



## Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Succinato de desvenlafaxina monohidrato  
Fecha de la última revisión: 17 de Noviembre de 2015  
Fecha Efectiva: 25 de Agosto de 2016  
Versión CDS: 19.0

### 1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Succinato de desvenlafaxina

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### **Ingrediente activo**

Succinato de desvenlafaxina monohidrato.

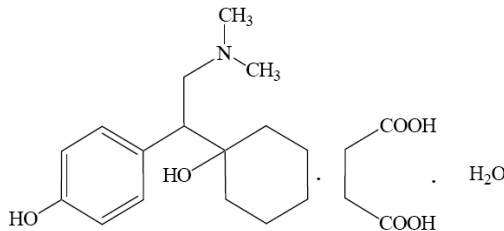
#### **Molécula Activa.**

Desvenlafaxina

#### **Nombre químico**

(R,S)-4-[2-(Dimetilamino)-1-(1-hidrox ciclohexil)etil]fenol succinato monohidrato

#### **Estructura**



#### **Formula molecular**

C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> (base libre)

C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (succinato sal de monohidrato)

#### **Peso molecular**

263,38 (base libre)

399,48 (succinato monohidrato)

#### **Características físicas**

El succinato de desvenlafaxina es un polvo blanco a blancuzco soluble en agua. La solubilidad del succinato de desvenlafaxina depende del pH. Su coeficiente de partición en un sistema octanol: acuoso es 0,21 a pH 7,0.

#### **Marcas representativas**

Pristiq®

### **Clase farmacológica y terapéutica**

Inhibidor de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSN) de Acción Dual. Código ATC: N06AX23

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

### **Formas de dosificación y vías de administración indicadas**

Tabletas de Liberación Prolongada para administración oral una vez al día.

### **Composición y características farmacéuticas**

Ingrediente activo: Cada tableta contiene 76 mg y 152 mg de succinato de desvenlafaxina que equivalen respectivamente a 50 y 100 mg de desvenlafaxina.

## **4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicaciones Terapéuticas**

El succinato de desvenlafaxina no está indicado para el uso en población pediátrica.

#### **Trastorno depresivo mayor**

La desvenlafaxina está indicada para:

- Tratamiento agudo y de mantenimiento contra el trastorno depresivo mayor (TDM).

### **4.2 Posología y Método de Administración**

La dosis recomendada de desvenlafaxina es 50 mg una vez al día, con o sin alimentos. En estudios clínicos, dosis de 50 a 400 mg/día demostraron efectividad, aunque no se demostraron beneficios adicionales con dosis mayores de 50 mg/día. Si de acuerdo con el criterio clínico, se considera indicado el aumento de la dosis para un paciente en particular, dicho aumento se debe hacer gradualmente y a intervalos de al menos 7 días. La dosis máxima no debe exceder 200 mg/día.

#### **Utilización en pacientes con deterioro renal**

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl a las 24 horas < 30 mL/min) o con enfermedad renal terminal (ESRD) es 50 mg día por medio. Debido a la variabilidad individual de la depuración en estos pacientes, puede ser apropiada la individualización de la dosis. No se deben suministrar dosis complementarias a los pacientes después de someterse a diálisis (ver sección PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS)

#### **Utilización en pacientes con deterioro hepático**

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático (ver sección PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

#### **Uso pediátrico**

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

#### **Utilización en pacientes ancianos**

No se requiere ajuste de la dosis solamente con base en la edad; sin embargo, cuando se está determinando la dosis se debe considerar la posible reducción en la depuración renal de la desvenlafaxina (ver secciones USO GERIÁTRICO y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

No se puede descartar mayor sensibilidad a la desvenlafaxina en algunos pacientes ancianos.

#### ***Descontinuación de la desvenlafaxina***

Se han reportado síntomas asociados con la suspensión de la desvenlafaxina y con otros IRSN e ISRS. Cuando se suspende el tratamiento, se deben monitorear los pacientes con relación a estos síntomas. Cuando sea posible, se recomienda una reducción gradual en la dosis en lugar de una suspensión abrupta. Si se presentan síntomas intolerables luego de la disminución de la dosis o de la suspensión del tratamiento, se podría considerar reanudar la dosis prescrita previa. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual (ver secciones ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO y EFECTOS NO DESEADOS).

#### ***Cambio de los pacientes desde otros antidepresivos a desvenlafaxina***

Se han reportado síntomas de discontinuación cuando se cambian los pacientes desde otros antidepresivos, incluyendo el cambio desde la venlafaxina a la desvenlafaxina. Para minimizar los síntomas por discontinuación, podría ser necesario disminuir progresivamente el antidepresivo inicial (ver sección 4).

#### ***Uso de desvenlafaxina con IMAO reversibles como linezolid o azul de metileno***

No empiece a administrar la desvenlafaxina a pacientes bajo tratamiento con un IMAO reversible como linezolid o a los que se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que esto aumentaría el riesgo de que ocurra el síndrome serotoninérgico (ver CONTRAINDICACIONES). Para un paciente que requiera un tratamiento más urgente para un trastorno psiquiátrico, deben considerarse intervenciones no farmacológicas incluidas la hospitalización.

En algunos casos es posible que un paciente que ya esté bajo terapia con desvenlafaxina requiera un tratamiento urgente con linezolid o azul de metileno por vía intravenosa. Si no se dispone de alternativas aceptables para el linezolid o el tratamiento intravenoso con azul de metileno y se considera que las posibles ventajas del linezolid o el azul de metileno superan los riesgos de presentar síndrome serotoninérgico para un paciente en particular, debe interrumpirse con prontitud la desvenlafaxina, y se puede administrar el linezolid o el azul de metileno por vía intravenosa. Es necesario examinar periódicamente al paciente para comprobar que no presenta síntomas del síndrome serotoninérgico, durante dos semanas, o hasta transcurridas 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa, lo que ocurra primero (ver ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO). La terapia con desvenlafaxina puede reanudarse 24 horas después de aplicada la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, el clorhidrato de venlafaxina o a cualquiera de los excipientes del medicamento.

