



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1838-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 27 de Febrero de 2018

Referencia: 1-0047-0000-010511-17-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010511-17-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PRISTIQ / SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA 50 mg – 100 mg; aprobada por Certificado N° 55.677.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PRISTIQ / SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA 50 mg – 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-21505986-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.677, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010511-17-2

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.02.27 10:11:47 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.27 10:11:49 -0300

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

PRISTIQ
SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA
Comprimidos de liberación extendida

Venta Bajo Receta Archivada

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de liberación extendida de 50 mg contiene: Succinato de desvenlafaxina 75,87 mg (equivalente a 50 mg de desvenlafaxina). Hipromelosa (2208) 222,96 mg, celulosa microcristalina (Avicel PH102) 21,47 mg, celulosa microcristalina (Avicel PH105) 7,24 mg, talco 11,18 mg, estearato de magnesio 4,28 mg y Opadryl* (85F94487) 13,72 mg.

*contiene: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido de liberación extendida de 100 mg contiene: Succinato de desvenlafaxina 151,77 mg (equivalente a 100 mg de desvenlafaxina). Hipromelosa (2208) 169,97 mg, celulosa microcristalina (Avicel PH102) 5,41 mg, celulosa microcristalina (Avicel PH105) 1,80 mg, talco 7,63 mg, estearato de magnesio 3,40 mg y Opadryl* (85F94527) 13,61 mg.

*contiene: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol, talco, óxido de hierro rojo, FD&C #6 Amarillo ocasos FCC laca aluminica.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: N06A E

Antidepresivo.

INDICACIONES

La desvenlafaxina está indicada para el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

El succinato de desvenlafaxina no está indicado en pacientes pediátricos (según DSM IV).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Los estudios preclínicos han demostrado que la desvenlafaxina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Se cree que la eficacia clínica de la desvenlafaxina se relaciona con la potenciación de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC).

La desvenlafaxina no posee una significativa afinidad *in vitro* por los receptores muscarínico - colinérgicos, H₁-histamínicos o α₁-adrenérgicos. Se presume que la actividad farmacológica en estos receptores estaría asociada con los distintos efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares observados con otros agentes psicotrópicos. En el mismo ensayo exhaustivo del perfil de unión, la desvenlafaxina demostró no poseer significativa afinidad por los canales de calcio, cloruro, potasio y de sodio, ni actividad inhibitoria de la monoaminoxidasa (MAO). La desvenlafaxina no demostró poseer actividad significativa en el ensayo *in vitro* del canal de potasio cardíaco (hERG).

En estudios preclínicos en modelos roedores, la desvenlafaxina demostró actividad predictiva de acciones antidepresivas, ansiolíticas y temorrreguladoras, y propiedades inhibitorias del dolor.

LLD_Arg_CDSv20_08May2017_v1

66

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2017-21505986-APN-DERM#ANMAT

FARMACODINAMIATrastorno depresivo mayor

La eficacia de desvenlafaxina como un tratamiento para la depresión se estableció en cuatro estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de dosis fija y de 8 semanas de duración y en dos estudios de prevención de recaídas en pacientes adultos ambulatorios que cumplieran con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los 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 por día, o placebo (n=118). En el segundo estudio, los pacientes recibieron 200 mg (n=121) ó 400 mg (n=124) de desvenlafaxina una vez por día, o placebo (n=124). En los dos estudios, los pacientes recibieron 50 mg (n=150 y n=164) ó 100 mg (n=147 y n=158] de desvenlafaxina una vez por día, o placebo (n=150 y n=161).

La desvenlafaxina demostró superioridad sobre el placebo, según lo determinado por la mejoría en el puntaje total de la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión de 17 ítems (HAM-D₁₇) en cuatro estudios y por la Escala de Impresiones Globales Clínicas - Mejoría (CGI-I, *Clinical Global Impressions Scale - Improvement*) en tres de los cuatro estudios. No se observó una clara evidencia de que dosis superiores a 50 mg/día confirieran mayor beneficio.

En un estudio a largo plazo, los pacientes adultos ambulatorios que cumplieron con los criterios del DSM-IV para el trastorno depresivo mayor y que respondieron a las 8 semanas del tratamiento agudo a etiqueta abierta con 50 mg/día de desvenlafaxina y posteriormente permanecieron estables durante 12 semanas con desvenlafaxina, fueron asignados al azar de una manera doble ciego para permanecer en el tratamiento con activo o cambiar a placebo por hasta 26 semanas de observación de recaída. La respuesta durante la fase abierta se definió como un puntaje total de HAM-D₁₇ de ≤ 11 y CGI-I ≤ 2 en la evaluación del día 56 y la estabilidad se definió como la ausencia de un puntaje total de HAM-D₁₇ de ≥ 16 en cualquier visita realizada en el consultorio. La recaída durante la fase doble ciego se definió de la siguiente manera: (1) un punta total de HAM-D₁₇ de ≥ 16 en cualquier visita realizada en el consultorio, (2) la suspensión por una respuesta de eficacia insatisfactoria, (3) internación por depresión, (4) intento de suicidio, o (5) suicidio. Los pacientes que recibieron un tratamiento continuado con desvenlafaxina experimentaron un tiempo mayor estadísticamente significativo hasta sufrir una recaída en comparación con el placebo. A las 26 semanas, la probabilidad estimada de recaídas por el método de Kaplan-Meier fue del 14% con el tratamiento con desvenlafaxina en comparación con el 30% con placebo.

En un segundo estudio de larga duración, los pacientes adultos ambulatorios que cumplieran con los criterios del DSM-IV de trastorno depresivo mayor y que habían respondido al tratamiento agudo de 12 semanas con desvenlafaxina fueron distribuidos al azar a la misma dosis (200 ó 400 mg/día) que habían recibido durante el tratamiento agudo o para recibir placebo durante un período de hasta 26 semanas de observación de recaídas. La respuesta durante la fase abierta se definió como un puntaje total ≤ 11 en la escala HAM-D₁₇ en la evaluación del día 84. La recaída durante la fase doble ciega se definió de la siguiente manera: (1) un puntaje total ≥ 16 en HAM-D₁₇ en cualquier visita del estudio, (2) un puntaje ≥ 6 (versus Día 84) en la escala de CGI-I en cualquier visita del estudio, o (3) retiro del estudio debido a respuesta insatisfactoria. Los pacientes que recibieron tratamiento continuo con desvenlafaxina presentaron índices de recaída significativamente inferiores en las 26 semanas posteriores que los pacientes que recibieron placebo.

