-3.3 ^b (-5.3, -1.2)	-2.8 ^b (-4.8, -0.7)
3	Puntuación basal (SD ^a)	23.0 (2.6)	23.4 (2.6)	23.4 (2.6)		
	Diferencia desde el placebo (95% CI ^c)		-1.9 ^b (-3.5, -0.3)	-1.5		
4	Puntuación basal (SD ^a)	24.3 (2.6)	24.3 (2.4)	24.4 (2.7)		
	Diferencia desde el placebo (95% CI ^c)		-2.5 ^b (-4.1, -0.9)	-3.0 ^b (-4.7, -1.4)		

a Desviación estándar;

b Valor-p ajustado < 0.05;

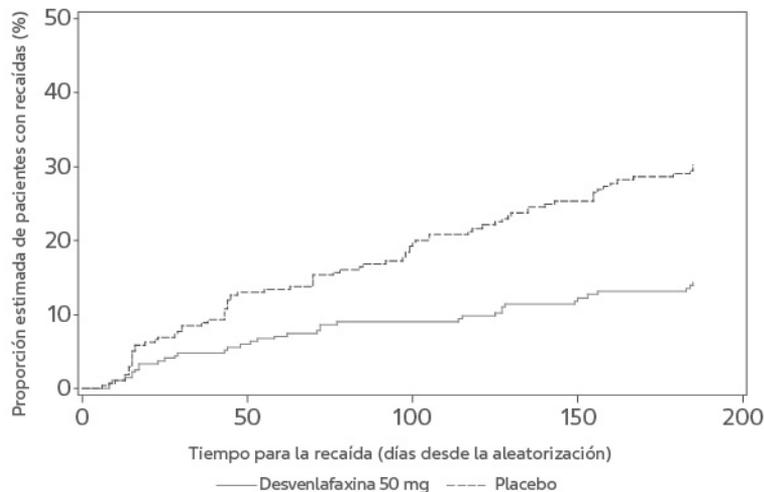
c Diferencia entre media de mínimos cuadrados en evaluación final calculado como respuesta del medicamento menos respuesta de placebo; Intervalos de confianza 95% sin ajustar

Análisis de las relaciones entre el resultado del tratamiento y la edad y el resultado del tratamiento y el género no sugirió alguna respuesta diferencial con base en las características de estos pacientes. Hubo información insuficiente para determinar el efecto de la raza sobre el resultado en estos estudios.

En un ensayo a más largo plazo (Estudio 5), pacientes ambulatorios adultos que cumplen con los criterios DSM-IV para trastorno depresivo mayor, que respondieron a 8 semanas de tratamiento agudo, abierto con 50 mg por día de desvenlafaxina y posteriormente permanecieron estables durante 12 semanas con desvenlafaxina, fueron asignados aleatoriamente de manera doble ciego para permanecer en tratamiento activo o cambiar a placebo por hasta 26 semanas de observación por recaída. La respuesta durante la

fase abierta fue definida como una puntuación total HAM-D17 de ≤ 11 y CGI-I ≤ 2 en el día 56 de evaluación; la estabilidad fue definida como HAM-D17 puntuación total de ≤ 11 y CGI-I ≤ 2 en semana 20 y sin tener una puntuación total HAM-D17 de ≥ 16 o una puntuación CGI-I ≥ 4 en cualquier visita al consultorio. La recaída durante la fase doble ciego fue definida como sigue: 1) una puntuación total HAM-D17 de ≥ 16 en cualquier visita al consultorio, (2) interrupción por respuesta de eficacia insatisfactoria (3) hospitalizado por depresión (4) intento de suicidio, o (5) suicidio. Los pacientes que recibieron tratamiento continuo con desvenlafaxina experimentaron mayor tiempo a la recaída estadísticamente significativo comparado con placebo. En 26 semanas, la proporción Kaplan-Meier estimada de recaída fue de 14% con el tratamiento de desvenlafaxina versus 30% con placebo.

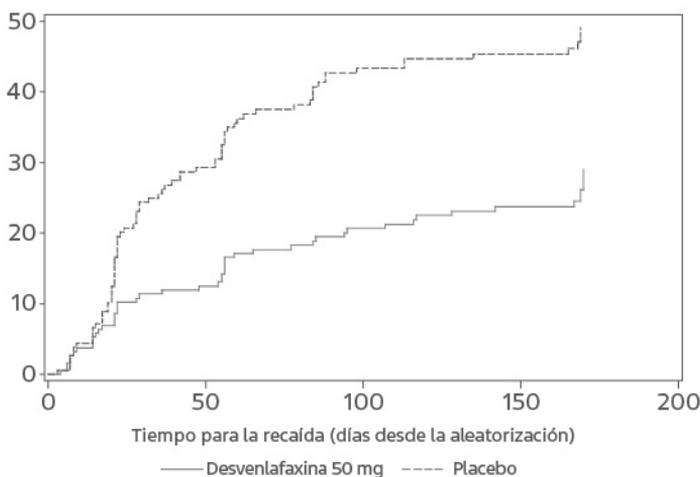
Figura 1. Proporción estimada de recaídas vs. Número de días desde la asignación aleatoria (Estudio 5)



En otro ensayo a plazo más largo (Estudio 6), los pacientes ambulatorios adultos que cumplían con los criterios DSM-IV para trastorno depresivo mayor y que respondieron a 12 semanas de tratamiento agudo con desvenlafaxina, fueron asignados al azar a la misma dosis (200 ó 400 mg por día) que habían recibido durante el tratamiento agudo o a placebo durante hasta 26 semanas de observación para recaída. La respuesta durante la fase abierta fue definida como una puntuación total HAM-D17 de ≤ 11 en el día 84 de evaluación. La recaída durante la fase doble ciego fue definida como sigue: (1) una puntuación total HAM-D17 de >

16 en cualquier visita al consultorio, (2) una puntuación CGI-I de ≥ 6 (versus día 84) en cualquier visita al consultorio, o (3) interrupción a partir del ensayo debido a respuesta insatisfactoria. Los pacientes que recibieron tratamiento continuo con desvenlafaxina experimentaron un tiempo mayor a la recaída que fue estadísticamente significativo durante las 26 semanas siguientes en comparación con los que recibieron placebo. En 26 semanas, la proporción estimada de Kaplan-Meier de recaída fue 29% con tratamiento de desvenlafaxina versus 49% con placebo.

Figura 2. Proporción estimada de recaídas vs. Número de días desde la asignación aleatoria (Estudio 6)



En un estudio postcomercialización, la eficacia de desvenlafaxina a una dosis menor de 50 mg por día fue evaluada en un estudio de 8 semanas, multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, de dosis fija en pacientes ambulatorios adultos con trastorno depresivo mayor. Los brazos de tratamiento eran 25 mg (n=232), 50 mg (n=236), y placebo (n=231). La dosis de 50 mg fue superior a placebo, medido por el cambio medio a partir de la línea basal en el HAMD-17. La dosis de 25 mg no fue superior al placebo.

6. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a desvenlafaxina o cualquier excipiente en la fórmula. Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con desvenlafaxina.
- El uso de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) destinados a tratar trastornos psiquiátricos en conjunto con desvenlafaxina, o dentro de los 7 días después de interrumpir el tratamiento con desvenlafaxina está contraindicado por un riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico. También está contraindicado el uso de desvenlafaxina dentro de los 14 días después de interrumpir un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos.
- Iniciar desvenlafaxina en un paciente que está siendo tratado con IMAO tal como Linezólida o azul de metileno intravenoso también está contraindicado por un riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico.
- Embarazo y lactancia, menores de 18 años.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Pensamientos y conductas suicidas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes

Pacientes con Trastorno depresivo mayor (TDM), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideas y conductas suicidas (suicidalidad) o cambios inusuales en la conducta, ya sea que estén o no tomando medicamentos

antidepresivos, y este riesgo puede persistir hasta que se presenta remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos en sí mismos son los más importantes indicadores de suicidio. Sin embargo, ha habido preocupación por largo tiempo de que los antidepresivos pueden jugar un papel en inducir el empeoramiento de depresión y la aparición de suicidalidad en ciertos pacientes durante las fases tempranas de tratamiento. El análisis por grupos de estudios controlados con placebo a corto plazo de medicamentos antidepresivos (SSRI y otros) mostraron que esos medicamentos incrementan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes, y adultos jóvenes (edad de 18 a 24) con TDM y otros trastornos psiquiátricos. Estudios a corto plazo no mostraron un incremento en el riesgo de suicidalidad con antidepresivos comparado con placebo en adultos mayores de 24 años; hubo una reducción con antidepresivos comparado a placebo en adultos de 65 años y más.

Los análisis agrupados de estudios controlados con placebo en niños y adolescentes con TDM, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 estudios a corto plazo de 9 medicamentos antidepresivos en más de 4,400 pacientes. Los análisis agrupados de estudios controlados con placebo en adultos con TDM u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 estudios a corto plazo (duración mediana de 2 meses) de 11 medicamentos antidepresivos en más de 77,000 pacientes. Hubo una variación considerable en riesgo de suicidalidad entre medicamentos, pero con una tendencia hacia el incremento en los pacientes más jóvenes para casi todos los medicamentos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de suicidalidad a través de las diferentes indicaciones, con la incidencia más alta en TDM. Sin embargo, las diferencias de riesgo (medicamento vs. placebo) fueron relativamente estables dentro de los estratos de edad y a través de las indicaciones. Estas diferencias de riesgo (diferencia medicamento-placebo en el número de casos de suicidalidad por 1,000 pacientes tratados) se mencionan en la Tabla 2.

Tabla 2

Rango de edad	Diferencia medicamento-placebo en número de casos de suicidalidad por 1,000 pacientes tratados
	Incrementos comparados con placebo
<18	14 casos adicionales
18 a 24	5 casos adicionales
	Disminuciones comparadas con placebo
25 a 64	1 caso menos
≥65	6 casos menos

No se presentaron suicidios en ninguno de los estudios pediátricos. Hubo suicidios en los estudios de adultos, pero el número no fue suficiente para alcanzar una conclusión acerca del efecto del medicamento en el suicidio.

Se desconoce si el riesgo de suicidio se extiende al uso a largo plazo, por ejemplo, más allá de varios meses. Sin embargo, hay evidencia sustancial a partir de los estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con depresión que el uso de antidepresivos puede retardar la recurrencia de depresión.

Todos los pacientes siendo tratados con antidepresivos para alguna indicación deben ser monitoreados adecuadamente y observados de cerca por empeoramiento clínico, suicidalidad, y cambios inusuales en conducta, especialmente durante los meses iniciales de un curso de terapia con medicamento, o en los tiempos de cambios de dosis, ya sean incrementos o decrementos.

Los síntomas siguientes, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad,

impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía, han sido reportados en adultos y pacientes pediátricos siendo tratados con antidepresivos para trastorno depresivo mayor, así como para otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas. Aunque no se ha establecido una conexión entre el surgimiento de tales síntomas y ya sea el empeoramiento de depresión y/o el surgimiento de impulsos suicidas, hay una preocupación de que tales síntomas puedan ser precursores del suicidio emergente.

Se debe tener en consideración el cambio de régimen terapéutico, incluyendo la posible interrupción del medicamento, en pacientes cuya depresión empeora persistentemente, o aquellos que experimentan suicidio emergente o síntomas que pueden ser precursores de empeoramiento de depresión o suicidalidad, especialmente si esos síntomas son graves, abruptos en el inicio, o no formaban parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Si se tomó la decisión de interrumpir el tratamiento, el medicamento debe ser reducido, tan rápidamente como sea

factable, pero reconociendo que la interrupción abrupta puede estar asociada con ciertos síntomas.

Los familiares y cuidadores de pacientes tratados con antidepresivos para trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, deben ser alertados acerca de la necesidad de monitorear a los pacientes en caso de aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales de conducta, y los otros síntomas descritos arriba, así como la aparición de suicidalidad, y reportar inmediatamente tales síntomas a los responsables de la salud (como médicos, enfermeros, etc.). Tal monitoreo debe incluir la observación diaria por familiares y cuidadores.

Las prescripciones para desvenlafaxina deben ser dadas para la cantidad más pequeña de tabletas acorde con el buen manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Exploración de pacientes para trastorno bipolar

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de trastorno bipolar. Se cree, generalmente, (aunque no establecido en estudios controlados) que tratar tal episodio con un solo antidepresivo puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto/maníaco en pacientes en riesgo de trastorno bipolar. Si cualesquiera de los síntomas descritos anteriormente representan tal cambio, se desconoce. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, pacientes con síntomas de depresión debe ser examinados adecuadamente para determinar si están en riesgo de trastorno bipolar; dicha exploración debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo historia familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Debe señalarse que desvenlafaxina no está aprobado para uso en depresión bipolar.

Síndrome de serotonina

Inhibidores de recaptación de serotonina-norepinefrina e inhibidores de recaptación selectivos de serotonina (SSRI), incluyendo desvenlafaxina, pueden precipitar el síndrome de serotonina, una condición potencialmente mortal. El riesgo es incrementado con el uso concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona, anfetaminas y hierba de San Juan) y con medicamentos que afectan el metabolismo de la serotonina, es decir, IMAO. El síndrome de serotonina también puede presentarse cuando estos medicamentos se usan solos.

Los signos y síntomas del síndrome de serotonina pueden incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, mareo, diaforesis, rubor, hipertermia), síntomas neuromusculares (por ejemplo, temblor, rigidez, mioclonía, hiperreflexia, falta de coordinación), convulsiones, y síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náusea, vómito, diarrea).

