



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 4582

BUENOS AIRES, 04 JUL 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017.169-10-4
Disposición N° 3934/10 del registro de la Administración Nacional de
Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que la firma WYETH S.A. solicita la rectificación de la
Disposición N° 3934/10.

Que asimismo solicita la aprobación de nuevos proyectos de
rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PRISTIQ.

Que mediante la disposición arriba mencionada esta
Administración Nacional autorizó la especialidad medicinal denominada
PRISTIQ / SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA, Certificado N° 55.677.

Que en los presentes actuados se presenta la firma recurrente
requiriendo la corrección de tal acto dispositivo manifestando que se
habría consignado un error en la denominación del principio activo.

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.

S,



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Que los procedimiento 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 a fojas 261 obra el informe de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifíquese los anexos I y III de la disposición N° 3934/10, según los datos que figuran en el anexo de autorización de modificaciones de la presente Disposición.

ARTICULO 2º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada PRISTIQ / SUCCINATO DE

[Handwritten signature]

[Handwritten mark]



DISPOSICIÓN N° 4582

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DESVENLAFAXINA, aprobada por Certificado N° 55.677 y Disposición N° 3934/10, propiedad de la firma WYETH S.A., cuyos textos constan de fojas 234 a 257 y de fojas 171 a 233.

ARTICULO 3º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3934/10 los rótulos y prospectos autorizados por las fojas 234 a 241 y de fojas 171 a 191, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTÍCULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al certificado N° 55.677 en los términos de la Disposición ANMAT 6.077/97.

ARTÍCULO 5º.- Anótese, gírese a la Coordinación de Informática a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-017.169-10-4

DISPOSICION N° 4582

m.b.

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **7582**, a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.677 y de acuerdo a lo solicitado por la firma WYETH S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre del Producto/Genérico: PRISTIQ / SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA.

Forma farmacéutica y concentración: comprimidos de liberación extendida; 75.87mg y 151.77mg (equivalente a desvenlafaxina 50 y 100mg respectivamente).

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3934/10
Expediente trámite de autorización 1-0047-0000-012.457-08-9.

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
concentración:	Comprimido de liberación extendida (1): 75.87mg de SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA.----- ----- Comprimido de liberación	Comprimido de liberación extendida (1): SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA 75.87mg (equivalente a 50mg de desvenlafaxina).- Comprimido de liberación

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

	extendida (2): 151.77mg de SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA.----- ----- -----	extendida (2): SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA 151.77mg (equivalente a 100mg de desvenlafaxina).-----
Rótulos Prospectos.	y Anexo II dispo. 3934/10.	Rótulos y prospectos de fojas 234 a 257 y de fojas 171 a 233; corresponde desglosar de fojas 234 a 241 y de fojas 171 a 191.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a WYETH S.A., Certificado de Autorización N° 55.677 Ciudad de Buenos Aires,.....a los días...04 JUL 2011, del mes de

Expediente N° 1-0047-0000-017.169-10-4

DISPOSICION N° 4582

m.b.

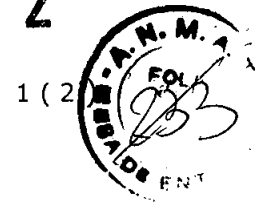
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

CDS Versión 8.0

Marzo 2010

ORIGINAL

4582



1 (2)

Proyecto de Estuche

A.N.M.A.T.

Refoliado N° 224

CARA 1

PRISTIQ®

DESVENLAFAXINA 50 MG

Comprimidos de liberación extendida

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Norteamericana.

14 comprimidos de
liberación extendida

CARA 2

PRISTIQ®

DESVENLAFAXINA 50 MG

14 comprimidos de liberación extendida

CARA 3

COMPOSICION

Cada comprimido de liberación extendida de 50 mg contiene: Succinato de desvenlafaxina 75,87 mg (equivalente a 50 mg de desvenlafaxina). Hipromelosa 222,96 mg, celulosa microcristalina (Avicel 102) 21,47 mg, celulosa microcristalina (Avicel 105) 7,24 mg, talco 11,18 mg, estearato de magnesio 4,28 mg, y Opaglos® 2 (97A94046) 13,73 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Verónica P. Simunic'.

WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

A handwritten signature in the bottom left corner, possibly of the same person as the signature above.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.

Refollado N° 285

458



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

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 20 °C Y 25 °C CON EXCURSIONES PERMITIDAS ENTRE 15 °C y 30 °C.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55677

Directora Técnica: Verónica P. Simunic - Farmacéutica

Elaborado por: Wyeth Pharmaceuticals Company, State Road No 3 (Km 142.1)

Guayama, PR, USA.