Los análisis de la relación entre el resultado del tratamiento y la edad y el resultado del tratamiento y el sexo no indicaron ningún grado de respuesta diferencial basada en estas características del paciente. No se contó con suficiente información como para determinar el efecto de la raza sobre el resultado en estos estudios.

LLD_Arg_CDSv20_08May2017_v1

66

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2017-21505986-APN-DERM#ANMAT

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de dosis únicas de desvenlafaxina es lineal y proporcional a la dosis en un rango posológico de 50 a 600 mg/día. La vida media promedio de eliminación ($t_{1/2}$) es de alrededor de 11 horas. Con dosificaciones diarias de una sola toma, las concentraciones plasmáticas en estado estable se alcanzan en aproximadamente 4 a 5 días. En estado estable, la acumulación de dosis múltiples de desvenlafaxina es lineal y predecible del perfil farmacocinético de dosis únicas. La farmacocinética de la desvenlafaxina ha sido ampliamente evaluada en mujeres y hombres. A continuación se presentan los datos de todos los sujetos, con diferencias mínimas en función del sexo.

Absorción y distribución

El succinato de desvenlafaxina se absorbe bien, con una biodisponibilidad absoluta oral del 80%. El tiempo medio hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}) es de alrededor de 7,5 horas después de la administración oral. Se observan valores de AUC y la C_{max} de 6,747 ng·h/mL y de 376 ng/mL, respectivamente, después de dosis múltiples de 100 mg.

Efecto de las comidas

Un estudio del efecto de las comidas que involucró la administración de desvenlafaxina a sujetos sanos en condiciones de ayuno y con las comidas (una comida con alto contenido de grasas) indicó que la C_{max} aumentó alrededor del 16% cuando se administró con las comidas, mientras que el AUC fue similar. Esta diferencia no es clínicamente significativa, por lo tanto, la desvenlafaxina puede administrarse independientemente de las comidas.

La unión de la desvenlafaxina a las proteínas plasmáticas es baja (30%) e independiente de la concentración de la droga. El volumen de distribución de la desvenlafaxina en estado estable después de la administración endovenosa es de 3,4 litros/kg, que indica distribución en los compartimientos no vasculares.

Metabolismo y eliminación

Aproximadamente el 45% de la desvenlafaxina se excreta inalterada en la orina. La desvenlafaxina es principalmente metabolizada por conjugación (mediada por las isoformas UGT, tales como UGT1A1, UGT1A3, UGT2B4, UGT2B15 y UGT2B17) y en menor grado a través del metabolismo oxidativo. Aproximadamente el 19% de la dosis administrada se excreta como metabolito glucurónico y <5% como metabolito oxidativo (N,O-didesmetilvenlafaxina) en la orina. La CYP3A4 es la isoenzima predominante del citocromo P-450 que media el metabolismo oxidativo (N-desmetilación) de la desvenlafaxina.

Población geriátrica

En un estudio en el que se administraron dosis de hasta 300 mg a sujetos sanos, se observó una disminución en el clearance de la desvenlafaxina relacionada con la edad, que produjo un aumento del 32% en la C_{max} y del 55% en el AUC en los sujetos mayores de 75 años en comparación con los sujetos entre 18 y 45 años. No se requieren ajustes en la dosis basados exclusivamente en la edad; sin embargo, deberá considerarse la posibilidad de un clearance renal reducido de desvenlafaxina al determinar la dosis (ver *Posología - Forma de administración y Empleo en geriatría*).

Población pediátrica

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

Pacientes con disfunción renal

Se estudió la farmacocinética del succinato de desvenlafaxina 100 mg en sujetos con enfermedad renal leve ($n = 9$), moderada ($n = 8$), severa ($n = 7$) y terminal sometidos a diálisis ($n = 9$) y en controles sanos de la misma edad ($n = 8$). La eliminación se correlacionó significativamente con el clearance de creatinina. El clearance corporal total se redujo un 29% en la insuficiencia renal leve, LLD_Arg_CDSv20_08May2017_v1

6



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2017-21505986-APN-DERM#ANMAT

un 39% en la moderada, un 51% en la severa y un 58% en la insuficiencia renal terminal en comparación con los sujetos sanos. Este clearance reducido provocó elevaciones en el AUC del 42% en los sujetos con insuficiencia renal leve (CrCl 24 h = 50 - 80 mL/min), del 56% con moderada (CrCl 24 h = 30 - 50 mL/min), 108% con severa (CrCl 24 h <30 mL/min) y del 116% en los pacientes con enfermedad renal terminal.

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

Menos del 5% de la droga se eliminó del organismo durante un procedimiento estándar de hemodiálisis de 4 horas. Por lo tanto, no deberán administrarse dosis complementarias a los pacientes después de la diálisis. En pacientes con deterioro significativo de la función renal, se recomiendan ajustes en la dosis (ver *Posología - Forma de administración y Empleo en geriatría*).

Pacientes con disfunción hepática

Se estudió la farmacocinética del succinato de desvenlafaxina 100 mg en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A, n = 8), moderada (Child-Pugh B, n = 8) y severa (Child-Pugh C, n = 8) y en sujetos sanos (n = 12).

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

El clearance sistémico (CL/F) disminuyó aproximadamente un 20 a 36% en pacientes con compromiso hepático moderado y severo, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Los valores de CL/F fueron similares en los sujetos con compromiso hepático leve y los sujetos sanos (<5% de diferencia).

La $t_{1/2}$ varió de aproximadamente 10 horas en los sujetos sanos y sujetos con compromiso hepático leve a 13 y 14 horas en pacientes con compromiso hepático moderado y severo, respectivamente (ver *Posología - Forma de administración*).

Estudio minucioso de QTc

En un estudio minucioso de QTc con criterios prospectivamente determinados, en mujeres sanas, la desvenlafaxina no causó prolongación de QT. Además, no se observaron efectos sobre el intervalo QRS.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Carcinogenicidad

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

Trastorno depresivo mayor

La desvenlafaxina se administró a ratones en dosis de hasta 500/300 mg/kg/día (reduciéndose la dosificación después de 45 semanas). La dosis de 300 mg/kg/día es 90 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos (DMRH) de 200 mg/día, corregida por mg/kg, y 7 veces la DMRH, corregida por mg/m².