La desvenlafaxina es un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina y la serotonina.

El succinato de desvenlafaxina no se debe utilizar en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), o dentro de los 14 días luego de la suspensión del tratamiento con un IMAO. Con base en la vida media del succinato de desvenlafaxina, antes de comenzar con un

IMAO se debe esperar al menos 7 días después de la suspensión del succinato de desvenlafaxina.

Está también contraindicado empezar a administrar succinato de desvenlafaxina a pacientes bajo tratamiento con un IMAO reversible como linezolid o a los que se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que esto aumentaría el riesgo de que ocurra el síndrome serotoninérgico (ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO).

#### **4.4 Advertencias Especiales y Precauciones de Uso**

Embarazo, lactancia, niños menores de 18 años, hipertensión resistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

##### ***Exacerbación clínica de los síntomas depresivos, cambios inusuales de comportamiento, y suicidalidad***

El succinato de desvenlafaxina es un IRSN, una clase de medicamento que se puede utilizar en el tratamiento de la depresión.

Todos los pacientes tratados con desvenlafaxina se deben monitorear apropiadamente y observar de cerca para determinar la presencia de exacerbación clínica y suicidalidad. Los pacientes, sus familias, y las personas a cargo de su cuidado deben estar alerta con relación a la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (intranquilidad psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales en la conducta, empeoramiento de depresión e ideación suicida, especialmente cuando se inicia la terapia o durante cambios en la dosis o el régimen de dosificación. El riesgo de intento de suicidio se debe considerar, especialmente en pacientes deprimidos, y se debe suministrar la menor cantidad de medicamento, consistente con el manejo apropiado del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

El suicidio y otros trastornos psiquiátricos son un riesgo conocido de la depresión; estos trastornos por sí mismos son importantes predictores de suicidio. El análisis combinado de estudios de corto plazo controlados con placebo de medicamentos antidepresivos (ISRS y otros) mostró que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidalidad en los niños, los adolescentes y los adultos jóvenes (edades de 18 a 24 años) con depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios de corto plazo en adultos mayores de 24 años de edad, no muestran un aumento en el riesgo de suicidalidad con antidepresivos comparado con el grupo placebo; en adultos de 65 años de edad y mayores existió una reducción en el riesgo de suicidalidad con antidepresivos comparado con el grupo con placebo.

##### ***Manía/hipomanía***

En estudios clínicos, se reportó manía en 0,03% de los pacientes tratados con desvenlafaxina. También se ha reportado la activación de manía/hipomanía en una pequeña porción de pacientes con trastorno afectivo mayor que fueron tratados con otros antidepresivos comercializados. Como ocurre con todos los antidepresivos, la desvenlafaxina se debe utilizar cuidadosamente en pacientes con antecedente o historia familiar de manía o hipomanía (ver sección EFECTOS NO DESEADOS).

##### ***Síndrome serotoninérgico o Reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (SNM)***

Como ocurre con otros agentes serotoninérgicos, con el tratamiento con desvenlafaxina se puede desarrollar un posible síndrome serotoninérgico o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (SNM) que pone en peligro la vida, particularmente con la utilización concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo ISRS, IRSN y triptanos) con medicamentos que deterioran el metabolismo de la serotonina (es decir, los IMAO, incluidos los IMAO reversibles como el linezolid y el azul de metileno por vía intravenosa), o con antipsicóticos u otros

antagonistas de la dopamina (ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN y CONTRAINDICACIONES. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo: agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo: taquicardia, presión sanguínea inestable e hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo: hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo: náuseas, vómito y diarrea). El síndrome serotoninérgico, en su forma más grave, puede recrear el SMN, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental (ver sección INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MÉDICOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

Si se justifica clínicamente el tratamiento con desvenlafaxina y otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico, se aconseja observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y durante los aumentos de la dosis.

No se recomienda la utilización concomitante de desvenlafaxina con precursores de la serotonina (como por ejemplo suplementos de triptófano).

### ***Glaucoma de ángulo estrecho***

Se ha reportado midriasis asociada con desvenlafaxina; por ello, se deben monitorear los pacientes con aumento de la presión intraocular o lo que se encuentran en riesgo de glaucoma de ángulo estrecho agudo (glaucoma de ángulo cerrado) (ver sección EFECTOS NO DESEADOS).

### ***Coadministración de medicamentos que contienen venlafaxina y/o desvenlafaxina***

La desvenlafaxina es el principal metabolito activo de la venlafaxina, que es un medicamento utilizado para el tratamiento de la depresión mayor, la ansiedad generalizada, la ansiedad social y trastornos de pánico. Los productos que contienen succinato de desvenlafaxina no se deben utilizar concomitantemente con productos que contienen clorhidrato de venlafaxina u otros productos que contienen succinato de desvenlafaxina.

### ***Efectos sobre la presión sanguínea***

En estudios clínicos se ha observado aumento en la presión sanguínea en algunos pacientes, en especial a las dosis más altas. Antes del tratamiento con desvenlafaxina se debe controlar la hipertensión preexistente. A los pacientes que reciban desvenlafaxina se les debe controlar de forma regular la presión sanguínea. Durante el tratamiento con desvenlafaxina se han reportado casos de elevación de la presión sanguínea que requirieron tratamiento inmediato. Los aumentos sostenidos de la presión sanguínea pueden tener consecuencias adversas. Para los pacientes que experimentan un aumento sostenido de la presión sanguínea durante el tratamiento con desvenlafaxina, se deberá considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Se deberá tener precaución en pacientes con condiciones subyacentes que puedan verse comprometidas por el aumento de la presión sanguínea (ver sección EFECTOS NO DESEADOS).

