

**PRISTIQ®**  
**COMPRESIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**  
 (SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**1. DESCRIPCIÓN**

**1.1 Principios activos**

Succinato de desvenlafaxina monohidratado

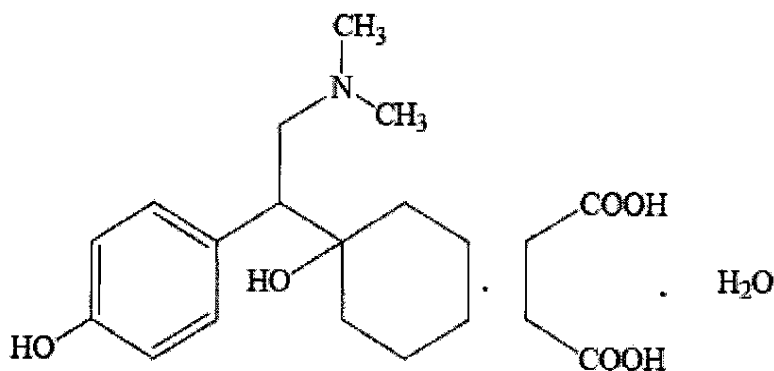
• **Metabolito activo**

Desvenlafaxina

• **Nombre químico**

Succinato de (R,S)-4-[2-(dimetilamino)-1-(1-hidroxiciclohexil)etil] fenol monohidratado<sup>1</sup>

• **Estructura<sup>2</sup>**



• **Fórmula molecular<sup>3</sup>**

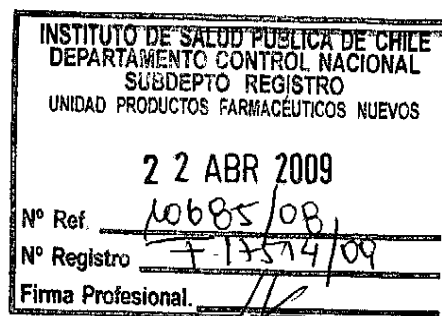
$C_{16}H_{25}NO_2$  (base libre)

$C_{16}H_{25}NO_2 \cdot C_4H_6O_4 \cdot H_2O$  (sal de succinato monohidratada)

• **Peso molecular<sup>4</sup>**

263,38 (base libre)

399,48 (sal de succinato monohidratada)



**FOLLETO DE INFORMACION  
 AL PROFESIONAL**

• **Características físicas**

El succinato de desvenlafaxina es un sólido cristalino blanco a blancuzco, soluble en agua. La solubilidad del succinato de desvenlafaxina es pH-dependiente. Su coeficiente de partición en octanol:sistema acuoso (a pH 7,0) es de 0,21.<sup>5</sup>

**1.2 Nombre comercial**

Pristiq®

**1.3 Clase farmacológica, clasificación terapéutica**

Inhibidor dual de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)<sup>6,7,8</sup>

Clasificación ATC: NO6AX23<sup>9</sup>

**1.4 Formas farmacéuticas y vías de administración**

Comprimidos de liberación prolongada para administración oral una vez al día<sup>10</sup>

**1.5 Composición y características farmacéuticas**

Componentes activos: Cada comprimido contiene 76 ó 152 mg de succinato de desvenlafaxina equivalente a 50 ó 100 de desvenlafaxina, respectivamente.<sup>11</sup>

Excipientes: hipromelosa, celulosa microcristalina, talco, estearato de magnesio<sup>12</sup> y recubrimiento compuesto de carboximetilcelulosa sódica, maltodextrina, dextrosa, dióxido de titanio, ácido esteárico y óxido(s) de hierro **rojo (E 172) y negro (E 172)**.<sup>13</sup>

**1.6 Presentación**

Pristiq® Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada 50 mg x ~~14 ó 28~~ **X** comprimidos.

Pristiq® Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada 100 mg x ~~14 ó 28~~ **X** comprimidos.