El uso concomitante de desvenlafaxina con IMAO está contraindicado. Además, no debe iniciar desvenlafaxina en pacientes tratados con IMAO tales como Linezolid o azul de metileno intravenoso. No hay reportes relacionados con la administración de azul de metileno por otras vías (como tabletas orales o inyección local en tejido). Si es necesario iniciar tratamiento con un IMAO como Linezolid o azul de metileno intravenoso, en un paciente tomando desvenlafaxina, interrumpir desvenlafaxina antes de iniciar tratamiento con el IMAO.

Monitorear a todos los pacientes que toman desvenlafaxina para detectar la aparición de síndrome de serotonina. Interrumpir inmediatamente el tratamiento con desvenlafaxina y cualquier agente serotoninérgico concomitante si los síntomas anteriores se presentan e iniciar tratamiento sintomático de respaldo. Si el uso concomitante de desvenlafaxina con otros medicamentos serotoninérgicos está justificado clínicamente, informar a los

pacientes del aumento de riesgo de síndrome de serotonina y monitorear los síntomas.

Presión sanguínea elevada

Los pacientes que reciben desvenlafaxina deben monitorear regularmente la presión sanguínea ya que se observaron aumentos de la presión sanguínea en estudios clínicos. La hipertensión pre-existente debe ser controlada antes de iniciar tratamiento con desvenlafaxina. Se debe tener precaución en pacientes tratados con hipertensión pre-existente, condiciones cardiovasculares o cerebrovasculares que puedan estar comprometidas por incrementos en la presión sanguínea. Los casos de presión sanguínea elevada que requieren tratamiento inmediato han sido reportados con desvenlafaxina.

Incrementos sostenidos de presión sanguínea pueden tener consecuencias adversas. Para pacientes que experimentan un incremento sostenido en presión sanguínea mientras reciben desvenlafaxina, cualquier reducción o interrupción de dosis debe ser considerada.

Riesgo incrementado de hemorragia

Medicamentos que interfieren con inhibición de recaptación de serotonina, incluyendo desvenlafaxina, pueden aumentar el riesgo de eventos hemorrágicos. El uso concomitante de aspirina, medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, warfarina, y otros anticoagulantes pueden aumentar este riesgo. Reportes de caso y estudios epidemiológicos (control de caso y diseño de cohorte) han demostrado una asociación entre el uso de medicamentos que interfieren con la recaptación de serotonina y la aparición de hemorragia gastrointestinal. Los eventos hemorrágicos relacionados con los SSRI y SNRI han variado desde equimosis, hematoma, epistaxis y petequias a hemorragias potencialmente mortales. Informar a los pacientes sobre el riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de desvenlafaxina y agentes antiplaquetarios o anticoagulantes. Para pacientes que toman warfarina, monitorear cuidadosamente índices de coagulación al iniciar, valorar o interrumpir desvenlafaxina.

Glaucoma de ángulo cerrado

La dilatación pupilar que se produce después del uso de muchos medicamentos antidepresivos, incluyendo desvenlafaxina puede desencadenar un ataque de ángulo cerrado en un paciente con ángulos anatómicamente estrechos que no tiene iridectomía patente. Evitar el uso de antidepresivos incluyendo desvenlafaxina, en pacientes con ángulos anatómicamente estrechos no tratados.

Activación de manía/hipomanía

Durante todos los estudios de fase 2 y fase 3 de TDM, se reportó manía para aproximadamente 0.02% de pacientes tratados con desvenlafaxina. Activación de manía/hipomanía también ha sido reportada en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor que fueron tratados con otros antidepresivos comercializados. Como con todos los antidepresivos, desvenlafaxina debe ser utilizado con precaución en pacientes con un historial o historial familiar de manía o hipomanía.

Síndrome de interrupción

Reacciones adversas tras la interrupción de antidepresivos serotoninérgicos, particularmente tras una abrupta interrupción, incluyen: náusea, sudoración, estado de ánimo disfórico, irritabilidad agitación, mareos, alteraciones sensoriales (por ejemplo, parestesia como sensaciones de descarga eléctrica), temblor, ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinitus (acúfero) y convulsiones.

Ha habido reportes post-comercialización de síntomas de discontinuación con desvenlafaxina, que puede ser

prolongado y grave. Suicidio completado, pensamientos suicidas y agresión severa (incluyendo hostilidad, rabia e ideación homicida) han sido observados en pacientes durante la reducción de la dosis de desvenlafaxina, incluso durante la interrupción. Otros reportes post-comercialización describen cambios visuales (como visión borrosa o problemas de enfoque) y aumento de la presión arterial después de detenerse o reducir la dosis de desvenlafaxina.

Los pacientes deben ser monitoreados al suspender el tratamiento con desvenlafaxina. Una reducción gradual en la dosis, más que un cese abrupto, es recomendado. Si se presentan síntomas intolerables tras una disminución de la dosis o tras la interrupción de tratamiento, entonces puede considerarse reanudar la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual. En algunos pacientes, puede ser necesario que la interrupción suceda durante un periodo de varios meses (ver Dosis y Administración).

Convulsiones

Se han reportado casos de convulsiones en estudios clínicos pre-comercialización con desvenlafaxina. La desvenlafaxina no ha sido evaluada sistemáticamente en pacientes con trastorno convulsivo. Pacientes con historial de convulsiones fueron excluidos de estudios clínicos pre-comercialización. Desvenlafaxina debe ser prescrito con precaución en pacientes con un trastorno convulsivo.

Hiponatremia

La hiponatremia puede presentarse como un resultado de tratamiento con SSRI y SNRI, incluyendo desvenlafaxina. En muchos casos, esta hiponatremia parece ser el resultado del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Casos con sodio sérico inferior a 110 mmol/L han sido reportados. Los pacientes de edad avanzada pueden tener un riesgo mayor de desarrollar hiponatremia con SSRI y SNRI. También, los pacientes que toman diuréticos o que de alguna otra manera tienen depleción de volumen pueden tener un riesgo mayor.

La interrupción de desvenlafaxina debe ser considerada en pacientes con hiponatremia sintomática y la intervención médica apropiada debe ser instituida.

Signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad de concentración, deterioro de memoria, confusión, debilidad, e inestabilidad, que puede llevar a caídas. Signos y síntomas asociados con casos más graves y/o agudos han incluido alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio, y muerte.

Enfermedad pulmonar intersticial y neumonía eosinofílica

En raras ocasiones se han reportado enfermedad pulmonar intersticial y neumonía eosinofílica asociada con terapia con venlafaxina (el medicamento de origen de desvenlafaxina). La posibilidad de estos eventos adversos debe ser considerada en pacientes tratados con desvenlafaxina que presentan disnea progresiva, tos o malestar en el pecho. Tales pacientes deben someterse a evaluación médica inmediata, y la interrupción de desvenlafaxina debe ser considerada.