La desvenlafaxina se administró a ratas en dosis de hasta 300 mg/kg/día (machos) ó 500 mg/kg/día (hembras). La dosis más elevada fue 90 (machos) ó 150 veces (hembras) la DMRH de 200 mg/día, corregida por mg/kg, y 15 (machos) ó 24 veces (hembras) la DMRH de 200 mg/día, corregida por mg/m².

Mutagenicidad

La desvenlafaxina no fue mutagénica en el ensayo *in vitro* de mutación bacteriana (prueba de Ames) y tampoco resultó clastogénica en un ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en cultivo de células CHO, un ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratones, o un ensayo *in vivo* de aberraciones cromosómicas en ratas. Además, la desvenlafaxina no demostró ser genotóxica en el ensayo *in vitro*

LLD_Arg_CDSv20_08May2017_v1

06

PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal

IF-2017-21505986-APN-DERM#ANMAT

de mutación directa en células CHO y fue negativa en el ensayo *in vitro* de transformación de embriocitos BALB/c-3T3 de ratones.

Deterioro de la fertilidad

En un estudio preclínico se observó fertilidad reducida en ratas macho y hembra expuestos al succinato de desvenlafaxina.

Trastorno depresivo mayor

Este efecto se observó con dosis orales de aproximadamente 30 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos (DMRH) de 200 mg/día, corregida por mg/kg, y 5 veces la DMRH, corregida por mg/m². No se observaron efectos sobre la fertilidad con dosis orales de aproximadamente 9 veces la DMRH corregida por mg/kg y 1,5 veces la DMRH ajustada por mg/m². Se desconoce la importancia de este hallazgo en los seres humanos.

Teratogenicidad

Trastorno depresivo mayor

Cuando se administró desvenlafaxina por vía oral a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis, no se observó teratogenicidad en ratas con ninguna de las dosis evaluadas, hasta 30 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos (DMRH) de 200 mg/día, corregida por mg/kg, y hasta 5 veces la DMRH, corregida por mg/m². En conejas, no se observó teratogenicidad con dosis de hasta 23 veces la DMRH de 200 mg/día, corregida por mg/kg, o de 7 veces la DMRH, corregida por mg/m². Sin embargo, los pesos fetales disminuyeron en las ratas con una dosis sin efecto 30 veces la DMRH, corregida por mg/kg, y 5 veces la DMRH ajustada por mg/m².

Cuando se administró succinato de desvenlafaxina por vía oral a ratas preñadas durante la gestación y lactancia, se observó una reducción en el peso de las crías y un aumento de muerte de crías durante los primeros 4 días de la lactancia. Se desconoce la causa de estas muertes. La dosis sin efecto de mortalidad en la cría de ratas fue de 30 veces la DMRH de 200 mg/día, corregida por mg/kg y de 5 veces la DMRH corregida por mg/m². El crecimiento después del destete y el desempeño reproductor de la progenie no se vieron alterados por el tratamiento materno con desvenlafaxina en dosis de 90 veces la DMRH, corregida por mg/kg y 15 veces la DMRH, ajustada por mg/m².

OTRA INFORMACIÓN

Comprimido de matriz inerte residual

Los pacientes que reciben succinato de desvenlafaxina pueden notar un comprimido de matriz inerte eliminado en las heces o por colostomía. Se deberá informar a los pacientes que la medicación activa ya ha sido absorbida para cuando el paciente ve el comprimido de matriz inerte.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Trastorno depresivo mayor

La dosis recomendada de desvenlafaxina es de 50 mg en una sola toma diaria, con o alejado de las comidas. Las dosis de 50 a 400 mg/día empleadas en estudios clínicos demostraron ser eficaces, si bien no se observó un mayor beneficio con dosis superiores a 50 mg/día. Si de acuerdo con el criterio clínico estuvieran indicados aumentos en la dosis para determinados pacientes, los mismos deberán realizarse en forma gradual y a intervalos no menores de 7 días. La dosis máxima no deberá exceder los 200 mg/día.

Pristiq debe tomarse aproximadamente a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben ingerirse enteros con un sorbo de agua y no deben partirse, triturarse, masticarse ni disolverse.

Empleo en pacientes con disfunción renal

Trastorno depresivo mayor

LLD_Arg_CDSv20_08May2017_v1

06


 PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal

IF-2017-21505986-APN-DERM#ANMAT

La dosis inicial recomendada en pacientes con disfunción renal severa (CrCl 24h < 30 mL/min) o enfermedad renal terminal es de 50 mg día por medio. Debido a la variabilidad individual en el clearance de estos pacientes, es conveniente la individualización de la posología. No deberán administrarse dosis suplementarias a los pacientes después de la diálisis (ver *Farmacocinética*).

Empleo en pacientes con disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática (ver *Farmacocinética*).

Empleo en niños

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

Empleo en ancianos

No se requieren ajustes posológicos basados exclusivamente en la edad; sin embargo, deberá considerarse la posibilidad de un clearance renal reducido de desvenlafaxina al determinar la dosis (ver *Empleo en geriatría y Farmacocinética*).

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

Discontinuación de Desvenlafaxina

Se han registrado síntomas asociados con la supresión de desvenlafaxina, otros IRSN e ISRS. Se deberá controlar a los pacientes para detectar estos síntomas al suspender el tratamiento. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar del cese abrupto, cuando sea posible. Si se produjeran síntomas intolerables luego de la disminución de la dosis o la suspensión del tratamiento, se considerará la reanudación de la dosis anteriormente recetada. Luego el médico podrá continuar reduciendo la dosis, pero a un ritmo más gradual (ver *Precauciones y Reacciones Adversas*).

Cambio de pacientes de otros antidepresivos a desvenlafaxina

Se han informado síntomas de supresión en pacientes cambiados de otros antidepresivos, entre ellos, de venlafaxina, a desvenlafaxina. Podrá ser necesario disminuir progresivamente el antidepresivo inicial para minimizar los síntomas de supresión (ver *Contraindicaciones*).

Uso de desvenlafaxina con inhibidores reversibles de la MAO tales como linezolid o azul de metileno

No comenzar la administración de desvenlafaxina en pacientes tratados con un inhibidor reversible de la MAO tal como linezolid o en quienes se ha administrado azul de metileno por vía intravenosa debido a que existe un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico (ver *Contraindicaciones*). En los pacientes que requieren un tratamiento más urgente de una afección psiquiátrica se deben considerar intervenciones no farmacológicas, incluso la hospitalización.