### ***Trastornos Cardiovasculares/cerebrovasculares***

Se aconseja tener precaución durante la administración de desvenlafaxina en pacientes con trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o del metabolismo de lípidos. En estudios clínicos con desvenlafaxina se ha observado aumentos en la presión sanguínea y en la frecuencia cardiaca. No se ha evaluado sistemáticamente la desvenlafaxina en pacientes con historia reciente de infarto de miocardio, enfermedad cardiaca inestable, hipertensión no controlada o enfermedad cerebrovascular. Los pacientes con estos diagnósticos, excepto para enfermedad cerebrovascular, se excluyeron de los estudios clínicos (ver sección EFECTOS NO DESEADOS).

### ***Lípidos séricos***

En estudios clínicos se observaron elevaciones relacionadas con la dosis en el colesterol sérico total en ayunas, el colesterol LDL (Lipoproteína de Baja Densidad), y los triglicéridos. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos durante el tratamiento con desvenlafaxina (ver

sección EFECTOS NO DESEADOS).

### **Convulsiones**

En estudios clínicos de desvenlafaxina se reportaron casos de convulsiones. La desvenlafaxina no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo. Los pacientes con historia de convulsiones se excluyeron de los estudios clínicos.

La desvenlafaxina se debe prescribir con precaución en pacientes con trastorno convulsivo (ver sección EFECTOS NO DESEADOS).

### **Efectos de la Descontinuación**

Durante la comercialización de los IRSN (Inhibidores de Recaptación de la Serotonina y la Norepinefrina), y los ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina), han habido reportes espontáneos de eventos adversos que aparecieron con la discontinuación de estos medicamentos, particularmente cuando la discontinuación se realizó de forma abrupta, incluyendo los siguientes: humor disfórico, irritabilidad, agitación, mareo, alteraciones sensoriales (por ejemplo: parestesias similares a sensación de choque eléctrico), ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargia, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus, y convulsiones. Aunque estos eventos son generalmente autolimitados, se han reportado síntomas serios debidos a la suspensión del medicamento.

Los pacientes deber ser monitoreados cuando se discontinúa el tratamiento con desvenlafaxina. Cuando sea posible, se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una suspensión abrupta. Si aparecen síntomas intolerables luego de la disminución de la dosis o una vez suspendido el tratamiento, se podría considerar reasumir la dosis previa prescrita (ver secciones POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN y EFECTOS NO DESEADOS).

### **Sangrado anormal**

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), y los inhibidores de la recaptación de la serotonina y norepinefrina (IRSN), incluida desvenlafaxina, pueden aumentar el riesgo de eventos de sangrado. La utilización concomitante de Ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), warfarina y otros anticoagulantes pueden sumarse a este riesgo. Los eventos de sangrado relacionados con IRSN e ISRS han variado desde equimosis, hematoma, epistaxis y petequia hasta hemorragias potencialmente mortales. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de sangrado asociado con la utilización concomitante de desvenlafaxina y AINEs, Ácido acetil salicílico u otros medicamentos que afectan la coagulación o el sangrado.

### **Hiponatremia**

Con la utilización de IRSN (incluido el succinato de desvenlafaxina) e ISRS se han descrito casos de hiponatremia y/o el Síndrome de Secreción Inapropiada de la Hormona Antidiurética (SIADH), usualmente en pacientes con disminución drástica del volumen o deshidratados, incluyendo pacientes ancianos y pacientes que toman diuréticos (ver sección EFECTOS NO DESEADOS).

## **4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**

### **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)**

Se han reportado reacciones adversas, algunas de ellas serias, en pacientes a los que se les había suspendido recientemente un inhibidor de monoaminoxidasa (incluidos los IMAO reversibles como el linezolid y el azul de metileno por vía intravenosa) y habían iniciado con antidepresivos de propiedades farmacológicas similares a la desvenlafaxina (IRSN o ISRS), o que recientemente habían suspendido terapia con IRSN o ISRS antes de iniciar con un IMAO (ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO). La utilización concomitante de la desvenlafaxina en pacientes que

toman inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) está contraindicada (ver sección ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO).

### **Agentes activadores del sistema nervioso central (SNC)**

El riesgo de utilizar desvenlafaxina en combinación con otros medicamentos activadores del SNC no se ha evaluado sistemáticamente. En consecuencia, se aconseja precaución cuando se tome desvenlafaxina en combinación con otros medicamentos activos en el SNC.

### **Síndrome serotoninérgico**

Como ocurre con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para la vida, puede aparecer con el tratamiento con desvenlafaxina, particularmente con la utilización concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico (incluyendo 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 deterioran el metabolismo de la serotonina (como por ejemplo IMAO, incluyendo el linezolid [un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo] y azul de metileno), o con precursores de la serotonina (como por ejemplo los suplementos de triptófano) (ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO).

Si se justifica clínicamente el tratamiento con desvenlafaxina y un ISRS, un IRSN o un agonista de los receptores de 5-hidroxitriptamina (triptán), se aconseja observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y durante los aumentos de la dosis. La utilización concomitante de la desvenlafaxina con precursores de la serotonina (por ejemplo suplementos de triptófano) no se recomienda (ver sección ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO).

### **Etanol**

Un estudio clínico demostró que la desvenlafaxina no aumenta el deterioro de las destrezas mentales y motoras causadas por el etanol. Sin embargo, como ocurre con todos los medicamentos activos en el SNC, se debe aconsejar a los pacientes que eviten el consumo de alcohol mientras toman desvenlafaxina.