**2. INDICACIONES**

**Trastorno depresivo mayor**

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

**3. 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

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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.<sup>14</sup>

### ***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*).<sup>16</sup>

#### ***Empleo en pacientes con disfunción hepática***

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática (véase *Farmacocinética*).<sup>18</sup>

#### **Sin embargo aumento de dosis sobre 100 mg/día no son recomendados**

#### ***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*).<sup>19</sup>

#### ***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*).<sup>20</sup>

## **4. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, clorhidrato de venlafaxina o a cualquiera de los excipientes de la formulación de desvenlafaxina.

La desvenlafaxina es un inhibidor tanto de la recaptación de serotonina como de la norepinefrina.<sup>21</sup> El succinato de desvenlafaxina no debe administrarse en combinación con un inhibidor de la

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

monoaminoxidasa (IMAO) o dentro de los 14 días de la interrupción del tratamiento con un IMAO.<sup>22</sup> De acuerdo con la vida media del succinato de desvenlafaxina,<sup>23</sup> deben transcurrir por lo menos 7 días desde la suspensión del succinato de desvenlafaxina hasta el inicio del tratamiento con un IMAO.<sup>24</sup>

## 5. ADVERTENCIAS

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

El succinato de desvenlafaxina es un IRSN, una clase de medicamento que puede emplearse para tratar la depresión. Deberá mantenerse bajo control adecuado y estrecha observación a todos los pacientes tratados con desvenlafaxina para detectar exacerbación clínica y suicidalidad. Deberá advertirse a los pacientes, sus familiares y cuidadores que estén alertas ante la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales de comportamiento, empeoramiento de la depresión e ideación suicida, especialmente al iniciarse el tratamiento o durante cambios en la dosis o régimen posológico. Deberá considerarse el riesgo de intentos de suicidio, en especial en pacientes deprimidos e iniciarse el tratamiento con la dosis más baja posible, acorde con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos por sí mismos son fuertes factores predisponentes de suicidio. Los análisis combinados de los estudios controlados con placebo de corta duración con antidepresivos (ISRS y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidalidad en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios de corta duración no mostraron un aumento en el riesgo de suicidalidad con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años; se observó una reducción del riesgo de suicidalidad con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años o mayores.<sup>25,26,27,28</sup>

En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses), que involucraron a 4400 pacientes niños con depresión mayor, desorden obsesivo-compulsivo u otras alteraciones psiquiátricas, placebo controlados, quienes fueron tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observó un incremento del doble en riesgo de suicidio del grupo que recibió el antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus 2%)

Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**Manía/hipomanía**

En los estudios clínicos, se registró manía en el 0,1% 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, la desvenlafaxina deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de manía o hipomanía (véase *Reacciones Adversas*).<sup>29,30</sup>

**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 serotoninérgicos (tales como ISRS, IRSN y triptanos) y con otros medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (tales como los IMAO).<sup>31</sup> 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) (véase *Interacciones*).

Si el tratamiento concomitante de desvenlafaxina con un ISRS, otro IRSN o un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (triptano) 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 triptofanos).

**Glaucoma de ángulo estrecho**

Se han registrado casos de midriasis asociados con la desvenlafaxina;<sup>32,33</sup> 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*).

**6. 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.<sup>34</sup> Los productos que contienen succinato de desvenlafaxina no deben utilizarse concomitantemente

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

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.<sup>35,36</sup> 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 que requirieron tratamiento inmediato con desvenlafaxina. 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 una 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*).<sup>37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50</sup>

### ***Lípidos séricos***

Se observaron elevaciones 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*).<sup>51,52,53</sup>

### ***Convulsiones***

Se han registrado casos de convulsiones en los estudios clínicos precomercialización con desvenlafaxina.<sup>54</sup> 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 precomercialización.<sup>55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68</sup> La desvenlafaxina debe recetarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos (véase *Reacciones adversas*).