En algunos casos, los pacientes que ya reciben tratamiento con desvenlafaxina pueden requerir un tratamiento urgente con linezolid o azul de metileno por vía intravenosa. Si no se encuentran disponibles alternativas aceptables para el tratamiento con linezolid o azul de metileno por vía intravenosa, y se considera que los potenciales beneficios del tratamiento con linezolid o azul de metileno por vía intravenosa superan los riesgos del síndrome serotoninérgico en un paciente en particular, se debe suspender inmediatamente la desvenlafaxina y se puede administrar linezolid o azul de metileno por vía intravenosa. Se debe monitorear al paciente por síntomas de síndrome serotoninérgico durante dos semanas o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa, cualquiera ocurra primero (ver *Advertencias*). El tratamiento con desvenlafaxina puede reanudarse después de 24 horas de la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa.

LLD_Arg_CDSv20_08May2017_v1

06

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2017-21505986-APN-DERM#ANMAT

CONTRAINDICACIONES**Hipersensibilidad**

Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, clorhidrato de venlafaxina o alguno de los excipientes de la formulación de Pristiq.

La desvenlafaxina es un inhibidor tanto de la recaptación de serotonina como de la norepinefrina. El succinato de desvenlafaxina no debe administrarse en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) o dentro de los 14 días de la interrupción del tratamiento con un IMAO. De acuerdo con la vida media de la desvenlafaxina, deben transcurrir por lo menos 7 días desde la suspensión del Pristiq antes de comenzar el tratamiento con un IMAO. (Ver *Posología y Formas de Administración*). También está contraindicado comenzar la administración de succinato de desvenlafaxina en pacientes tratados con un inhibidor reversible de la MAO tal como linezolid o en quienes se ha administrado azul de metileno por vía intravenosa debido a que existe un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico (ver *Posología - Forma de Administración y Advertencias*).

ADVERTENCIAS

Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes en los estudios a corto plazo. Estos estudios no reflejaron un aumento en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas con el uso de antidepresivos en pacientes mayores de 24 años; hubo una reducción en el riesgo del uso de antidepresivos en pacientes mayores de 65 años (ver *Precauciones*).

En los pacientes de todas las edades que iniciaron tratamiento con antidepresivos debe controlarse muy de cerca si se presenta un empeoramiento o si surgen pensamientos o conductas suicidas. Aconseje a los familiares y cuidadores sobre la necesidad de una observación minuciosa y de una comunicación con el médico que recetó el medicamento (ver *Precauciones*).

Pristiq no está aprobado para uso en pacientes pediátricos.

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular.

Esto incluye:

- a) Que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- b) Que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) Que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), Impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas pueden ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.

Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

LLD_Arg_CDSv20_08May2017_v1

06

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2017-21505986-APN-DERM#ANMAT

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

Examen de pacientes para detectar trastorno bipolar

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. En términos generales, aunque no se ha establecido en estudios controlados, se considera que el tratamiento de tal episodio con sólo un antidepresivo puede aumentar la posibilidad de precipitar un episodio maniaco/mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, debe examinarse adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos para determinar si están en situación de riesgo de trastorno bipolar; tal examen debe incluir una historia psiquiátrica detallada con antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Se debe tener en cuenta que Pristiq no está aprobado para el tratamiento de la depresión bipolar.

Manía/hipomanía

Durante los estudios clínicos, se registró manía en aproximadamente el 0,03% de los pacientes tratados con desvenlafaxina. También se ha informado de activación de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor tratados con otros antidepresivos comercializados. Al igual que con otros antidepresivos, Pristiq deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de manía o hipomanía (ver *Reacciones Adversas*).

Síndrome serotoninérgico o reacciones con rasgos semejantes al síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, es posible la aparición del síndrome serotoninérgico o reacciones con rasgos semejantes al síndrome neuroléptico maligno (SNM), potencialmente mortales, con el tratamiento con desvenlafaxina, en particular con la administración concomitante de otros agentes serotoninérgicos (tales como ISRS, IRSN y triptanos), con otros medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (por ejemplo, inhibidores reversibles de la MAO tales como linezolid y azul de metileno por vía intravenosa), o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autónoma (por ej., taquicardia, presión arterial lábil e hipertermia), anormalidades neuromusculares (por ej., hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ej. náuseas, vómitos y diarrea). El síndrome serotoninérgico, en su forma más severa, puede parecerse al síndrome neuroléptico maligno, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma con posible fluctuación rápida de los signos vitales, y cambios en el estado mental (ver *Interacciones*).

El empleo concomitante de Pristiq y un IMAO está contraindicado (ver *Contraindicaciones*).

Si el tratamiento concomitante de desvenlafaxina con otros agentes que puedan alterar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico estuviera clínicamente justificado, se recomienda una estrecha observación del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y aumentos de la dosis.

No se recomienda el empleo concomitante de desvenlafaxina con precursores de la serotonina (tales como suplementos triptófanos).

Glaucoma de ángulo estrecho

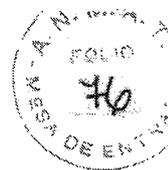
LLD_Arg_CDSv20_08May2017_v1

(6)

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2017-21505986-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Se han registrado casos de midriasis asociados con la desvenlafaxina; por lo tanto, deberá controlarse a los pacientes con presión intraocular elevada o con riesgo de presentar glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) (ver *Reacciones adversas*).

PRECAUCIONES

Coadministración de fármacos que contienen venlafaxina y/o desvenlafaxina

La desvenlafaxina es el principal metabolito activo de la venlafaxina, medicación empleada para tratar el trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social y trastorno de pánico. Los productos que contienen succinato de desvenlafaxina no deben utilizarse concomitantemente con productos que contengan clorhidrato de venlafaxina o con otros productos que también contengan succinato de desvenlafaxina.

Efectos sobre la presión arterial

Se observó elevación de la presión arterial en algunos pacientes tratados en estudios clínicos, especialmente con las dosis más altas. Deberá controlarse la hipertensión existente antes del tratamiento con desvenlafaxina. Se recomienda monitoreo periódico de la presión arterial en pacientes que reciban desvenlafaxina. Se han comunicado casos de hipertensión arterial con desvenlafaxina que requirieron tratamiento inmediato. Los incrementos sostenidos de la presión arterial podrían tener consecuencias adversas. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento en pacientes que presenten elevación sostenida de la presión arterial mientras reciben desvenlafaxina. Se recomienda precaución en pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse comprometidas por elevación de la presión arterial (ver *Reacciones adversas*).