### **Posibilidad de que otros medicamentos afecten la desvenlafaxina**

#### **• Inhibidores de CYP3A4**

CYP3A4 está involucrada de forma mínima en la eliminación de la desvenlafaxina. En un estudio clínico, el ketoconazol (200 mg dos veces al día) aumentó el área bajo la curva de concentración vs tiempo (AUC) de la desvenlafaxina (única dosis de 400 mg) en aproximadamente 43%, una interacción débil y aumentó  $C_{max}$  en aproximadamente 8%. La utilización concomitante de desvenlafaxina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede producir mayor exposición a la desvenlafaxina.

#### **• Inhibidores de otras enzimas CYP**

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

### **Posibilidad de que la desvenlafaxina afecte otros medicamentos**

#### **• Medicamentos metabolizados por CYP2D6**

Estudios clínicos han demostrado que la desvenlafaxina no tiene un efecto clínico importante sobre

el metabolismo de CYP2D6 a dosis de 100 mg por día. Cuando el succinato de desvenlafaxina se administró con una dosis de 100 mg por día junto con una única dosis de 50 mg de desipramina, un sustrato de CYP2D6, el área bajo la curva (AUC) de la desipramina aumentó aproximadamente 17%. Cuando se administraron 400 mg, el AUC de desipramina aumentó aproximadamente en 90%. Cuando el succinato de desvenlafaxina se administró con una dosis de 100 mg por día junto con una única dosis de 60 mg de codeína, un sustrato de CYP2D6 metabolizado a morfina, el área bajo la curva (AUC) de codeína no cambio, el área bajo la curva (AUC) de morfina disminuyó aproximadamente 8%. La utilización concomitante de la desvenlafaxina con un medicamento metabolizado por CYP2D6 puede producir concentraciones mayores de ese medicamento y disminuir las concentraciones de sus metabolitos de CYP2D6.

- **Medicamentos metabolizados por CYP3A4**

*In vitro*, la desvenlafaxina no inhibe o induce las isoenzimas CYP3A4. En un estudio clínico, la desvenlafaxina (400 mg al día) disminuyó el AUC del midazolam (única dosis de 4 mg), que es un sustrato de CYP3A4, en aproximadamente 31%. En un segundo estudio, PRISTIQ 50 mg diarios se coadministró con una única dosis de 4 mg de midazolam. El AUC y  $C_{max}$  de midazolam disminuyó aproximadamente en 29% y 14%, respectivamente. La utilización concomitante de la desvenlafaxina con un medicamento metabolizado por CYP3A4 puede resultar en una menor exposición a ese medicamento.

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

Los estudios clínicos han demostrado que desvenlafaxina (100 mg al día) no tiene ningún efecto clínico relevante sobre medicamentos metabolizados por una combinación de las enzimas de CYP2D6 y CYP3A4.

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

El succinato de desvenlafaxina se administró a una dosis de 100 mg al día con una única dosis de 5 mg de aripiprazol, un sustrato de CYP2D6 y CYP3A4 metabolizado al metabolito activo deshidro-aripiprazol. El AUC de aripiprazol aumento en 6%, con la administración concomitante de succinato de desvenlafaxina. El AUC de deshidro-aripiprazol aumento en 3%, con administración concomitante.

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

*In vitro*, la desvenlafaxina no inhibe las isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, y 2C19 y no se debe esperar que afecte la farmacocinética de medicamentos que son metabolizados por estas isoenzimas CYP.

### **Transportador de la glicoproteína P**

*In vitro*, la desvenlafaxina no es un sustrato o un inhibidor del transportador de la glicoproteína P.

### **Interacciones con pruebas de laboratorios de detección de fármacos**

Se ha reportado en pacientes que estaban tomando desvenlafaxina, falsos positivos para las pruebas de fenciclidina (PCP) y anfetaminas. Esto se debe a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Los resultados falsos positivos pueden esperarse durante varios días después de interrumpir el tratamiento con desvenlafaxina. Las pruebas confirmatorias tales como cromatografía de gas/espectrometría de masas distinguirán la desvenlafaxina de la PCP y anfetaminas.



### ***Terapia de electroconvulsión***

No existen datos clínicos que establezcan los riesgos y/o beneficios de la terapia de electroconvulsión combinada con el tratamiento de desvenlafaxina para el Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor.

### **4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

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

Se han reportado complicaciones, incluyendo la necesidad de soporte respiratorio, alimentación por tubo u hospitalización prolongada, en neonatos expuestos a los IRSN o los ISRS a finales del tercer trimestre de gestación. Estas complicaciones pueden aparecer inmediatamente después del parto.

La desvenlafaxina (O-desmetilvenlafaxina) se excreta en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas serias por la desvenlafaxina en los lactantes y teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre, se debe tomar la decisión de discontinuar o no la lactancia o discontinuar el medicamento. Solamente se debe administrar desvenlafaxina a mujeres lactantes si los beneficios esperados superan los posibles riesgos.

### **4.7 Efectos Sobre la Habilidad de Conducir y Usar Máquinas**

#### ***Interferencia con el desempeño cognitivo y motor***

Los resultados de un estudio clínico que evaluó los efectos de la desvenlafaxina sobre el desempeño conductual de individuos sanos no reveló deterioro clínicamente significativo en el desempeño de las conductas psicomotoras, cognitivas o complejas. Sin embargo, como ocurre con todos los medicamentos activos en el SNC, la desvenlafaxina puede deteriorar el juicio, el pensamiento, o destrezas motoras, los pacientes deben ser advertidos acerca de la operación de maquinarias peligrosas, incluyendo automóviles, hasta que se encuentren razonablemente seguros de que la terapia de desvenlafaxina no afecta su habilidad para realizar dichas actividades.