Disfunción sexual

Uso de SNRI, incluyendo desvenlafaxina, puede causar síntomas de disfunción sexual. En pacientes varones, el uso de SNRI puede provocar retraso eyaculatorio o fracaso, disminución de la libido y disfunción eréctil. En pacientes femeninas, el uso de SNRI puede resultar en disminución de la libido y orgasmo retrasado o ausente.

Es importante que el responsable de la salud pregunte sobre la función sexual previo al inicio de desvenlafaxina y que

indaguen específicamente sobre los cambios en la función sexual durante el tratamiento, ya que la función sexual puede no ser reportada espontáneamente. Al evaluar los cambios en la función sexual, obtener un historial detallado (incluyendo el momento de inicio de los síntomas) es importante porque los síntomas sexuales pueden tener otras causas, incluyendo el trastorno psiquiátrico subyacente. Discutir las posibles estrategias de manejo para apoyar a los pacientes en la toma de decisiones informadas sobre el tratamiento.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No hay estudios publicados sobre desvenlafaxina en mujeres embarazadas; sin embargo, estudios epidemiológicos publicados de mujeres embarazadas expuestas a venlafaxina, el compuesto original, no ha reportado una asociación clara con resultados adversos del desarrollo. Hay riesgos asociados con depresión no tratada en el embarazo y con exposición a SNRI y SSRI, incluyendo desvenlafaxina, durante el embarazo.

En estudios de desarrollo reproductivo en ratas y conejos tratados con succinato de desvenlafaxina, no hubo evidencia de teratogenicidad en una exposición plasmática (ABC) que va hasta 19 veces (ratas) y 0.5 veces (conejos) la exposición a una dosis humana adulta de 100 mg por día. Sin embargo, la fetotoxicidad y muertes de cachorros fueron observadas en ratas a 4.5 veces ABC de exposición observada con una dosis humana adulta de 100 mg por día.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo para mujeres embarazadas.

Riesgo asociado a enfermedad materna y/o embrio/fetal

Un estudio prospectivo longitudinal de 201 mujeres con un historial de depresión mayor que fueron eutímicas al principio de embarazo, mostró que las mujeres que interrumpieron la medicación antidepresiva durante el embarazo fueron más propensas a experimentar una recaída de depresión mayor que las mujeres que continuaron la medicación antidepresiva.

Reacciones adversas maternas

La exposición a SNRI en el embarazo de etapa media o final puede aumentar el riesgo de preeclampsia, y la exposición a SNRI cerca del parto puede aumentar el riesgo de hemorragia posparto.

Reacciones adversas fetales/neonatales

La exposición a SNRI o SSRI en etapa tardía de embarazo puede conducir a un riesgo incrementado de complicaciones neonatales que requieren hospitalización prolongada, asistencia respiratoria y alimentación por sonda. Monitorear a los neonatos que estuvieron expuestos a desvenlafaxina en el tercer trimestre de embarazo por síndrome de interrupción de medicamento.

Datos en humanos

Estudios epidemiológicos publicados de mujeres embarazadas expuestas al compuesto original, venlafaxina, no han reportado una asociación clara con defectos mayores al parto o aborto. Las limitaciones metodológicas de estos estudios observacionales incluyen una posible clasificación errónea de la exposición y los resultados, falta de controles adecuados, ajuste para factores de confusión, y estudios confirmatorios; por lo tanto, estos estudios no pueden establecer o excluir algún riesgo asociado al medicamento durante el embarazo.

Estudios retrospectivos de cohorte basados en datos de quejas han mostrado una asociación entre el uso de venlafaxina y preeclampsia, en comparación con mujeres deprimidas que no tomaron un antidepresivo durante el embarazo. Un estudio que evaluó la exposición a venlafaxina

en el segundo trimestre o primera mitad del tercer trimestre y preeclampsia mostró un riesgo mayor en comparación con mujeres deprimidas no expuestas [ajustado (adj) RR 1.57, IC 95% 1.29-1.91]. La preeclampsia fue observada a dosis de venlafaxina igual o superior a 75 mg/día y una duración de tratamiento >30 días. Otro estudio que evaluó la exposición a venlafaxina en las semanas 10-20 de gestación y la preeclampsia mostró un riesgo incrementado a dosis iguales o mayores de 150 mg/día. Los datos disponibles están limitados por posibles resultados de clasificación errónea y posible confusión debido a la severidad de la depresión y otros factores de confusión.

Estudios retrospectivos de cohorte basados en datos de quejas han sugerido una asociación entre el uso de venlafaxina cerca del momento de parto o durante el parto y la hemorragia posparto. Un estudio mostró un riesgo incrementado de hemorragia posparto cuando la exposición a venlafaxina se produjo durante el parto, en comparación con mujeres deprimidas no expuestas [adj RR 2.24 (IC 95%: 1.69-2.97)]. No hubo riesgo incrementado en mujeres que estuvieron expuestas a venlafaxina más temprano durante el embarazo. Las limitaciones de este estudio incluyen posibles confusiones debido a la gravedad de la depresión y otros factores de confusión. Otro estudio mostró un riesgo incrementado de hemorragia posparto cuando la exposición a SNRI se presentó durante al menos 15 días en el último mes de embarazo o durante el parto, en comparación con mujeres no expuestas (adj RR 1.64-1.76). Los resultados de este estudio pueden ser confundidos por los efectos de la depresión.

Los neonatos expuestos a SNRI o SSRI, en el tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requieren hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación por sonda. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto. Hallazgos clínicos reportados han incluido dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura, dificultad para alimentarse, vómito, hipoglicemia, hipotonía, hipertonía, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad y llanto constante. Estas características son congruentes con un efecto tóxico directo de SSRI y SNRI o, posiblemente, un síndrome de interrupción del medicamento. Cabe destacar que, en algunos casos, la imagen clínica es congruente con síndrome de serotonina.

Datos en animales

Cuando se administró succinato de desvenlafaxina por vía oral a ratas y conejos preñados durante el período de organogénesis a dosis de hasta 300 mg/kg/día y 75 mg/kg/día, respectivamente, no se observaron efectos teratogénicos. Estas dosis fueron asociadas con una exposición plasmática (ABC) 19 veces (ratas) y 0.5 veces (conejos) la ABC de exposición a una dosis humana adulta de 100 mg por día. Sin embargo, los pesos fetales fueron disminuidos y la osificación esquelética fue retrasada en ratas en asociación con toxicidad materna a la dosis más alta, con un ABC de exposición a la dosis sin efecto que es 4.5 veces ABC de exposición a una dosis humana adulta de 100 mg por día.