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

***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.<sup>69</sup>

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.<sup>70,71,72,73</sup> Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, la desvenlafaxina deberá administrarse con precaución en pacientes con predisposición al sangrado.

***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*).<sup>74,75</sup>

**7. 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.<sup>76</sup>

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

## 8. LACTANCIA

La desvenlafaxina (O-desmetilvenlafaxina) se excreta en la leche materna.<sup>77,78</sup> 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 de la droga para la madre. La desvenlafaxina debe administrarse a mujeres en período de lactancia únicamente si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos.

## 9. EMPLEO EN PEDIATRIA

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

## 10. 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*).<sup>79</sup>

### 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.<sup>80</sup> No se observaron diferencias globales en la seguridad<sup>81</sup> o eficacia<sup>82</sup> entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, si bien no es posible excluir una mayor sensibilidad en algunos pacientes de edad avanzada.

## 11 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.<sup>85</sup> La administración concomitante de desvenlafaxina en pacientes que toman inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) está contraindicada (véase *Contraindicaciones*).

### *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.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL



## ***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 triptanos, ISRS, otros IRSN, litio, sibutramina, tramadol, o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]<sup>86</sup>), 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], véase *Contraindicaciones*), o con precursores de la serotonina (tales como suplementos triptófanos). Los síntomas del síndrome serotoninico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, anormalidades neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales (Véase *Advertencias*).<sup>87</sup>

Si el tratamiento concomitante de desvenlafaxina con un ISRS, un IRSN o un agonista del receptor 5-hidroxitriptamina (triptano) estuviera clínicamente justificado, se recomienda una estrecha observación del paciente, especialmente al iniciar el tratamiento y al aumentar la dosis.<sup>88</sup> No se recomienda el empleo concomitante de desvenlafaxina con precursores de la serotonina (tales como suplementos triptófanos) (véase *Advertencias*).

## ***Etanol***

Un estudio clínico ha demostrado que la desvenlafaxina no intensifica la alteración de la capacidad psicomotora inducida por el etanol.<sup>89</sup> 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 venlafaxina por otros fármacos***

### ***• Inhibidores de CYP3A4***

La CYP3A4 interviene mínimamente en la eliminación de desvenlafaxina.<sup>90</sup> 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<sub>max</sub> en alrededor del 8%.<sup>91</sup> 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.<sup>93,94</sup>

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

## ***Potencial de alteración de otros fármacos por la desvenlafaxina***

- ***Drogas metabolizadas por CYP2D6***

Los estudios clínicos han demostrado que la desvenlafaxina es un inhibidor débil de CYP2D6 a una 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 aumentó aproximadamente un 17%. Cuando se administraron 400 mg, el AUC de la desipramina aumentó aproximadamente un 90%.<sup>95,96,97</sup> 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 las isoenzimas de 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%.<sup>98</sup> La administración concomitante de desvenlafaxina 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.<sup>99,100</sup>

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

*In vitro*, la desvenlafaxina no es un sustrato<sup>101</sup> o un inhibidor<sup>102</sup> 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.

## **13. EFECTOS SOBRE LAS ACTIVIDADES QUE REQUIEREN CONCENTRACION Y PRECISION**

### ***Interferencia con la función cognitiva y motora***

Los resultados de un estudio clínico que evaluó los efectos de la desvenlafaxina sobre el desempeño conductual en voluntarios sanos, no revelaron alteraciones clínicamente significativas de la función psicomotora, cognitiva ni de la conducta compleja.<sup>103</sup> 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.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