### **4.8 Efectos Indeseables**

#### ***Experiencia con estudios clínicos***

La seguridad de la desvenlafaxina se determinó en estudios clínicos de Trastorno Depresivo Mayor y Síntomas Vasomotores (SVM) en un total de 11.444 pacientes que se expusieron a al menos una dosis de desvenlafaxina que variaba entre 10 y 400 mg/día (8453 pacientes en los estudios de Trastorno Depresivo Mayor; 2991 pacientes en los estudios de SVM) o de la experiencia postcomercialización. La seguridad de largo plazo se evaluó en 3502 pacientes (2140 pacientes en los estudios de Trastorno Depresivo Mayor y 1.362 pacientes en los estudios de SVM) que estuvieron expuestos a desvenlafaxina durante al menos 6 meses y 1.372 pacientes (421 pacientes en el estudio de Trastorno Depresivo Mayor y 951 pacientes en el estudio de SVM) expuestos durante 1 año. En general, las reacciones adversas fueron más frecuentes en la primera semana de tratamiento.

Tabla de Reacciones Adversas- Estudios de MDD y VMS Combinados						
Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000	Muy Raro <1/10.000	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del Sistema Inmune			Hipersensibilidad			
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición		Disminución del apetito		Hiponatremia		
Trastornos Psiquiátricos	Insomnio	Síndrome de abandono, ansiedad, nerviosismo, sueños anormales, irritabilidad, disminución de la libido, anorgasmia	Despersonalización, orgasmo anormal	Manía, hipomanía, alucinaciones		
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de cabeza, mareos, somnolencia	Temblores, parestesia, alteración en la atención, disgeusia	Síncope, trastorno extrapiramidal	Síndrome serotoninérgico <sup>*†</sup> , convulsiones		
Trastornos Oculares		Visión borrosa, midriasis				
Trastornos del Oído y Laberinto		Vértigo, tinnitus				
Trastornos Cardíacos		Taquicardia, palpitaciones				
Trastornos Vasculares		Aumento de la presión arterial, sofocos	Hipotensión ortostática, frialdad periférica			
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		Bostezo	Epistaxis			
Trastornos Gastro-intestinales	Náuseas, boca seca, estreñimiento	Diarrea, vómitos		Pancreatitis aguda		
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo		Hiperhidrosis, erupción	Alopecia	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>*†</sup> , angioedema, reacción de fotosensibilidad		
Trastornos Musculo-esqueléticos y del Tejido Conectivo		Rigidez musculoesquelética				
Trastornos Renales y Urinarios			Retención urinaria, vacilación urinaria, proteinuria			

Tabla de Reacciones Adversas- Estudios de MDD y VMS Combinados						
Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000	Muy Raro <1/10.000	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del Sistema Reproductivo y las Mamas		Disfunción eréctil <sup>‡</sup> , eyaculación retardada <sup>‡</sup>	Trastorno de la eyaculación <sup>‡</sup> , falta de eyaculación <sup>‡</sup> , disfunción sexual			
Trastornos Generales y Afecciones en el Lugar de la Administración		Fatiga, astenia, escalofríos, sensación de nerviosismo				
Pruebas Complementarias		Prueba de función hepática anormal, aumento de peso, disminución de peso	Aumento de colesterol en sangre, aumento de triglicéridos en sangre, aumento de prolactina en sangre			
<p>* RAM identificada después de la comercialización  <sup>‡</sup>Frecuencia de RAM estimada mediante “la regla de 3”  <sup>‡</sup> Frecuencia calculada solo en base a hombres  RAM= reacción adversa al medicamento; CDS= ficha técnica; MDD= trastorno depresivo mayor; VMS= síntomas vasomotores.</p>						

### **Eventos adversos cardiacos isquémicos**

En estudios clínicos, existieron informes poco comunes de eventos adversos cardiacos isquémicos que incluyeron isquemia miocárdica, infarto del miocardio y oclusión coronaria que requirieron de revascularización; estos pacientes tenían factores de riesgo cardiacos subyacentes múltiples. En comparación con el placebo, un número mayor de pacientes experimentaron estos eventos durante el tratamiento con desvenlafaxina (ver sección ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO).

### **Síntomas de la Discontinuación**

En estudios clínicos sobre Trastorno Depresivo Mayor, se han reportado reacciones adversas al medicamento con una tasa  $\geq 2\%$  que se asocian a la suspensión abrupta, reducción de la dosis o proceso de titulación del tratamiento e incluyen: mareo, síndrome de abstinencia, náuseas y dolor de cabeza. En general, los síntomas de discontinuación del tratamiento ocurrieron con más frecuencia con dosis más altas y con mayor duración de la terapia (ver secciones POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO).

### **Reacciones adversas que conllevan a suspensión de la terapia**

La reacción adversa más común que conlleva a la suspensión es en al menos el 2% de los pacientes tratados con desvenlafaxina en los estudios de corto plazo, de hasta 12 semanas, fue: náuseas (2%); en los estudios de largo plazo, de hasta 11 meses ningún evento conllevó a la suspensión en al menos 2% de los pacientes y a una tasa mayor que placebo en la fase doble ciega.

### **Uso geriátrico**

De los 7.785 pacientes que hicieron parte de los estudios clínicos de TDM tratados con desvenlafaxina, 5% de los pacientes eran de 65 años o mayores. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, sin embargo, en los estudios de corta duración controlados con placebo, se presentó mayor incidencia de hipotensión ortostática sistólica y tanto en los ensayos controlados con placebo a corto plazo como a largo plazo, existieron aumentos en la presión sanguínea sistólica en los pacientes  $\geq$  65 años de edad comparados con los pacientes  $<$ 65 años de edad tratados con desvenlafaxina.

#### **Reacciones adversas reportadas con otros IRSN**

Aunque el sangrado gastrointestinal no se considera una reacción adversa para el succinato de desvenlafaxina, es una reacción adversa para otros IRSN y se podría presentar también con el succinato de desvenlafaxina.

#### **4.9 Sobredosis**

Existe una experiencia clínica limitada relacionada con la sobredosis con succinato de desvenlafaxina en humanos.