Cuando se administró succinato de desvenlafaxina por vía oral a ratas preñadas durante toda la gestación y lactancia, hubo un decremento en peso de los cachorros y un incremento en muertes de cachorros durante los primeros cuatro días de lactancia a la dosis más alta de 300 mg/kg/día. La causa de estas muertes es desconocida. El ABC de exposición a la dosis sin efecto para mortalidad de cachorros de rata fue 4.5 veces ABC de exposición a una dosis humana adulta de 100 mg por día. El crecimiento post-destete y desempeño reproductivo de la progenie no fueron afectados por el tratamiento materno con succinato de desvenlafaxina a exposiciones 19 veces el ABC de exposición a una dosis humana adulta de 100 mg por día.

Lactancia

Datos limitados disponibles en la literatura publicada

muestran niveles bajos de desvenlafaxina en leche humana, y no han mostrado reacciones adversas en lactantes amamantados. No hay datos sobre los efectos de desvenlafaxina en la producción de leche. Los beneficios de desarrollo y salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre para desvenlafaxina y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado a partir de desvenlafaxina o de la condición materna subyacente.

Un estudio de lactancia fue efectuado en 10 mujeres lactando (en una media de 4.3 meses post-parto) que estaban siendo tratadas con una dosis diaria de 50-150 mg de desvenlafaxina para depresión posparto. El muestreo fue efectuado en estado estacionario (hasta 8 muestras) durante período de dosificación de 24 horas, e incluyendo leche inicial y leche final. La dosis infantil media relativa fue calculada ser 6.8% (rango de 5.5-8.1%). No se observaron reacciones adversas en los bebés.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas son discutidas en mayor detalle en otras secciones:

- Hipersensibilidad.
- Pensamientos y conductas suicidas en pacientes pediátricos y adulto jóvenes.
- Síndrome de serotonina.
- Presión sanguínea elevada.
- Riesgo incrementado de hemorragia.
- Glaucoma de ángulo cerrado.
- Activación de la manía/hipomanía.
- Síndrome de interrupción.
- Convulsión.
- Hiponatremia.
- Enfermedad intersticial del pulmón y neumonía eosinofílica.
- Disfunción sexual.

Experiencia de Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacción adversa observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Exposición del paciente

Desvenlafaxina fue evaluado para determinar su seguridad en 8,394 pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor que participaron en estudios de dosis múltiples de precomercialización, que representan 2,784 pacientes-año de exposición. Del total de 8,394 pacientes expuestos a al menos una dosis de desvenlafaxina; 2,116 fueron expuestos a desvenlafaxina durante 6 meses, representando 1,658 pacientes-año de exposición, y 421 fueron expuestos durante un año, representando 416 pacientes-años de exposición.

Reacciones adversas reportadas como razones para la interrupción del tratamiento

En los estudios agrupados de 8 semanas previos a la comercialización, controlados con placebo en pacientes con TDM, 1,834 pacientes fueron expuestos a desvenlafaxina (50 a 400 mg). De los 1,834 pacientes, 12% interrumpió el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con el 3% de los 1,116 pacientes tratados con placebo. A la dosis recomendada de 50 mg, la tasa de interrupción debida a una reacción adversa para desvenlafaxina (4.1%) fue similar a la tasa para placebo (3.8%). Para la dosis 100 mg de desvenlafaxina la tasa de interrupción debida a una reacción adversa fue 8.7%.

Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción en al menos el 2% y a una tasa mayor que el placebo de los pacientes tratados con desvenlafaxina en los estudios a corto plazo, hasta 8 semanas, fueron: náusea

(4%); mareo, cefalea y vómitos (2% cada uno). En un estudio a más largo plazo, hasta 9 meses, el más común fue el vómito (2%).

Reacciones adversas frecuentes en Estudios de TDM controlados con placebo

Las reacciones adversas observadas más comúnmente en pacientes con TDM tratados con desvenlafaxina en los estudios agrupados de 8 semanas, controlados con placebo y de dosis fija previos a la comercialización (incidencia \geq 5% y al menos el doble de la tasa de placebo en los grupos de

dosis de 50 ó 100 mg) fueron: náusea, mareo, insomnio, hiperhidrosis, estreñimiento, somnolencia, pérdida del apetito, ansiedad y trastornos específicos de la función sexual masculina.

La Tabla 3 se muestra la incidencia de reacciones adversas comunes que se presentaron en \geq 2% de pacientes TDM tratados con desvenlafaxina y dos veces la tasa de placebo a cualquier dosis en el grupo precomercialización, 8 semanas, controlado con placebo, en estudios clínicos de dosis fija.

Tabla 3: Reacciones Adversas Frecuentes (\geq 2% en cualquier grupo de dosis fija y el doble de la tasa de placebo) en los estudios precomercialización agrupados de TDM, a 8 semanas, controlado con placebo

Sistema Órgano Clase Término preferido	Porcentaje de pacientes reportando reacción				
	Placebo (n=636)	Desvenlafaxina			
		50 mg (n=317)	100 mg (n=424)	200 mg (n=307)	400 mg (n=317)
Trastornos cardiacos					
Presión sanguínea incrementada	1	1	1	2	2
Trastornos gastrointestinales					
Náusea	10	22	26	36	41
Boca seca	9	11	17	21	25
Estreñimiento	4	9	9	10	14
Vómito	3	3	4	6	9
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración					
Fatiga	4	7	7	10	11
Escalofríos	1	1	<1	3	4
Sentimiento nervioso	1	1	2	3	3
Trastornos del metabolismo y la nutrición					
Apetito disminuido	2	5	8	10	10
Trastornos del sistema nervioso					
Mareo	5	13	10	15	16
Somnolencia	4	4	9	12	12
Temblor	2	2	3	9	9
Perturbación en atención	<1	<1	1	2	1
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	6	9	12	14	15
Ansiedad	2	3	5	4	4
Nerviosismo	1	<1	1	2	2
Sueños anormales	1	2	3	2	4
Trastornos renales y urinarios					
Vacilación urinaria	0	<1	1	2	2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Bostezos	<1	1	1	4	3
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo					
Hiperhidrosis	4	10	11	18	21
Sentidos especiales					
Visión borrosa	1	3	4	4	4
Midriasis	<1	2	2	6	6
Vértigo	1	2	1	5	3
Tinnitus (acúfeno)	1	2	1	1	2
Disgeusia	1	1	1	1	2
Trastornos vasculares					
Sofocos	<1	1	1	2	2

Reacciones adversas de la función sexual
La Tabla 4 muestra la incidencia de reacciones adversas de la función sexual que se presentaron en $\geq 2\%$ de pacientes

TDM tratados con desvenlafaxina en cualquier grupo de dosis fija (estudios clínicos precomercialización, agrupado, a 8 semanas, controlado con placebo, a dosis fija).