## 14. 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.<sup>104,105</sup>

## 15. REACCIONES ADVERSAS

### 15.1 Experiencia en estudios clínicos

Se estableció la seguridad antes de la comercialización de desvenlafaxina en un total de 4.724 pacientes, a los que se les administró por lo menos una dosis de desvenlafaxina entre 50 y 400 mg/día en estudios clínicos en Trastorno Depresivo Mayor y Síntomas Vasomotores (3.292 en estudios en TDM y 1.432 en estudios en SVM). Se evaluó la seguridad a largo plazo en 1.576 pacientes (1.070 en TDM y 506 en SVM) expuestos a la desvenlafaxina durante por lo menos 6 meses y en 575 pacientes (274 en TDM y 301 en SVM) expuestos durante 1 año.<sup>106</sup>

### Reacciones adversas combinadas en TDM y SVM

La siguiente lista de reacciones adversas corresponde a la información recibida de los pacientes tratados con desvenlafaxina a través de todo el rango de dosis estudiadas (50 a 400 mg) durante los estudios precomercialización de corta y larga duración. En general, las reacciones adversas fueron más frecuentes en la primera semana de tratamiento.<sup>107,108</sup>

Las reacciones adversas están clasificadas por sistema orgánico y detalladas en orden de frecuencia decreciente según las siguientes definiciones:

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   | ≥10%           |
| Comunes       | ≥1% y <10%     |
| Infrecuentes: | ≥0,1% y <1%    |
| Raras:        | ≥0,01% y <0,1% |
| Muy raras:    | <0,01%         |

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**CLASE DE SISTEMA ORGÁNICO****REACCIÓN ADVERSA*****Trastornos cardíacos***

Comunes: palpitaciones, taquicardia

***Trastornos del oído y laberinto***

Comunes tinnitus

***Trastornos oculares***

Comunes visión borrosa, midriasis

***Trastornos gastrointestinales***

Muy comunes náuseas, xerostomía, constipación

Comunes diarrea, vómitos

***Trastornos generales y en el sitio de administración***

Muy comunes fatiga

Comunes escalofríos, astenia, sentirse nervioso, irritabilidad

Infrecuentes síndrome de supresión del medicamento

***Trastornos del sistema inmunitario***

Infrecuentes hipersensibilidad

***Pruebas complementarias***

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

***Trastornos metabólicos y nutricionales***

Comunes disminución del apetito

***Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo***

Comunes rigidez musculoesquelética

***Trastornos del sistema nervioso***

Muy comunes mareos

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

Infrecuentes síncope

Raras convulsiones, trastornos extrapiramidales

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

## ***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 respiratorios, torácicos y mediastínicos***

|              |           |
|--------------|-----------|
| Comunes      | bostezos  |
| Infrecuentes | epistaxis |

## ***Trastornos de piel y tejido subcutáneo***

|             |                  |
|-------------|------------------|
| Muy comunes | hiperhidrosis    |
| Comunes     | erupción cutánea |

## ***Trastornos vasculares***

|              |                         |
|--------------|-------------------------|
| Comunes      | sofocos                 |
| Infrecuentes | hipotensión ortostática |

## ***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.<sup>109</sup> 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 o reducción abrupta de la dosis 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

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

síntomas de supresión fueron más frecuentes con una mayor duración del tratamiento (véase *Posología – Forma de administración y Precauciones*).<sup>110</sup>

***Reacciones adversas que motivaron la suspensión del tratamiento***

***Trastorno depresivo mayor***

Las reacciones adversas más comunes que produjeron la suspensión 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%).<sup>112</sup>

**16. 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.<sup>114,115</sup>

**Las reacciones adversas observadas fueron: vómitos, agitación, temblores, náuseas, constipación, diarrea, parestesia y taquicardia.**

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.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

## 17. MECANISMO DE ACCION

Los estudios preclínicos han demostrado que la desvenlafaxina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN).<sup>116,117,118</sup> Se cree que la eficacia clínica de la desvenlafaxina se relaciona con la potenciación de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC).<sup>119</sup>