Entre los pacientes incluidos en los estudios clínicos con succinato de desvenlafaxina en el trastorno depresivo mayor, hubo cuatro adultos que ingirieron dosis mayores de 800 mg de succinato de desvenlafaxina (4000 mg [desvenlafaxina sola], 900, 1800 y 5200 mg [combinada con otros medicamentos]) los cuales se recuperaron. Además, el hijo de un paciente que tenía 11 meses de edad que ingirió accidentalmente 600 mg de succinato de desvenlafaxina, se sometió a tratamiento y se recuperó.

No se conocen antídotos específicos para la desvenlafaxina. No se recomienda inducir el vómito. Debido al volumen moderado de distribución de este medicamento, la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la transfusión de intercambio probablemente no sean de ningún beneficio.

El tratamiento debe consistir en medidas generales empleadas en el manejo de sobredosis con un ISRS/IRSN. Asegure una adecuada vía aérea, oxigenación y ventilación. Monitoree el ritmo cardíaco y los signos vitales. Se recomiendan también medidas generales de soporte y sintomáticas. Si es necesario, el lavado gástrico con tubo orogástrico de calibre grande con protección apropiada de la vía aérea, podría ser indicado si se realiza tan pronto ocurre la ingestión o en pacientes sintomáticos. Se debe administrar carbón activado.

#### **4.10 Abuso y Dependencia**

##### **Dependencia física y psicológica**

Aunque la desvenlafaxina no se ha estudiado sistemáticamente en estudios preclínicos o clínicos para determinar su potencial para abuso, en los estudios clínicos no se han encontrado indicios de conductas de abuso de drogas.

#### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Estudios no clínicos han mostrado que la desvenlafaxina es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina (IRSN). Se cree que la eficacia clínica de la desvenlafaxina se relaciona con la potenciación de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central.

La desvenlafaxina carece de afinidad *in vitro* significativa para numerosos receptores, que incluyen los receptores muscarínico-colinérgicos, H1-histaminérgicos, o  $\alpha_1$ -adrenérgicos. Se ha propuesto la hipótesis de que la actividad farmacológica de estos receptores se relaciona con los diversos

efectos anticolinérgicos, sedativos y cardiovasculares observados en otros medicamentos psicotrópicos. En el mismo ensayo exhaustivo del perfil de unión, la desvenlafaxina careció el también de afinidad significativa para varios canales iónicos, que incluyen el calcio, el cloruro, el potasio y los canales iónicos de sodio y también falta de la actividad inhibitoria de la monoaminoxidasa (MAO). La desvenlafaxina careció de actividad significativa en el ensayo *in vitro* del canal de potasio cardiaco (hERG).

En modelos preclínicos con roedores, la desvenlafaxina demostró su actividad predecible de antidepresivo, ansiolítico, termorregulador, y propiedades inhibitoras del dolor de la desvenlafaxina

### **5.1 Propiedades Farmacodinámicas**

La eficacia de la desvenlafaxina como un tratamiento para la depresión se estableció en cuatro estudios aleatorios, doble ciegos, controlados con placebo, de dosis fija y 8 semanas de duración y en dos estudios para la prevención de recidivas, en pacientes externos adultos que cumplieran con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV) para el trastorno depresivo mayor. En el primer estudio, los pacientes recibieron 100 mg (n = 114), 200 mg (n = 116), o 400 mg (n = 113) de desvenlafaxina una vez al día, o placebo (n = 118). En el segundo estudio, los pacientes recibieron 200 mg (n = 121) o 400 mg (n = 124) de desvenlafaxina una vez al día, o placebo (n = 124). En los 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 en los cuatro estudios superioridad sobre el placebo cuando se medía la mejoría utilizando la puntuación total de la Escala de Calificación de Hamilton para la Depresión de 17 ítems (HAM-D17) y, cuando se medía la mejoría mediante la Escala de Impresiones Clínicas Globales – Mejoría (CGI-I), mostró superioridad sobre placebo en tres de los cuatro estudios. No existió evidencia clara que indicara que dosis mayores de 50 mg/día proporcionarían beneficio adicional.

En un estudio de largo plazo los pacientes ambulatorios adultos que cumplieran con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV) para el trastorno depresivo mayor, que respondieron tras 8 semanas de tratamiento agudo abierto con 50 mg/diarios de desvenlafaxina y posteriormente se mantuvieron estables durante 12 semanas con desvenlafaxina, se asignaron aleatoriamente de manera doble ciego para mantenerse en tratamiento activo o cambiar a placebo durante hasta 26 semanas de observación de posible recidiva. La respuesta durante la fase abierta se definió como una puntuación total HAM-D<sub>17</sub> de  $\leq 11$  y CGI-I  $\leq 2$  llegada la evaluación del día 56; la estabilidad se definió como una puntuación total HAM-D<sub>17</sub> de  $\geq 16$  en cualquiera de las visitas al consultorio. La recidiva durante la fase doble ciego se definió de la siguiente manera: (1) una puntuación total HAM-D<sub>17</sub> de  $\geq 16$  durante cualquier visita al consultorio, (2) discontinuación por respuesta de eficacia insatisfactoria, (3) hospitalización por depresión, (4) intento de suicidio, o (5) suicidio. En los pacientes bajo tratamiento continuo con desvenlafaxina el tiempo para la recidiva fue, desde un punto de vista estadístico, considerablemente más largo en comparación a aquellos bajo placebo. A las 26 semanas la probabilidad calculada de recidiva Kaplan-Meier era del 14% para el tratamiento con desvenlafaxina, en comparación con 30% para el placebo.