Tabla 4: Reacciones Adversas de la Función Sexual ($\geq 2\%$ en hombres o mujeres en cualquier grupo de desvenlafaxina) durante el periodo de terapia

	Placebo (n=239)	Desvenlafaxina			
		50 mg (n=108)	100 mg (n=157)	200 mg (n=131)	400 mg (n=154)
Solamente hombres					
Anorgasmia	0	0	3	5	8
Libido disminuida	1	4	5	6	3
Orgasmo anormal	0	0	1	2	3
Eyacuación retardada	<1	1	5	7	6
Disfunción eréctil	1	3	6	8	11
Trastorno de la eyacuación	0	0	1	2	5
Eyacuación fallida	0	1	0	2	2
Disfunción sexual	0	1	0	0	2
	Placebo (n=397)	50 mg (n=209)	100 mg (n=267)	200 mg (n=176)	400 mg (n=163)
Solamente mujeres					
Anorgasmia	0	1	1	0	3

Otras reacciones adversas observadas en estudios clínicos precomercialización y postcomercialización.

Otras reacciones adversas poco frecuentes, no descritas en otra sección de la IPP, que se presentan con una incidencia de $< 2\%$ en pacientes TDM tratados con desvenlafaxina fueron:

- Trastornos cardiacos – Taquicardia.
- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración – Astenia.
- Investigaciones – aumento de peso, prueba anormal de función hepática, prolactina sanguínea aumentada.
- Trastornos de tejido musculoesquelético y conjuntivo – Rigidez musculoesquelética.
- Trastornos del sistema nervioso – Síncope, convulsión, distonía.
- Trastornos psiquiátricos – Despersonalización, bruxismo.
- Trastornos renales y urinarios – Retención urinaria.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo – Erupción, alopecia, reacción de fotosensibilidad, angioedema.

En estudios clínicos, hubo reportes poco frecuentes de reacciones adversas isquémicas cardiacas, incluyendo

isquemia miocárdica, infarto al miocardio y oclusión coronaria que requiere revascularización; estos pacientes tenían múltiples factores de riesgo cardiaco subyacentes. Más pacientes experimentaron estos eventos durante el tratamiento desvenlafaxina en comparación con placebo.

Cambios en laboratorio, ECG y signos vitales observados en estudios clínicos TDM

Los cambios siguientes fueron observados en los estudios TDM con desvenlafaxina, a corto plazo, controlados con placebo, previos a la comercialización.

Lípidos

Elevaciones en colesterol de suero total en ayuno, colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad), y triglicéridos se presentaron en los estudios controlados. Algunas de estas anomalías fueron consideradas potencialmente clínicamente significativas.

El porcentaje de pacientes que excedió un valor umbral predeterminado se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5: Incidencia (%) de pacientes con anomalías lipídicas de potencial importancia clínica*

	Placebo	Desvenlafaxina			
		50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Colesterol total *(Incremento de ≥ 50 mg/dL y un valor absoluto de ≥ 261 mg/dL)	2	3	4	4	10
Colesterol LDL *(Incremento de ≥ 50 mg/dL y un valor absoluto de ≥ 190 mg/dL)	0	1	0	1	2
Triglicéridos, ayuno *(Ayuno: ≥ 327 mg/dL)	3	2	1	4	6

Proteinuria

En los estudios controlados de dosis fijas previos a la comercialización se observó proteinuria, mayor o igual a

trazas (ver Tabla 6). Esta proteinuria no fue asociada con aumentos en BUN o creatinina y fue generalmente transitoria.

Tabla 6: Incidencia (%) de pacientes con proteinuria en estudios clínicos de dosis fija

	Placebo	Desvenlafaxina			
		50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Proteinuria	4	6	8	5	7

Cambios en signos vitales

La Tabla 7 resume los cambios que fueron observados en estudios precomercialización, controlado con placebo, a

corto plazo, con desvenlafaxina en pacientes con TDM (dosis 50 a 400 mg).

Tabla 7: Cambios medios en signos vitales al final de la terapia para estudios controlados, a corto plazo, de dosis fija

	Placebo	Desvenlafaxina			
		50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Presión sanguínea					
Pa sistólica supina (mm Hg)	-1.4	1.2	2.0	2.5	2.1
Pa diastólica supina (mm Hg)	-0.6	0.7	0.8	1.8	2.3
Pulso					
Pulso supino (lpm)	-0.3	1.3	1.3	0.9	4.1
Peso (kg)	0.0	-0.4	-0.6	-0.9	-1.1

El tratamiento con desvenlafaxina a todas las dosis desde 50 mg por día a 400 mg por día en estudios controlados estuvo asociado con hipertensión sostenida, definida como presión sanguínea diastólica supina tratamiento-emergente (SDBP) ≥ 90 mm Hg y ≥ 10 mm Hg por encima de línea basal para 3 visitas de terapia consecutivas (ver Tabla 8). Los análisis de pacientes en

estudios controlados con desvenlafaxina, a corto plazo previo a la comercialización que cumplieron los criterios para hipertensión sostenida revelaron un aumento constante en la proporción de pacientes que desarrolló hipertensión sostenida. Esto fue observado en todas las dosis con una sugerencia de una tasa mayor a 400 mg por día.

Tabla 8: Proporción de pacientes con elevación sostenida de presión sanguínea diastólica supina

Grupo de tratamiento	Proporción de pacientes con hipertensión sostenida
Placebo	0.5%
Desvenlafaxina 50 mg por día	1.3%
Desvenlafaxina 100 mg por día	0.7%
Desvenlafaxina 200 mg por día	1.1%
Desvenlafaxina 400 mg por día	2.3%

Hipotensión ortostática

En los estudios clínicos precomercialización, a corto plazo, controlados con placebo, con dosis de 50 a 400 mg, la hipotensión ortostática sistólica (disminución ≥ 30 mm Hg de posición supina a de pie) se presentó más frecuentemente en pacientes ≥ 65 años de edad recibiendo desvenlafaxina (8%, 7/87) versus placebo (2.5%, 1/40), en comparación con pacientes < 65 años de edad recibiendo desvenlafaxina (0.9%, 18/1,937) versus placebo (0.7%, 8/1,218).