La desvenlafaxina no posee una significativa afinidad *in vitro* por los receptores muscarínico-colinérgicos, H<sub>1</sub>-histaminérgicos o  $\alpha_1$ -adrenérgicos.<sup>120</sup> Se presume que la actividad farmacológica en estos receptores estaría asociada con los distintos efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares observados con otros agentes psicotrópicos.<sup>121</sup> En el mismo ensayo global del perfil de unión, la desvenlafaxina demostró no poseer significativa afinidad por los canales iónicos de calcio, cloruro, potasio y de sodio, ni actividad inhibitoria de la monoaminoxidasa (MAO).<sup>122</sup> La desvenlafaxina no posee actividad significativa en el ensayo *in vitro* del canal de potasio cardíaco (hERG).<sup>123</sup>

En estudios preclínicos en modelos roedores, la desvenlafaxina demostró actividad predictiva de acciones antidepresivas,<sup>124</sup> ansiolíticas<sup>125</sup> y termorreguladoras,<sup>126</sup> y propiedades inhibitorias del dolor.<sup>127</sup>

## 18. FARMACODINAMIA, EFICACIA CLINICA

### Trastorno depresivo mayor

Se estableció la eficacia de la desvenlafaxina como tratamiento para la depresión en cuatro estudios con dosis fijas, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo de 8 semanas de duración en pacientes ambulatorios adultos<sup>128</sup> que cumplieran con los criterios diagnósticos de depresión mayor del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV).<sup>129</sup> 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).<sup>130</sup> En el segundo estudio, los pacientes recibieron 200 mg (n=121) ó 400 mg (n=124)<sup>131</sup> de desvenlafaxina una vez por día, o placebo (n=124). En los otros 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).<sup>132</sup>

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-D<sub>17</sub>) 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.<sup>133</sup> No se observó una clara evidencia de que dosis superiores a 50 mg/día confirieran mayor beneficio.<sup>134</sup>

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

En un estudio de larga duración, los pacientes adultos ambulatorios que cumplían 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  $\leq 11$  en la escala de HAM-D<sub>17</sub> en la evaluación del día 84. La recaída durante la fase doble ciega se definió de la siguiente manera: (1) un puntaje total  $\geq 16$  en HAM-D<sub>17</sub> en cualquier visita del estudio, (2) un puntaje  $\geq 6$  (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.<sup>135</sup>

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.<sup>136</sup>

## 19. 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.<sup>149</sup> La vida media promedio de eliminación,  $t_{1/2}$ , es de alrededor de 11 horas.<sup>150</sup> Con dosificaciones diarias de una sola toma, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan en aproximadamente 4-5 días.<sup>151</sup> En estado de equilibrio, la acumulación de dosis múltiples de desvenlafaxina es lineal y predecible del perfil farmacocinético de dosis únicas.<sup>152</sup>

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.<sup>153</sup>

### *Absorción y distribución*

El succinato de desvenlafaxina se absorbe bien, con una biodisponibilidad absoluta oral del 80%.<sup>154</sup> El tiempo medio hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ( $t_{max}$ ) es de alrededor de 7,5 horas después de la administración oral.<sup>155</sup> El AUC y la  $C_{max}$  de 6,747 ng•h/ml y de 376 ng/ml, respectivamente, son previsibles después de una dosis única de 100 mg.<sup>156</sup>

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

### *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.<sup>157,158</sup>



Esta diferencia no es clínicamente significativa, por lo tanto, la desvenlafaxina puede administrarse independientemente de las comidas.<sup>159</sup>

La unión de la desvenlafaxina a las proteínas plasmáticas es baja (30%) e independiente de la concentración de la droga.<sup>160</sup> El volumen de distribución de la desvenlafaxina en estado de equilibrio después de la administración endovenosa es de 3,4 litros/kg, que indica distribución en los compartimientos no vasculares.<sup>161</sup>