Trastornos cardiovasculares/cerebrovasculares

Se recomienda precaución cuando se administre desvenlafaxina a pacientes con trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o del metabolismo de los lípidos. En estudios clínicos con desvenlafaxina se observó elevación de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. No se ha evaluado sistemáticamente el tratamiento con desvenlafaxina en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio, cardiopatía inestable, hipertensión no controlada o enfermedad cerebrovascular. Los pacientes con estos diagnósticos, excepto enfermedad cerebrovascular, fueron excluidos de los estudios clínicos (ver *Reacciones adversas*).

Lípidos séricos

Se observaron elevaciones relacionadas con la dosis del colesterol sérico total en ayunas, colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) y triglicéridos en los estudios clínicos. Durante el tratamiento con desvenlafaxina deberán realizarse determinaciones de los lípidos séricos (ver *Reacciones adversas*).

Convulsiones

Se han registrado casos de convulsiones en los estudios clínicos con desvenlafaxina. No se ha evaluado sistemáticamente el tratamiento con desvenlafaxina en pacientes con trastornos convulsivos. Los pacientes con antecedentes de convulsiones fueron excluidos de los estudios clínicos. La desvenlafaxina debe recetarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos (ver *Reacciones adversas*).

Efectos de la suspensión de desvenlafaxina

Durante la comercialización de IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina) e ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), se presentaron informes espontáneos de eventos adversos manifestados al suspender la administración de estas drogas, particularmente en forma abrupta, tales como: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, trastornos sensoriales (por ejemplo, parestesias tales como sensaciones de descarga eléctrica),

LLD_Arg_CDSv20_08May2017_v1

(6)


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Aporerada Legal

IF-2017-21505986-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



ansiedad, confusión, cefalea, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. Aunque estos eventos son generalmente autolimitantes, algunos se informaron como síntomas serios de suspensión del tratamiento.

Se deberá controlar a los pacientes al suspender el tratamiento con desvenlafaxina. Siempre que sea posible, se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una interrupción abrupta. Si se produjeran síntomas intolerables después de disminuir la dosis o suspender el tratamiento, se considerará la reanudación de la dosis anterior (ver *Posología - Forma de Administración y Reacciones Adversas*).

Sangrado anormal

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN), incluyendo desvenlafaxina pueden aumentar el riesgo de eventos de sangrado. El uso concomitante de aspirina, antiinflamatorios no esteroides (AINEs), warfarina y otros anticoagulantes pueden aumentar este riesgo. Los eventos de sangrado relacionados con ISRS e IRSN han variado desde equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias potencialmente mortales. Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo de sangrado, asociado con el uso concomitante de desvenlafaxina y AINEs, aspirina u otros medicamentos que afecten la coagulación o sangrado.

Hiponatremia

Se han referido casos de hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética con IRSN e ISRS (incluyendo succinato de desvenlafaxina), generalmente en pacientes con depleción de volumen o deshidratación, ancianos y en pacientes que toman diuréticos (ver *Reacciones adversas*).

Información para el Paciente

El médico que receta el medicamento u otros profesionales de la salud deben informar a los pacientes, sus familiares y las personas a cargo del cuidado del paciente sobre los riesgos y beneficios asociados con el tratamiento con Pristiq y asesorarlos sobre el empleo correcto del medicamento.

Se deberá advertir a los pacientes de los siguientes problemas informándoles que notifiquen a su médico en caso de producirse durante el tratamiento con Pristiq.

Exacerbación clínica y riesgo de suicidio: Se recomendará a los pacientes, sus familiares y prestadores de cuidados que estén atentos ante la presencia de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (intranquilidad psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales de comportamiento, agravación de la depresión e ideación suicida, especialmente al inicio del tratamiento antidepresivo y cuando se aumenta o reduce la dosis. Se recomendará a los familiares y cuidadores del paciente que vigilen a diario la aparición de tales síntomas, dado que los cambios pueden ser abruptos. Dichos síntomas deberán ser notificados al médico o profesional de la salud del paciente, especialmente si son graves, de comienzo abrupto o no formaban parte de los síntomas que presentaba el paciente. Síntomas como los mencionados pueden estar asociados con un mayor riesgo de ideas y conductas suicidas e indican la necesidad de un monitoreo muy estricto y posibles cambios en la medicación.

EMBARAZO

No se ha establecido la seguridad de la desvenlafaxina en mujeres embarazadas. Estudios han demostrado que la desvenlafaxina atraviesa la placenta. La desvenlafaxina debe administrarse durante el embarazo únicamente si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos. Si se emplea desvenlafaxina hasta o poco antes del parto, deberán considerarse los efectos de la suspensión del medicamento en el neonato.

LLD_Arg_CDSv20_08May2017_v1

6

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2017-21505986-APN-DERM#ANMAT

Se ha informado de complicaciones, que requirieron asistencia respiratoria, alimentación por sonda u hospitalización prolongada, en neonatos expuestos a los IRSN o ISRS durante el último trimestre del embarazo. Dichas complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto.

Los datos de la Cohorte de Embarazo de Quebec informaron que, después de la exposición a IRSNs (incluyendo desvenlafaxina) durante la segunda mitad del embarazo, se identificó hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN) en el 0,2% de todos los recién nacidos; no se pudo establecer una significancia estadística en el aumento del riesgo de HPPN en respuesta a la exposición, en el segundo o tercer trimestre.

En un estudio observacional prospectivo, la edad gestacional mediana (intervalo intercuartílico [IQR]) fue mayor en los recién nacidos de madres en el grupo control que en los nacidos de madres tratadas con antidepresivos (40 [39-40 semanas] frente a 39 [38-40 semanas]; $P < 0,05$). Los recién nacidos de las madres del grupo control, también tuvieron una mediana (IQR) más larga al nacer (51 [49-51,6] cm vs 49 [47-51] cm; $p < 0,05$) que los neonatos nacidos de madres en el grupo de antidepresivos. Los niños también mostraron anomalías de comportamiento leves, categorizadas en base a respuestas más lentas adaptativas, motoras y autonómicas (utilizando la Escala de Evaluación del Comportamiento Neonatal de Brazelton [BNBAS]); sin embargo, estos eventos fueron autolimitados y generalmente resueltos en 1 a 2 semanas.