Experiencia postcomercialización

Las reacciones adversas siguientes han sido identificadas

durante el uso post-comercialización de desvenlafaxina. Ya que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con el medicamento de exposición:

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Síndrome de Stevens-Johnson

Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis aguda

Sistema cardiovascular

Cardiomiopatía de Takotsubo

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Medicamentos que tienen interacciones clínicamente importantes con desvenlafaxina

Tabla 9: Interacciones medicamentosas clínicamente importantes con desvenlafaxina

Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO)	
Impacto clínico	El uso concomitante de SSRI y SNRI incluyendo desvenlafaxina con IMAO aumenta el riesgo de síndrome de serotonina.
Intervención	El uso concomitante de desvenlafaxina está contraindicado: <ul style="list-style-type: none"> ● Con un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos o dentro de 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con desvenlafaxina. ● Dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos. ● En un paciente que está siendo tratado con linezolida o azul de metileno intravenoso.
Ejemplos	Selegilina, tranilcipromina, isocarboxazida, fenelzina linezolida, azul de metileno
Otros medicamentos serotoninérgicos	
Impacto clínico	El uso concomitante de desvenlafaxina con otros medicamentos serotoninérgicos aumenta el riesgo de síndrome de serotonina.
Intervención	Monitorear para síntomas de síndrome de serotonina cuando desvenlafaxina es usado concomitantemente con otros medicamentos que pueden afectar los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos. Si se presenta el síndrome de serotonina, considerar la interrupción de desvenlafaxina y / o medicamentos serotoninérgicos concomitantes.
Ejemplos	Otros SNRI, SSRI, triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, anfetaminas, triptófano, y hierba de Sn. Juan.
Otros medicamentos serotoninérgicos	
Impacto clínico	El uso concomitante de desvenlafaxina con un medicamento antiplaquetario o anticoagulante puede potenciar el riesgo de hemorragia. Esto puede deberse al efecto de desvenlafaxina sobre la liberación de serotonina mediante plaquetas.
Intervención	Monitorear de cerca la hemorragia en pacientes que reciben un medicamento antiplaquetario o anticoagulante cuando se inicia o interrumpe desvenlafaxina.
Ejemplos	NSAID, aspirina, y warfarina
Medicamentos que son metabolizados principalmente por CYP2D6	
Impacto clínico	El uso concomitante de desvenlafaxina aumenta C _{máx} y ABC de un medicamento metabolizado principalmente por CYP2D6 el cual puede aumentar el riesgo de toxicidad del medicamento sustrato CYP2D6.
Intervención	La dosis original debe ser tomada cuando es co-administrado con desvenlafaxina 100 mg o menor. Reducir la dosis de estos medicamentos por hasta la mitad si se co-administra con 400 mg de desvenlafaxina.
Ejemplos	Desipramina atomoxetina, dextrometorfano, metoprolol, nebivolol, perfenazina, tolterodina

Medicamentos que no tienen interacciones clínicas importantes con desvenlafaxina

Con base en los estudios de farmacocinética, no se requiere ajuste de dosis para medicamentos que son metabolizados principalmente por CYP3A4 (por ejemplo, midazolam), o para medicamentos que son metabolizados por ambos CYP2D6 y CYP3A4 (p. ej., tamoxifeno, aripiprazol), cuando se administra concomitantemente con desvenlafaxina.

Alcohol

Un estudio clínico ha mostrado que desvenlafaxina no aumenta el deterioro de habilidades mentales y motoras causadas por el etanol. Sin embargo, al igual que con todos los medicamentos CNS-activos, se debe aconsejar a los pacientes evitar el consumo de alcohol mientras toma desvenlafaxina.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Pruebas de detección para fenciclidina (PCP) y anfetamina, por inmunoensayo, falso-positivo en orina han sido reportadas en pacientes tomando desvenlafaxina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Resultados falso-positivo de la prueba pueden ser esperados durante varios días tras la interrupción de la terapia con desvenlafaxina. Pruebas confirmatorias, como cromatografía de gases/espectrometría de masas distinguirán desvenlafaxina de PCP y anfetamina.

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

Carcinogénesis

El succinato de desvenlafaxina administrado por sonda oral a ratones y ratas durante 2 años no aumentó la incidencia de tumores en cualquiera de los estudios.

Los ratones recibieron succinato de desvenlafaxina en dosis de hasta 500/300 mg/kg/día (dosis reducida después de 45 semanas de dosificación). El ABC de exposición a dosis 300 mg/kg/día es estimada en 10 veces el ABC de exposición a una dosis humana adulta de 100 mg por día.

Las ratas recibieron succinato de desvenlafaxina en dosis de hasta 300 mg/kg/día (machos) o 500 mg/kg/día (hembras). El ABC de exposición a la dosis más alta es estimada en 11(machos) o 26 (hembras) veces el ABC de exposición a una dosis humana adulta de 100 mg por día.

Mutagénesis

Desvenlafaxina no fue mutagénico en el ensayo de mutación bacteriana *in vitro* (prueba de Ames) y no fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en células CHO cultivadas, un ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*, o un ensayo de aberración cromosómica *in vivo* en ratas. Adicionalmente, desvenlafaxina no fue genotóxico en el ensayo de mutación de células CHO de mamíferos *in vitro* y fue negativo en el ensayo de transformación celular de embrión de ratón *in vitro* Balb/c-3T3.

Deterioro de la fertilidad

Cuando el succinato de desvenlafaxina fue administrado por vía oral a ratas macho y hembra, la fertilidad fue reducida en la dosis alta de 300 mg/kg/día, que es 10 (machos) y 19 (hembras) veces el ABC de exposición a una dosis humana adulta de 100 mg por día. No hubo efecto sobre la fertilidad a 100 mg/kg/día, que es 3 (machos) o 5 (hembras) veces el ABC exposición en un humano adulto dosis de 100 mg por día. Estos estudios no abordaron la reversibilidad del efecto sobre la fertilidad. La relevancia de estos hallazgos para humanos es desconocida.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada para desvenlafaxina es 50 mg una vez al día, con o sin alimento. La dosis de 50 mg es tanto una dosis de inicio como la dosis terapéutica. Desvenlafaxina debe ser tomado aproximadamente a la misma hora todos los días. Las tabletas deben ser tragadas completas con líquido y no divididas, aplastadas, masticadas, o disueltas.

En estudios clínicos, dosis de 10 mg a 400 mg por día fueron estudiadas. En estudios clínicos, dosis de 50 mg a 400 mg por día mostraron ser efectivas, a pesar de que no se demostró un beneficio adicional a dosis mayores de 50 mg por día y reacciones adversas e interrupciones fueron más frecuentes a dosis mayores.

Recomendaciones de dosificación para pacientes con disfunción renal

La dosis máxima recomendada en pacientes con disfunción renal moderada (eliminación de creatinina 24 hr [Cl Cr]= 30 a 50 mL/min, Cockcroft-Gault [C-G]) es 50 mg por día. La dosis máxima recomendada en pacientes con disfunción renal grave (Cl Cr 15 a 29 mL/min, C-G) o enfermedad renal terminal (ESRD, Cl Cr <15 mL/min, C-G) es 25 mg por día o 50 mg cada tercer día. No deben administrarse dosis suplementarias a pacientes tras diálisis.

Recomendaciones de dosificación para pacientes con disfunción hepática

La dosis recomendada en pacientes con disfunción hepática moderada a grave (calificación Child-Pugh 7 a 15) es 50 mg por día. El escalamiento de dosis sobre 100 mg por día no está recomendado.

Mantenimiento/Continuación/Tratamiento prolongado

Está acordado en forma general que los episodios agudos de trastorno depresivo mayor requieren varios meses de terapia farmacológica sostenida o más. La eficacia de desvenlafaxina (50-400 mg) a largo plazo fue establecida en dos ensayos de mantenimiento. Los pacientes deben ser revalorados periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento continuo.