En un segundo estudio de largo plazo, pacientes externos adultos que cumplieran los criterios DSM-IV para trastorno depresivo mayor y que respondieron en 12 semanas del tratamiento agudo con desvenlafaxina, fueron asignados de forma aleatoria a la misma dosis (200 a 400 mg/día) que habían recibido durante el tratamiento agudo o a placebo, fueron observados durante hasta 26

semanas la aparición de recaída. La respuesta durante la fase de apertura se definió como un puntaje total HAM-D17 de  $\leq 11$  en el día 84 de evaluación. La recaída durante la fase doble ciega se definió así: (1) un puntaje total HAM-D17  $\geq 16$  en cualquiera de las visitas al consultorio, (2) un puntaje CGI-I  $\geq 6$  (con respecto al día 84) en cualquier visita al consultorio, o (3) suspensión del estudio debido a respuesta insatisfactoria. Los pacientes que recibieron tratamiento continuo de desvenlafaxina experimentaron tasas significativamente bajas de recaída después de las 26 semanas en comparación con los que recibían placebo.

El análisis de las relaciones entre los resultados del tratamiento y la edad y los resultados del tratamiento y el género no sugieren ninguna respuesta diferencial con relación a estas características de los pacientes. En estos estudios no existió información suficiente para determinar el efecto de la raza sobre los resultados.

## **5.2 Propiedades Farmacocinéticas**

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

La farmacocinética de la desvenlafaxina se ha evaluado extensivamente en mujeres y hombres. Existen diferencias mínimas basadas en el género; los datos para todos los sujetos se presentan a continuación.

### ***Absorción y distribución***

El succinato de desvenlafaxina se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral absoluta de 80%. El tiempo medio para concentraciones plasmáticas pico ( $T_{max}$ ) es aproximadamente 7,5 horas después de la administración oral. La AUC y  $C_{max}$  de 6, 747 ng · hr/mL y 376 ng/mL, respectivamente, fueron observadas después de múltiples dosis de 100 mg.

### ***Efectos de los alimentos***

Un estudio sobre los efectos de los alimentos que incluía la administración de desvenlafaxina a sujetos sanos en condiciones de ayuno y con alimento (comida alta en grasa) indicó que la  $C_{max}$  se aumentó en aproximadamente 16% en la condición de alimento, mientras que las AUC permanecían similares. Esta diferencia no es clínicamente significativa; por ello, la desvenlafaxina se puede tomar sin o con alimentos.

La unión de la desvenlafaxina en proteínas plasmáticas es baja (30%) y es independiente de la concentración del medicamento. El volumen de distribución de la desvenlafaxina en estado estable luego de la administración intravenosa es de 3,4 L/kg, que indica distribución dentro de compartimentos no vasculares.

### ***Metabolismo y eliminación***

Aproximadamente 45% de la desvenlafaxina se excreta sin cambio en la orina. La desvenlafaxina principalmente se metaboliza por conjugación (mediada por isoformas de UGT, que incluyen UGT1A1, UGT1A3, UGT2B4, UGT2B15, y UGT2B17) y en menor extensión a través del metabolismo de oxidación. Aproximadamente 19% de la dosis administrada se excreta como el metabolito glucurónico y <5% como el metabolito de oxidación (N,O-didesmetilvenlafaxina) en la orina. CYP3A4 es la isoenzima predominante del citocromo P450 mediadora del metabolismo de oxidación (N-demetilación) de la desvenlafaxina.

### ***Pacientes geriátricos***

En un estudio con sujetos sanos en el que se administraron dosis de hasta 300 mg, existió una disminución en la depuración de la desvenlafaxina dependiente de la edad, que resultó en un aumento del 32% en  $C_{max}$  y un aumento del 55% en los valores de la AUC en sujetos mayores de 75 años de edad, en comparación con los sujetos de 18 a 45 años de edad. No se requieren ajustes de la dosis solamente con base en la edad; sin embargo, cuando se está determinando la dosis se debe considerar la posible reducción en la depuración renal de la desvenlafaxina (ver secciones POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN y USO GERIÁTRICO).

### ***Pacientes pediátricos***

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

### ***Pacientes con deterioro renal***

La farmacocinética del succinato de desvenlafaxina 100 mg se estudió en sujetos con deterioro renal leve ( $n = 9$ ), moderado ( $n = 8$ ), severo ( $n = 7$ ) y con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) que requerían diálisis ( $n = 9$ ) y en sujetos de control sanos de igual edad ( $n = 8$ ). La eliminación estuvo significativamente correlacionada con la depuración de creatinina. La depuración corporal total se redujo en 29% en los sujetos con deterioro renal leve, 39% en sujetos con deterioro renal moderado, 51% en sujetos con deterioro renal severo y 58% en los sujetos con ERET comparado con los sujetos sanos. Esta reducción en la depuración resultó en aumentos del 42% de las AUC en los sujetos con deterioro renal leve (CrCl a las 24 horas = 50-80 mL/min), 56% en sujetos con deterioro renal moderado (CrCl a las 24 horas = 30-50 mL/min), 108% en sujetos con deterioro renal severo (CrCl <30 ml/min en 24h), y 116% en sujetos con ERET.

El promedio de la vida media terminal ( $t_{1/2}$ ) se prolongó de 11,1 horas en los sujetos sanos a 13,5, 15,5, 17,6, y 22,8 horas en los sujetos con deterioro renal leve, moderado, severo y ERET, respectivamente.

Menos del 5% del medicamento en el cuerpo fue depurado durante un procedimiento de hemodiálisis de 4 horas. De este modo, no se deben suministrar dosis complementarias a los pacientes después de la diálisis. El ajuste de la dosis se recomienda en pacientes con deterioro significativo de la función renal (ver sección POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN y USO GERIÁTRICO).

### ***Pacientes con deterioro hepático***

La farmacocinética del succinato de desvenlafaxina 100 mg se estudió en sujetos con deterioro hepático leve (Child-Pugh A,  $n = 8$ ), moderado (Child-Pugh B,  $n = 8$ ), y severo (Child-Pugh C,  $n = 8$ ) y en sujetos sanos ( $n = 12$ ).