Importado por: WYETH S.A.

Ing. E. Butty 275 - 7° Piso - C1001AFA Buenos Aires - Tel. (011) 4317-1600

CARA 4

**PRISTIQ®
DESVENLAFAXINA 50 MG**

14 comprimidos de liberación extendida

CARA 5

**PRISTIQ®
DESVENLAFAXINA 50 MG**

14 comprimidos de liberación extendida

WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

CDS Versión 8.0

Marzo 2010

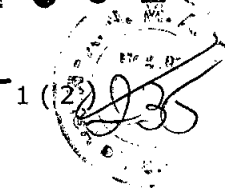
ORIGINAL

A.N.M.A.T.

Refollado N°

236

4582



Proyecto de Estuche

CARA 1

PRISTIQ®

DESVENLAFAXINA 50 MG

Comprimidos de liberación extendida

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Norteamericana.

28 comprimidos de liberación extendida

CARA 2

PRISTIQ®

DESVENLAFAXINA 50 MG

28 comprimidos de liberación extendida

CARA 3

COMPOSICION

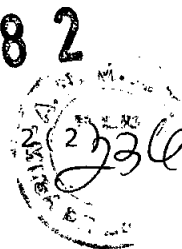
Cada comprimido de liberación extendida de 50 mg contiene: Succinato de desvenlafaxina 75,87 mg (equivalente a 50 mg de desvenlafaxina). Hipromelosa 222,96 mg, celulosa microcristalina (Avicel 102) 21,47 mg, celulosa microcristalina (Avicel 105) 7,24 mg, talco 11,18 mg, estearato de magnesio 4,28 mg, y Opaglos® 2 (97A94046) 13,73 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

4582
A.N.M.A.T.
Refollado N° 237



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

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 20 °C Y 25 °C CON EXCURSIONES PERMITIDAS ENTRE 15 °C y 30 °C.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55677

Directora Técnica: Verónica P. Simunic - Farmacéutica

Elaborado por: Wyeth Pharmaceuticals Company, State Road No 3 (Km 142.1)

Guayama, PR, USA.

Importado por: WYETH S.A.

Ing. E. Butty 275 - 7° Piso - C1001AFA Buenos Aires - Tel. (011) 4317-1600

CARA 4

**PRISTIQ®
DESVENLAFAXINA 50 MG**

28 comprimidos de liberación extendida

CARA 5

**PRISTIQ®
DESVENLAFAXINA 50 MG**

28 comprimidos de liberación extendida

**WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL**

ORIGINAL

4582
A.N.M.A.T.

Refollado N° 230



Proyecto de Estuche

CARA 1

PRISTIQ®

DESVENLAFAXINA 100 MG

Comprimidos de liberación extendida

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Norteamericana

14 comprimidos de liberación extendida

CARA 2

PRISTIQ®

DESVENLAFAXINA 100 MG

14 comprimidos de liberación extendida


CARA 3

COMPOSICION

Cada comprimido de liberación extendida de 100 mg contiene: Succinato de desvenlafaxina 151, 77 mg (equivalente a 100 mg de desvenlafaxina), hipromelosa 169,97 mg, celulosa microcristalina (Avicel 102) 5,41 mg, celulosa microcristalina (Avicel 105) 1,80 mg, talco 7,63 mg, estearato de magnesio 3,40 mg y Opaglos® 2 (97A94045) 13,61 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

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


WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

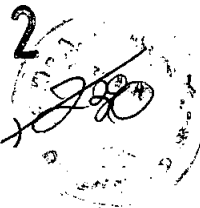
4582

A.N.M.A.T.

Refollado N°

238

2(2)



CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 20 °C Y 25 °C CON
EXCURSIONES PERMITIDAS ENTRE 15 °C y 30 °C.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55677

Directora Técnica: Verónica P. Simunic - Farmacéutica

Elaborado por: Wyeth Pharmaceuticals Company, State Road No 3 (Km 142.1),
Guayama, PR, USA.

Importado por: WYETH S.A.