En otro estudio, 6 de los 7 recién nacidos que fueron expuestos en el útero a la venlafaxina a corto plazo obtuvieron puntuaciones Apgar aceptables al nacer; sin embargo, se observó una mejora en las puntuaciones de Apgar a los 5 minutos en los 7 neonatos. No se registraron casos de retraso del crecimiento intrauterino. Los eventos adversos observados en 5 recién nacidos, incluyeron dificultad respiratoria, taquipnea, irritabilidad, temblores, exceso de lactancia, rigidez, aumento del tono, vómitos, hiperreflexia, movimientos desorganizados de los miembros, disminución inicial de la reactividad, agitación, sueño deficiente y heces líquidas/abundantes. En 4 de los 5 recién nacidos los eventos se resolvieron espontáneamente sin necesidad de ningún tratamiento farmacológico, mientras que un recién nacido requirió reanimación y presión positiva continua en las vías aéreas (C-PAP) durante 48 horas. Aunque la insuficiencia respiratoria se atribuyó a la concentración plasmática de venlafaxina o a la desvenlafaxina al nacer, la aparición de los otros eventos adversos correlacionados con la disminución de los niveles de venlafaxina, sugiere que estos eventos podrían deberse a síntomas de abstinencia en el recién nacido después de una disminución de los niveles de venlafaxina, luego de la exposición a niveles significativamente altos del medicamento en el útero.

LACTANCIA

La desvenlafaxina (O-desmetilvenlafaxina) se excreta en la leche materna. La desvenlafaxina debe administrarse a mujeres en período de lactancia únicamente si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos.

EMPLEO EN PEDIATRÍA

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

EMPLEO EN GERIATRÍA

No se requieren ajustes posológicos en los ancianos basados únicamente en la edad; sin embargo, se deberá tener en cuenta el posible clearance renal reducido de la desvenlafaxina al determinar la dosis (ver *Posología - Forma de administración y Farmacocinética*).

En algunos pacientes ancianos no puede excluirse una mayor sensibilidad a la desvenlafaxina.

Trastorno depresivo mayor

De los 7.785 pacientes tratados con desvenlafaxina en los estudios clínicos, el 5% de los pacientes eran de 65 años o mayores. No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, en los estudios a corto plazo, controlados

LLD_Arg_CDSv20_08May2017_v1

06

PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co- Directora Técnica
 Apoderada Legal

IF-2017-21505986-APN-DERM#ANMAT

con placebo, se observó una mayor incidencia de hipotensión ortostática sistólica y en ambos estudios controlados con placebo de corta y largo duración, hubo un incremento en la presión sanguínea sistólica en los pacientes ≥ 65 años en comparación con los pacientes < 65 años tratados con desvenlafaxina.

INTERACCIONES

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Se han registrado reacciones adversas, algunas de ellas serias, en pacientes a los que se les suspendió el tratamiento con un inhibidor de la monoaminoxidasa (por ejemplo, inhibidores reversibles de la MAO tales como linezolid y azul de metileno por vía intravenosa) e inmediatamente comenzaron el tratamiento con antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a la desvenlafaxina (IRSN o ISRS), o en pacientes que tras la suspensión reciente del IRSN o ISRS comenzaron el tratamiento con un IMAO. La administración concomitante de desvenlafaxina en pacientes que toman inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) está contraindicada (ver *Posología - Forma de Administración y Advertencias*).

Agentes activos sobre el sistema nervioso central (SNC)

No se ha evaluado en forma sistemática el riesgo de emplear desvenlafaxina en combinación con otras drogas que actúan sobre el SNC. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se administre desvenlafaxina en combinación con otros agentes activos sobre el SNC.

Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, es posible la aparición del síndrome serotoninérgico, cuadro potencialmente mortal, con el tratamiento con desvenlafaxina, en particular con la administración concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico (tales como triptófanos, ISRS, otros IRSN, litio, sibutramina, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), con otros medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (tales como los IMAO, linezolid [antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la MAO] y azul de metileno), o con precursores de la serotonina (tales como suplementos triptófanos) (ver *Contraindicaciones y Advertencias*).

Si el tratamiento concomitante con desvenlafaxina y un ISRS, un IRSN o un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (triptano) estuviera clínicamente justificado, se recomienda una estrecha observación del paciente, especialmente al iniciar el tratamiento y al aumentar la dosis. No se recomienda el empleo concomitante de desvenlafaxina con precursores de la serotonina (tales como suplementos triptófanos) (ver *Advertencias*).

Medicamentos que interfieren con la hemostasia (tales como AINEs, Aspirina, Warfarina)

La liberación de serotonina por las plaquetas desempeña un importante papel en la hemostasia. Los estudios epidemiológicos de diseño de cohortes y casos y controles han demostrado una relación entre el empleo de psicotrópicos que interfieren en la recaptación de serotonina y la incidencia de hemorragia gastrointestinal superior. Estos estudios también han demostrado que el empleo concomitante de un AINE o aspirina puede aumentar el riesgo de hemorragias. Se ha informado de alteración de los efectos anticoagulantes y aumento de hemorragias con la administración concomitante de ISRS e IRSN y warfarina. Los pacientes tratados con warfarina deben ser cuidadosamente controlados cuando se inicie o suspenda el tratamiento con Pristiq.

Etanol

Un estudio clínico ha demostrado que la desvenlafaxina no intensifica la alteración de la capacidad psicomotora inducida por el etanol. Sin embargo, al igual que con todas las drogas que actúan sobre el SNC, se deberá advertir a los pacientes que eviten el consumo de alcohol durante el tratamiento con desvenlafaxina.

LLD_Arg_CDSv20_08May2017_v1

(6

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2017-21505986-APN-DERM#ANMAT

Potencial de alteración de la desvenlafaxina por otros fármacos**• Inhibidores de CYP3A4**

La CYP3A4 interviene mínimamente en la eliminación de 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 (dosis única de 400 mg) en aproximadamente un 43%, una débil interacción y la C_{max} en alrededor del 8%. La administración concomitante de desvenlafaxina con potentes inhibidores de CYP3A4 puede producir una mayor exposición a la desvenlafaxina.

• Inhibidores de otras enzimas CYP

De acuerdo con datos *in vitro*, no es probable que las drogas que inhiben a las isoenzimas 1A1, 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2E1 de CYP tengan un efecto significativo sobre el perfil farmacocinético de la desvenlafaxina.