El AUC promedio se aumentó aproximadamente en 31% y 35% en pacientes con deterioro hepático moderado y severo, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Los valores del AUC promedio fueron comparables en sujetos con deterioro hepático leve y en los sujetos sanos (diferencia <5%).

La depuración sistémica (CL/F) se disminuyó en aproximadamente 20% y 36% en pacientes con deterioro hepático moderado y severo, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Los valores CL/F fueron comparables en los sujetos con deterioro hepático leve y los sujetos sanos (diferencia <5%).

El promedio de la vida media cambió aproximadamente 10 horas en los sujetos sanos y con deterioro hepático leve, 13 horas en los sujetos con deterioro hepático moderado y 14 horas en los pacientes con deterioro hepático severo (ver sección POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN.)

### ***Estudio exhaustivo de QTc***

En un estudio exhaustivo de QTc con criterios determinados de forma prospectiva, en mujeres sanas, la desvenlafaxina no produjo prolongación de QT. Adicionalmente, no se observó efecto sobre el intervalo QRS.

### **5.3 Datos Preclínicos de Seguridad**

#### ***Carcinogenicidad***

El succinato de desvenlafaxina administrado mediante sonda oral a ratones y ratas por 2 años no aumentó la incidencia de tumores en ninguna de las pruebas.

Los ratones recibieron desvenlafaxina a dosis de hasta 500/300 mg/kg/día (la dosis se disminuyó después de 45 semanas de dosificación). La dosis de 300 mg/kg/día es 90 veces la dosis máxima recomendada para humanos (DMRH) de 200 mg/día, sobre la base de una dosis en mg/kg, y 7 veces la DMRH, sobre la base de una dosis en mg/m<sup>2</sup>.

Las ratas recibieron desvenlafaxina a dosis de hasta 300 mg/kg/día (machos) o 500 mg/kg/día (hembras). La dosis más alta fue 90 veces (machos) o 150 veces (hembras), la DMRH de 200 mg/día, sobre la base de una dosis en mg/kg, y 15 veces (machos) o 24 veces (hembras) la DMRH de 200 mg/día, sobre la base de una dosis en mg/m<sup>2</sup>.

#### ***Mutagenicidad***

La desvenlafaxina no fue mutagénica en el ensayo *in vitro* de mutación bacteriana (prueba de Ames) y no fue clastogénica en un ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en células de Ovario de Hámster Chino cultivadas, un ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón, o un ensayo *in vivo* de aberración cromosómica en ratas. Adicionalmente, la desvenlafaxina no fue genotóxica en el ensayo *in vitro* de mutación directa de células de mamífero de Ovario de Hámster Chino y fue negativo en el ensayo *in vitro* de transformación celular de células BALB/c-3T3 de embriones de ratón.

#### ***Deterioro de la fertilidad***

En un ensayo preclínico en el que ratas macho y hembra recibieron succinato de desvenlafaxina se observó reducción de la fertilidad.

Este efecto se observó a dosis orales de aproximadamente 30 veces, sobre la base de una dosis en mg/kg, y 5 veces la dosis máxima para humanos (DMRH) de 200 mg/día sobre la base de una dosis en mg/m<sup>2</sup>. No existió efecto sobre la fertilidad a dosis orales de aproximadamente 9 veces la DMRH sobre la base de una dosis en mg/kg, y 1,5 veces la DMRH sobre la base de una dosis en mg/m<sup>2</sup>. Se desconoce la relevancia para los humanos de este hallazgo.

#### ***Teratogenicidad***

Cuando se administró oralmente la desvenlafaxina a ratas embarazadas y conejos durante el periodo de organogénesis, no existió evidencia de teratogenicidad en las ratas a ninguna de las dosis probadas, de hasta 30 veces (sobre a base de una dosis en mg/kg) y hasta 5 veces (sobre la base de una dosis en mg/m<sup>2</sup>) la dosis máxima recomendada para humanos (DMRH) de 200 mg/día. En los conejos, no existió evidencia de teratogenicidad a dosis de hasta 23 veces (sobre la base de una dosis en mg/kg) la DMRH de 200 mg/día, o 7 veces la DMRH (sobre la base de una dosis en mg/m<sup>2</sup>). Sin embargo, los pesos de los fetos disminuyeron en las ratas con una dosis sin efectos de 30 veces la DMRH (sobre la base de una dosis en mg/kg), 5 veces la DMRH (sobre la base de una dosis en mg/m<sup>2</sup>).

Cuando el succinato de desvenlafaxina se administró oralmente a ratas embarazadas durante la gestación y la lactancia, existió una disminución en los pesos de las crías y un aumento en las muertes de las crías durante los primeros cuatro días de lactancia. Se desconoce la causa de estas muertes. La dosis sin efectos para la mortalidad de las crías de las ratas fue 30 veces (sobre la base de una dosis en mg/kg) y 5 veces (sobre la base de una dosis en mg/m<sup>2</sup>) la DMRH de 200



mg/día. El crecimiento posterior al destete y el desempeño reproductivo de la progenie no se afectaron por el tratamiento a la madre con desvenlafaxina a una dosis de 90 veces la DMRH (sobre la base de una dosis en mg/kg) y 15 veces la DMRH (sobre la base de una dosis en mg/m<sup>2</sup>).

## **6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS**

### ***Precauciones especiales para disposición y otros manejos***

#### ***Tableta residual de matriz inerte***

Los pacientes que reciben succinato de desvenlafaxina pueden observar una tableta de matriz inerte que pasa en las heces o vía colostomía. Se debe informar a los pacientes que para el momento en que observan la tableta de matriz inerte, el medicamento activo ya se ha absorbido.