Ing. E. Butty 275 - 7° Piso - C1001AFA Buenos Aires - Tel. (011) 4317-1600

CARA 4

PRISTIQ®
DESVENLAFAXINA 100 MG

14 comprimidos de liberación extendida

CARA 5

PRISTIQ®
DESVENLAFAXINA 100 MG

14 comprimidos de liberación extendida

WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

4582
A.N.M.A.T.

Refollado N° 240 1 (2)



Proyecto de Estuche

CARA 1

PRISTIQ®

DESVENLAFAXINA 100 MG

Comprimidos de liberación extendida

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Norteamericana

28 comprimidos de liberación extendida

CARA 2

PRISTIQ®

DESVENLAFAXINA 100 MG

28 comprimidos de liberación extendida

CARA 3

COMPOSICION

Cada comprimido de liberación extendida de 100 mg contiene: Succinato de desvenlafaxina 151, 77 mg (equivalente a 100 mg de desvenlafaxina), hipromelosa 169,97 mg, celulosa microcristalina (Avicel 102) 5,41 mg, celulosa microcristalina (Avicel 105) 1,80 mg, talco 7,63 mg, estearato de magnesio 3,40 mg y Opaglos® 2 (97A94045) 13,61 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

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

WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

4582
A.N.M.A.T.
Refollado N° 241
2 ()
A.N.M.A.T. FOLIO
REGISTRADAS

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 20 °C Y 25 °C CON
EXCURSIONES PERMITIDAS ENTRE 15 °C y 30 °C.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55677

Directora Técnica: Verónica P. Simunic - Farmacéutica

Elaborado por: Wyeth Pharmaceuticals Company, State Road No 3 (Km 142.1),
Guayama, PR, USA.

Importado por: WYETH S.A.

Ing. E. Butty 275 - 7° Piso - C1001AFA Buenos Aires - Tel. (011) 4317-1600

CARA 4

PRISTIQ®
DESVENLAFAXINA 100 MG

28 comprimidos de liberación extendida

CARA 5

PRISTIQ®
DESVENLAFAXINA 100 MG

28 comprimidos de liberación extendida



WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Proyecto de Prospecto

PRISTIQ®

DESVENLAFAXINA

Comprimidos de liberación extendida

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Norteamericana

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

COMPOSICION

Cada comprimido de liberación extendida de 50 mg contiene: Succinato de desvenlafaxina 75,87 mg (equivalente a 50 mg de desvenlafaxina). Hipromelosa 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 Opaglos® 2 (97A94046) 13,73 mg.

Cada comprimido de liberación extendida de 100 mg contiene: Succinato de desvenlafaxina 151,77 mg (equivalente a 100 mg de desvenlafaxina). Hipromelosa 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 Opaglos® 2 (97A94046) 13,61 mg.

ACCION TERAPEUTICA

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).

ACCION FARMACOLOGICA

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

WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL.

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 α_1 -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 termorreguladoras, y propiedades inhibitorias del dolor.

FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA

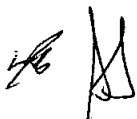
Trastorno depresivo mayor

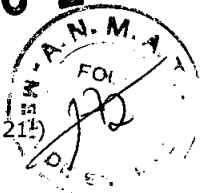
Se estableció la eficacia de la desvenlafaxina como tratamiento para la depresión en cuatro estudios con dosis fijas, doble ciegos, aleatorizados y controlados con placebo de 8 semanas de duración en pacientes ambulatorios adultos que cumplieran con los criterios diagnósticos de depresión mayor del Manual Diagnóstico y Estadístico de trastornos Mentales (DSM-IV). En el primer estudio, los pacientes recibieron 100 mg (n=114), 200 mg (n=116) ó 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 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


WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL





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.

FARMACOCINETICA

La farmacocinética de dosis únicas de desvenlafaxina es lineal y proporcional a la dosis en un rango posológico de 100 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 4-5 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.

WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

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 (véase *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, 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

WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

complementarias a los pacientes después de la diálisis. En pacientes con deterioro significativo de la función renal, se recomiendan ajustes en la dosis (véase *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. (Véase *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 PRECLINICOS DE SEGURIDAD

Carcinogenicidad

El succinato de desvenlafaxina administrado por gavaje 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


WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



ORIGINAL

4582

A.N.M.A.T.

Referencia nº 176 6 (21)

CDS Versión 8.0

Marzo 2010

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

Daño a 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.

MANEJO

No se requieren precauciones especiales.

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

WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

pacientes que la medicación activa ya ha sido absorbida para cuando el paciente ve el comprimido de matriz inerte.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

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 50-400 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

La dosis inicial recomendada en pacientes con disfunción renal severa (CrCl 24 h < 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 (véase *Farmacocinética*).

Empleo en pacientes con disfunción renal

Trastorno depresivo mayor

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 (véase *Farmacocinética*).

Empleo en pacientes con disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática (véase *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 (véase *Empleo en geriatría y Farmacocinética*).