Interrupción de desvenlafaxina

Pueden presentarse reacciones adversas tras la interrupción de desvenlafaxina. Se debe reducir gradualmente la dosificación de desvenlafaxina, no detener abruptamente, cuando se busque interrumpir la terapia con desvenlafaxina. En algunos pacientes, la interrupción puede ser necesario que ocurra sobre un periodo de varios meses.

Cambiar pacientes de otros antidepresivos a desvenlafaxina

Los síntomas de interrupción han sido reportados al intercambiar pacientes de otros antidepresivos, incluyendo venlafaxina, a desvenlafaxina. La reducción del antidepresivo inicial puede ser necesaria para reducir los síntomas de interrupción.

Cambiar pacientes a o desde un Inhibidor Monoamino Oxidasa (IMAO) destinado a tratar trastornos psiquiátricos
Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos y el inicio de terapia con desvenlafaxina. Contrariamente, deben permitirse al menos 7 días después de interrumpir desvenlafaxina antes de iniciar un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos.

Uso de desvenlafaxina con otros IMAO tales como Linezolid o Azul de metileno

No iniciar desvenlafaxina en un paciente que está siendo tratado con Linezolid o azul de metileno intravenoso porque hay un riesgo incrementado de síndrome de serotonina. En un paciente que requiere tratamiento más urgente de una condición psiquiátrica otras intervenciones, incluyendo hospitalización, deben ser consideradas.

En algunos casos, un paciente que ya recibe terapia con desvenlafaxina puede requerir tratamiento urgente con Linezolida o azul de metileno intravenoso. Si no hay alternativas aceptables a Linezolida o azul de metileno intravenoso y los beneficios potenciales del tratamiento con Linezolida o azul de metileno intravenoso superan los riesgos del síndrome serotoninérgico en un paciente en particular, desvenlafaxina debe ser interrumpido inmediatamente, y Linezolida o azul de metileno pueden ser administrados. El paciente debe ser monitoreado para síntomas de síndrome de serotonina por 7 días o hasta 24 horas tras la última dosis de Linezolida o azul de metileno intravenoso, el que corresponda primero. La terapia con desvenlafaxina puede ser reanudada 24 horas después de la última dosis de Linezolida o azul de metileno intravenoso.

El riesgo de administrar azul de metileno por vía no intravenosa (tal como tabletas orales o por inyección local) o en dosis intravenosa mucho menor de 1 mg/kg con desvenlafaxina no es claro. El médico debe, no obstante, estar consciente de la posibilidad de síntomas emergentes de síndrome de serotonina con tal uso.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Hay experiencia limitada en ensayos clínicos con sobredosis de succinato de desvenlafaxina en humanos. Sin embargo, desvenlafaxina es el principal metabolito activo de venlafaxina. La experiencia de sobredosis reportada con venlafaxina (el medicamento original de desvenlafaxina) se presenta a continuación.

En la experiencia durante la postcomercialización, la sobredosis con venlafaxina (el medicamento original de desvenlafaxina) se ha presentado predominantemente en combinación con alcohol y/u otros medicamentos. Los eventos reportados más comúnmente en sobredosis incluyen taquicardia, cambios en nivel de conciencia (rango desde somnolencia a coma), midriasis, convulsiones y vómito. Cambios en electrocardiograma (por ejemplo, prolongación del intervalo QT, bloqueo de la rama del haz, prolongación QRS), taquicardia sinusal y ventricular, bradicardia, hipotensión, rabdomiólisis, vértigo, necrosis hepática, síndrome de serotonina y muerte han sido reportados.

Estudios retrospectivos publicados reportan que la sobredosis de venlafaxina puede estar asociada con riesgo incrementado de resultados fatales en comparación con el observado con productos antidepresivos SSRI, pero menor que el de los antidepresivos tricíclicos. Estudios epidemiológicos han demostrado que pacientes tratados con venlafaxina tienen una carga pre-existente mayor de factores de riesgo de suicida que pacientes tratados con SSRI. El grado al cual el hallazgo de un riesgo incrementado de resultados fatales puede ser atribuido a la toxicidad de venlafaxina en sobredosis, como opuesto a alguna(s) característica(s) de pacientes tratados con venlafaxina, no está claro.

Manejo de sobredosis

No se conocen antidotos específicos para desvenlafaxina. En el manejo de sobredosis, considerar la posibilidad de implicación de múltiples medicamentos.

15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 30 tabletas de 50 mg y 100 mg.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25°C. Consérvese el frasco bien cerrado.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.

Prohibida la venta fraccionada del producto.
No se administre durante el embarazo y la lactancia, ni en menores de 18 años.

Este medicamento contiene amarillo No. 6, que puede producir reacciones de hipersensibilidad (tableta de 100 mg).

Este medicamento contiene rojo No. 6 (Laca luminica), que puede producir reacciones de hipersensibilidad en personas alérgicas a compuestos derivados de salicilatos (tableta de 100 mg).

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

No administre con alcohol u otros fármacos que deprimen el sistema nervioso central.

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx, y safety.mexico@tevamexico.com,

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Representaciones e Investigaciones Médicas, S.A. de C.V.
Carretera a Nogales No. 850, La Venta del Astillero. C.P. 45220. Zapopan, Jalisco, México.

19. No. DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARIA

Reg. No. 378M2023 SSA IV



Material exclusivo para el profesional de la salud.
No. veeva: VEL-MX-00002 No. aviso: 2414102002C00424

teva Neurociencias

VELASAR®

Desvenlafaxina

Tableta
50 mg

Liberación
Prolongada

Caja con 1 frasco
con 30 tabletas

50
mg



teva

Fórmula: Cada tableta contiene 50 mg de desvenlafaxina equivalente a 100 mg de desvenlafaxina. Excipiente: Dosis: La Vía de ac. Contiene: Contiene: Suavente: No se debe: No se debe: Este medicamento es un fármaco controlado, por lo que debe ser usado con precaución. No administrar este medicamento a niños. Reporte cualquier efecto adverso que experimente al usar este medicamento.

VELASAR®

Desvenlafaxina

Tableta
100 mg

Liberación
Prolongada

Caja con 1 frasco
con 30 tabletas

100
mg



teva

Fórmula: Cada tableta contiene 100 mg de desvenlafaxina equivalente a 200 mg de desvenlafaxina. Excipiente: Dosis: La Vía de ac. Contiene: Contiene: Suavente: No se debe: No se debe: Este medicamento es un fármaco controlado, por lo que debe ser usado con precaución. No administrar este medicamento a niños. Reporte cualquier efecto adverso que experimente al usar este medicamento.



@TevaMX



@TevaMX



@tevamexico



@TevaMexico



@tevamexico

Lorem ipsum