Potencial de alteración de otros fármacos por la desvenlafaxina**• Drogas metabolizadas por CYP2D6**

Los estudios clínicos han demostrado que la desvenlafaxina no tiene efectos clínicamente significativos sobre el metabolismo de CYP2D6 en dosis de 100 mg diarios. Cuando se administró succinato de desvenlafaxina en una dosis de 100 mg diarios junto con una dosis única de 50 mg de desipramina, un sustrato de CYP2D6, el AUC de la desipramina aumento aproximadamente un 17%. Cuando se administraron 400 mg el AUC de la desipramina aumento aproximadamente un 90%. Cuando el succinato de desvenlafaxina fue administrado en una dosis de 100 mg al día en combinación con una dosis única de codeína, un sustrato del CYP2D6 metabolizado a morfina; el AUC de la codeína se mantuvo sin cambios y el AUC de la morfina se redujo 8% aproximadamente. La administración concomitante de desvenlafaxina con una droga metabolizada por el CYP2D6 puede derivar en concentraciones más elevadas de dicha droga y la disminución de las concentraciones de sus metabolitos.

• Drogas metabolizadas por CYP3A4

In vitro la desvenlafaxina no inhibe ni induce a la isoenzima CYP3A4. En un estudio clínico, la desvenlafaxina (400 mg diarios) redujo el AUC de midazolam (dosis única de 4 mg), un sustrato de CYP3A4, en aproximadamente un 31%. En un segundo estudio, Pristiq 50 mg al día fue coadministrado con una dosis única de 4 mg de midazolam. El AUC y la C_{max} de midazolam disminuyeron aproximadamente en un 29% y 14% respectivamente. La administración concomitante de desvenlafaxina con una droga metabolizada por el CYP3A4 puede derivar en exposiciones más bajas a dicha droga.

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

Se ha demostrado en estudios clínicos que la desvenlafaxina (100 mg al día) no tiene un efecto clínicamente relevante sobre los medicamentos metabolizados por una combinación de las enzimas CYP2D6 y CYP3A4.

Una dosis única de 40 mg de tamoxifeno, que es metabolizada a metabolitos activos 4-hidroxitamoxifeno y endoxifeno principalmente por CYP2D6 con contribuciones menores al metabolismo de CYP3A4, fue administrada junto con el succinato de desvenlafaxina (100 mg al día). El AUC aumentó un 3% con la administración concomitante de succinato de desvenlafaxina. El AUC del 4-hidroxitamoxifeno aumentó un 9%. El AUC del endoxifeno disminuyó un 12%.

El succinato de desvenlafaxina fue administrado con una dosis de 100 mg al día junto con una dosis única de 5 mg de aripiprazol, un sustrato de CYP2D6 y CYP3A4 metabolizado al metabolito activo dehidro-aripiprazol. El AUC del aripiprazol aumentó un 6% con la administración concomitante de succinato de desvenlafaxina. El AUC del dehidro-aripiprazol aumentó un 3% con la administración concomitante.

LLD_Arg_CDSv20_08May2017_v1

C6

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2017-21505986-APN-DERM#ANMAT

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

In vitro, la desvenlafaxina no inhibe a las isoenzimas de CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 y 2C19, y no es probable que altere la farmacocinética de las drogas metabolizadas por las isoenzimas de CYP.

Transportador de la P-glicoproteína

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

Terapia electroconvulsiva

No hay datos clínicos que establezcan los riesgos y/o beneficios de la terapia electroconvulsiva combinada con el tratamiento con desvenlafaxina para el trastorno depresivo mayor.

Interacciones droga-test de laboratorio

Han sido reportados falsos-positivos en inmunoensayos de orina para detección de fenciclidina (PCP) y anfetamina en pacientes tomando desvenlafaxina. Esto se debe a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Los resultados falsos-positivos pueden esperarse durante varios días posteriores a la discontinuación de la terapia con desvenlafaxina. Los ensayos de confirmación, como la cromatografía de gases/espectrometría de masa, pueden distinguir desvenlafaxina de PCP y anfetamina.

EFFECTOS SOBRE LAS ACTIVIDADES QUE REQUIEREN CONCENTRACIÓN Y PRECISIÓN**Interferencia con la función cognitiva y motora**

Los resultados de un estudio clínico que evaluó los efectos de la desvenlafaxina sobre el comportamiento en voluntarios sanos, no revelaron alteraciones clínicamente significativas de la función psicomotora, cognitiva ni de la conducta compleja. Sin embargo, debido a que los psicofármacos pueden alterar el juicio, el pensamiento o la capacidad motora, deberá advertirse a los pacientes respecto del riesgo de operar maquinaria peligrosa o conducir automóviles hasta estar razonablemente seguros de que el tratamiento con desvenlafaxina no afecta su capacidad para realizar estas actividades.

ABUSO Y DEPENDENCIA**Dependencia física y psicológica**

Si bien la desvenlafaxina no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios preclínicos o clínicos por su potencial de abuso, no se observaron indicios de conducta de búsqueda de la droga en los estudios clínicos.

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de desvenlafaxina se determinó en estudios clínicos de TDM y Síntomas Vasomotores (SVM) en un total de 11.444 pacientes que fueron expuestos por lo menos a una dosis de desvenlafaxina que variaba entre 10 mg y 400 mg/día (8453 pacientes en los estudios de TDM; 2991 pacientes en los estudios de SVM) o de la experiencia post-comercialización. La seguridad a largo plazo se evaluó en 3502 pacientes (2140 pacientes en los estudios TDM y 1362 pacientes en los estudios SVM) que fueron expuestos por al menos 6 meses y en 1372 pacientes (421 pacientes en los estudios TDM y 951 pacientes en los estudios SVM) que fueron expuestos durante 1 año. En general, las reacciones adversas fueron más frecuentes en la primer semana de tratamiento.

La siguiente tabla proporciona las reacciones adversas al medicamento de acuerdo a la clasificación por Órganos y Sistemas. Dentro de cada clase, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de severidad.