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 (véase *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 (véase *Contraindicaciones*).

CONTRAINDICACIONES**Hipersensibilidad**

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

Inhibidores de la monoaminoxidasa

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. (Véase *Posología y Formas de Administración*).

ADVERTENCIAS

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:



WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



- 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 descritos 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.

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 maníaco/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.

WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

CDS Versión 8.0

Marzo 2010

Manía/hipomanía

Durante los estudios clínicos, se registró manía en aproximadamente el 0,1 % de los pacientes tratados por Pristiq. 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 (véase *Reacciones Adversas*).

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

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, es posible la aparición del síndrome serotoninico 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 (tales como los IMAO), o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome serotoninico 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 serotoninico, 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 (véase *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.

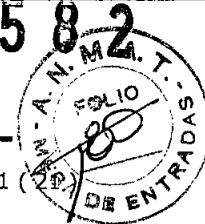
No se recomienda el empleo concomitante de desvenlafaxina con precursores de la serotonina (tales como suplementos triptófanos).

Glaucoma de ángulo estrecho

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). (Véase *Reacciones adversas*).


WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL





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 productos que 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 (véase *Reacciones adversas*).

Enfermedad cardiovascular/cerebrovascular

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 (véase *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 (véase *Reacciones adversas*).

Convulsiones

Se han registrado casos de convulsiones en los estudios clínicos precomercialización 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

WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APÓDERADA LEGAL

precomercialización. La desvenlafaxina debe recetarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos (véase *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), 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 (véase *Posología - Forma de Administración y Reacciones Adversas*).

Sangrado anormal

Los inhibidores de la recaptación de serotonina pueden producir anomalías de la agregación plaquetaria. Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, la desvenlafaxina deberá administrarse con precaución en pacientes con predisposición al sangrado, incluidos pacientes tratados con anticoagulantes e inhibidores de plaquetas.

Hiponatremia

Se han referido casos de hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética con IRSN e ISRS, generalmente en pacientes con depleción de volumen o deshidratación, ancianos y en pacientes que toman diuréticos (véase *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,



WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL





agresividad, impulsividad, acatisia (intranquilidad psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales de comportamiento, agravación de la depresión e ideación suicida, especialmente al inicio del tratamiento antidepressivo 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. 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.

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.

LACTANCIA

La desvenlafaxina (O-desmetilvenlafaxina) se excreta en la leche materna. Debido al riesgo de reacciones adversas serias en los lactantes por la desvenlafaxina, se deberá decidir entre suspender la lactancia o la administración del medicamento teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. La desvenlafaxina debe administrarse a mujeres en período de lactancia únicamente si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos.

EMPLEO EN PEDIATRIA

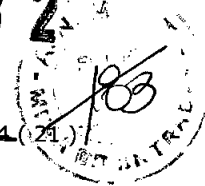
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la desvenlafaxina en pacientes menores de 18 años.

EMPLEO EN GERIATRIA

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 (véase *Posología - Forma de administración y Farmacocinética*).

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

WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



Trastorno depresivo mayor

De los 3.292 pacientes tratados con desvenlafaxina en los estudios clínicos precomercialización, 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 con placebo, se observó una mayor incidencia de hipotensión ortostática 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 (IMAO) 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 (véase *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 serotoninico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, es posible la aparición del síndrome serotoninico, 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, tramadol, 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]), o con precursores de la serotonina (tales como suplementos triptófanos)(véase *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) (véase *Advertencias*).

WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL.

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.

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 Cmax 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 %. La administración concomitante de desvenlafaxina con una droga metabolizada por CYP2D6 puede derivar en concentraciones más elevadas de dicha droga.

- **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%. La administración concomitante de Pristiq con una droga metabolizada por CYP3A4 puede derivar en exposiciones más bajas a dicha droga.

- **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.

EFFECTOS SOBRE LAS ACTIVIDADES QUE REQUIEREN CONCENTRACIÓN Y PRECISION**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.



WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



CDS Versión 8.0

Marzo 2010

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia esperada de reacciones adversas se presenta en las siguientes categorías de frecuencia del Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS):

- Muy comunes $\geq 10 \%$
- Comunes $\geq 1 \%$ y $< 10 \%$
- Infrecuentes: $\geq 0,1 \%$ y $< 1 \%$
- Raras: $\geq 0,01 \%$ y $< 0,1 \%$
- Muy raras: $< 0,01 \%$

Desconocidas: No puede estimarse de los datos disponibles

CLASE DE SISTEMA ORGÁNICO	REACCIÓN ADVERSA
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Comunes:	palpitaciones, taquicardia
<i>Trastornos del oído y laberinto</i>	
Comunes	tinnitus
<i>Trastornos oculares</i>	
Comunes	visión borrosa, midriasis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy comunes	náuseas, xerostomía, constipación
Comunes	diarrea, vómitos
<i>Trastornos generales y en el sitio de administración</i>	
Muy comunes	fatiga
Comunes	escalofríos, astenia, sentirse nervioso, irritabilidad
Infrecuentes	síndrome de abstinencia del medicamento
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	
Infrecuentes	hipersensibilidad
<i>Pruebas complementarias</i>	
Comunes	aumento de peso, elevación de la presión arterial, disminución de peso, elevación del colesterol sérico
Infrecuentes:	elevación de triglicéridos en sangre, anormalidad en las pruebas de la función hepática, elevación de prolactina en sangre


WYETH S.A.
 VERÓNICA P. SIMUNIC
 DIRECTORA TÉCNICA
 APÓDERADA LEGAL

Trastornos metabólicos y nutricionales

Comunes disminución del apetito

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo

Comunes rigidez musculoesquelética

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes cefalea, mareos

Comunes somnolencia, temblores, parestesia, disgeusia, trastornos en la atención

Infrecuentes síncope

Raras convulsiones, trastornos extrapiramidales

Trastornos psiquiátricos

Muy comunes insomnio

Comunes ansiedad, trastornos del sueño, nerviosismo, disminución de la libido, anorgasmia, orgasmo anormal

Infrecuentes despersonalización, hipomanía

Trastornos renales y urinarios

Comunes disuria

Raros proteinuria

Trastornos del sistema reproductor y mamas

Comunes disfunción eréctil, eyaculación retardada, trastornos en la eyaculación *, insuficiencia eyaculatoria *

Infrecuentes disfunción sexual

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Comunes bostezos

Infrecuentes epistaxis

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Muy comunes hiperhidrosis

Comunes erupción cutánea

Desconocido angioedema

Trastornos vasculares

Comunes sofocos

Infrecuentes hipotensión ortostática


WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

CDS Versión 8.0

Marzo 2010

* 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 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 (véase *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 $\geq 5\%$ fueron: mareos, náuseas, cefalea, irritabilidad, diarrea, ansiedad, sueños anormales, fatiga e hiperhidrosis. En general, los síntomas de supresión fueron más frecuentes con una mayor duración del tratamiento (véase *Posología - Forma de administración y Precauciones*).

Hipotensión ortostática

De los 3.292 pacientes tratados con desvenlafaxina en los estudios clínicos precomercialización, 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 de corta duración, controlados con placebo, se observó una mayor incidencia de hipotensión ortostática sistólica en los pacientes ≥ 65 años en comparación con los pacientes < 65 años tratados con desvenlafaxina.

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 8 semanas) fueron: náuseas (4%), mareos (2%) y vómitos (2%); en el estudio de larga duración (hasta 9 meses), el evento más común fue vómitos (2%).

Reacciones adversas comunicadas con otros IRSN

Si bien las siguientes reacciones no son consideradas como reacciones adversas del succinato de desvenlafaxina, son reacciones adversas de otros IRSN y pueden también manifestarse con el succinato de desvenlafaxina: hemorragia gastrointestinal, alucinaciones, reacciones de fotosensibilidad y reacciones cutáneas

WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

severas (tales como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica, y/o eritema multiforme).

SOBREDOSIS

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

Entre los pacientes incluidos en los estudios precomercialización del 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) 4654-6648/658-7777

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

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 20 °C Y 25 °C CON EXCURSIONES PERMITIDAS ENTRE 15 °C y 30 °C.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



CDS Versión 8.0

Marzo 2010

458

21 (21)

PRESENTACION

A.N.M.A.T.

Refollado N° 191

Pristiq 50 mg: envase x 14 y 28 comprimidos de liberación extendida.

Pristiq 100 mg: envase x 14 y 28 comprimidos de liberación extendida.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° **55677**

Directora Técnica: Verónica P. Simunic - Farmacéutica

Elaborado por: Wyeth Pharmaceuticals Company, State Road No 3 (Km 142.1)
Guayama, PR, USA.

Importado por: WYETH S.A.

Ing. E. Butty 275 - 7° Piso - C1001AFA Buenos Aires - Tel. (011) 4317-1600

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN:



WYETH S.A.
VERÓNICA P. SIMUNIC
DIRECTORA TÉCNICA
APÓDERADA LEGAL