LLD_Arg_CDSv20_08May2017_v1

06

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2017-21505986-APN-DERM#ANMAT

Tabla de Reacciones Adversas a la droga incluyendo estudios clínicos TDM y SVM

Clase por órganos y sistemas	Reacción Adversa a la droga ^a
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	Hipersensibilidad
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>	Hiponatremia, disminución del apetito
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Manía, hipomanía, síndrome de abstinencia del medicamento, despersonalización, alucinaciones, insomnio, ansiedad, nerviosismo, trastornos del sueño, irritabilidad, disminución de la libido, anorgasmia, orgasmo anormal
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Síndrome serotoninérgico, convulsiones, síncope, desorden extrapiramidal, disquinesia, distonía [†] , cefalea, mareos, somnolencia, temblores, parestesia, trastornos en la atención, disgeusia
<i>Trastornos oculares</i>	Visión borrosa, midriasis
<i>Trastornos del oído y laberinto</i>	Vértigo, tinnitus
<i>Trastornos cardíacos</i>	Taquicardia, Palpitaciones
<i>Trastornos vasculares</i>	Elevación de la presión arterial, hipotensión ortostática, sofocos, enfriamiento periférico
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</i>	Epistaxis, bostezos
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Pancreatitis aguda, diarrea, vómitos, náuseas, xerostomía, constipación
<i>Trastornos de piel y tejido subcutáneo</i>	Síndrome de Stevens-Johnson*, angioedema, hiperhidrosis, erupción cutánea, alopecia, reacciones de fotosensibilidad
<i>Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo</i>	Rigidez musculoesquelética
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Retención urinaria, dificultad para orinar, proteinuria
<i>Trastornos del sistema reproductor y mamas</i>	Disfunción eréctil [‡] , eyaculación retardada [‡] , trastornos de la eyaculación [‡] , insuficiencia eyaculatoria [‡] , disfunción sexual
<i>Trastornos generales y en el sitio de administración</i>	Fatiga, astenia, astenia, sentirse nervioso
<i>Pruebas complementarias</i>	Anormalidad en las pruebas de la función hepática, aumento de peso, disminución del peso, elevación del colesterol en sangre, elevación de triglicéridos en sangre, elevación de prolactina en sangre

^b Reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos en TDM y SVM

^a Reacciones adversas identificadas durante el uso post-comercialización.

[†] La distonia fue identificada en pacientes del estudio en TDM.

[‡] Frecuencia calculada sólo en base a hombres.

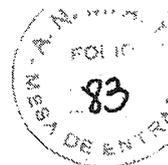
Eventos adversos isquémicos cardíacos

En los estudios clínicos, hubo informes infrecuentes de eventos adversos isquémicos cardíacos, tales como isquemia miocárdica, infarto de miocardio y oclusión coronaria que requirió LLD_Arg_CDSv20_08May2017_v1


 PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal

IF-2017-21505986-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



revascularización; estos pacientes presentaban múltiples factores de riesgo cardíaco subyacentes. Una mayor cantidad de pacientes manifestó estos eventos durante el tratamiento con desvenlafaxina en comparación con el placebo (ver *Precauciones*).

Síntomas de discontinuación

Trastorno depresivo mayor

Las reacciones adversas al medicamento informadas en relación con la suspensión abrupta del tratamiento, reducción abrupta de la dosis o de la disminución progresiva del tratamiento en los estudios clínicos en TDM, con una incidencia $\geq 2\%$ fueron mareos, síndrome de abstinencia del medicamento náuseas y cefalea. En general, los síntomas de supresión fueron más frecuentes con mayores dosis y con una mayor duración del tratamiento (ver *Posología - Forma de administración y Precauciones*).

Reacciones adversas que motivaron la suspensión del tratamiento

Trastorno depresivo mayor

Las reacciones adversas más comunes que produjeron la suspensión del tratamiento en por lo menos el 2% de los pacientes tratados con desvenlafaxina en los estudios de corta duración (hasta 12 semanas) fueron: náuseas (2%), en los estudios de larga duración (hasta 11 meses), no hubo eventos que llevaran a la discontinuación en al menos 2% de los pacientes y con un grado mayor que el placebo in la fase doble ciego.

Reacciones adversas comunicadas con otros IRSN

Si bien el sangrado gastrointestinal no es considerado como una reacción adversa del succinato de desvenlafaxina, es una reacción adversa de otros IRSN y pueden también manifestarse con el succinato de desvenlafaxina.

SOBREDOSIS

La experiencia clínica con la sobredosis del succinato de desvenlafaxina en seres humanos es limitada.

Entre los pacientes incluidos en los estudios clínicos de succinato de desvenlafaxina para el trastorno depresivo mayor, cuatro adultos que ingirieron dosis superiores a 800 mg de succinato de desvenlafaxina (4000 mg [desvenlafaxina sola], 900, 1800 y 5200 mg [en combinación con otros fármacos]) se recuperaron. Además, el hijo de 11 meses de un paciente ingirió accidentalmente 600 mg de succinato de desvenlafaxina, recuperándose luego de ser tratado.

No se conocen antídotos específicos para la sobredosis de desvenlafaxina. No se recomienda la inducción de emesis. Debido al volumen moderado de distribución de esta droga, no es probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión resulten de utilidad. El tratamiento deberá consistir en las medidas generales aplicadas a toda intoxicación con ISRS/IRSN. Mantener una adecuada permeabilidad de las vías respiratorias, oxigenación y ventilación. Monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales. Asimismo se recomiendan medidas generales de apoyo y tratamiento sintomático. Si fuera necesario, podrá indicarse lavado gástrico con sonda orogástrica de grueso calibre y adecuada protección de las vías aéreas, si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. Deberá administrarse carbón activado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

LLD_Arg_CDSv20_08May2017_v1

06

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2017-21505986-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
PRISTIQ, Comprimidos de Liberación Extendida

Página 17 de 17

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura menor a 25 °C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN

Pristiq 50 mg: envase x 15, 30 y 60 comprimidos de liberación extendida.

Pristiq 100 mg: envase x 30 comprimidos de liberación extendida.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.677

País de procedencia: Irlanda.

Elaboración granel: Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Newbridge, Irlanda.

Importado y Acondicionado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza - Farmacéutica.

Fecha de última revisión:

LPD: 08/May/2017

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

En Uruguay:

Importado y representado por Warner Lambert del Uruguay S.A. - Cebollatí 1474 of. 302 -
Montevideo

TD: QF Laura Conti

LLD_Arg_CDSv20_08May2017_v1

cb

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2017-21505986-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-21505986-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 22 de Septiembre de 2017

Referencia: prospectos 10511-17-2 Certif 55.677

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.22 14:01:49 -03'00'

María Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.22 14:01:49 -03'00'