### ***Metabolismo y eliminación***

Aproximadamente el 45% de la desvenlafaxina se excreta inalterada en la orina.<sup>162</sup> La desvenlafaxina es principalmente metabolizada por conjugación (mediada por las isoformas UGT, tales como UGT1A1, UGT1A3, UGT2B4, UGT2B15 y UGT2B17)<sup>163</sup> y en menor grado a través del metabolismo oxidativo.<sup>164</sup> Aproximadamente el 19% de la dosis administrada se excreta como metabolito glucurónico y <5% como metabolito oxidativo (N,O-didesmetilvenlafaxina) en la orina.<sup>165</sup> La CYP3A4 es la isoenzima predominante del citocromo P-450 que media el metabolismo oxidativo (N-desmetilación) de la desvenlafaxina.<sup>166</sup>

### ***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*).<sup>167</sup>

### ***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).<sup>168</sup> La eliminación se correlacionó significativamente con el clearance de creatinina.<sup>169</sup> 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.<sup>170</sup> Este clearance reducido provocó elevaciones en el AUC del 42% en los sujetos con insuficiencia renal leve, del

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

46% con moderada, 108% con severa (CrCl 24 h <30 ml/min) y del 116% en los pacientes con enfermedad renal terminal.<sup>171</sup>

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.<sup>172</sup>

Menos del 5% de la droga se eliminó del organismo durante un procedimiento estándar de hemodiálisis de 4 horas.<sup>173</sup> 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 (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).<sup>174</sup>

El AUC promedio aumentó aproximadamente un 31 a 35% en pacientes con compromiso hepático moderado y severo, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos.<sup>175</sup> Los valores del AUC promedio fueron similares en los sujetos con compromiso hepático leve y los sujetos sanos (<5% de diferencia).<sup>176</sup>

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.<sup>177</sup> Los valores de CL/F fueron similares en los sujetos con compromiso hepático leve y los sujetos sanos (<5% de diferencia).<sup>178</sup>

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*).<sup>179</sup>

### ***Estudio minucioso de QTc***

En un estudio minucioso de QTc con criterios prospectivamente determinados, en mujeres sanas, la desvenlafaxina no causó prolongación de QT.<sup>180</sup> Además, no se observaron efectos sobre el intervalo QRS.<sup>181</sup>

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**Teratogenicidad**

Trastorno depresivo mayor

Cuando se administró desvenlafaxina por vía oral a ratas<sup>208</sup> y conejas<sup>209</sup> preñadas durante el período de organogénesis, no se observó teratogenicidad en ratas con ninguna de las dosis evaluadas,<sup>210</sup> hasta 30 veces la máxima dosis recomendada en seres humanos (MDRH) de 200 mg/día, corregida por mg/kg, y hasta 5 veces la MDRH, corregida por mg/m<sup>2</sup>. En conejas, no se observó teratogenicidad<sup>211</sup> con dosis de hasta 23 veces la MDRH de 200 mg/día, corregida por mg/kg, o de 7 veces la MDRH, corregida por mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, los pesos fetales disminuyeron en las ratas con una dosis sin efecto 30 veces la MDRH, corregida por mg/kg, y 5 veces la MDRH ajustada por mg/m<sup>2</sup>.

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.<sup>212</sup> Se desconoce la causa de estas muertes.<sup>213</sup> La dosis sin efecto de mortalidad en la cría de ratas fue de 30 veces la MDRH de 200 mg/día, corregida por mg/kg y de 5 veces la MDRH corregida por mg/m<sup>2</sup>. 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 MDRH, corregida por mg/kg y 15 veces la MDRH, ajustada por mg/m<sup>2</sup>.

**21. COMPATIBILIDADES, INCOMPATIBILIDADES**

–

**22. MANIPULACIÓN**

No se requieren precauciones especiales.

**23. CONSERVACION Y VIDA UTIL**

24 meses, almacenado a ~~temperatura ambiente controlada entre 20°C y 25°C, con excursiones permitidas entre 15°C y 30°C, no más de 25°C.~~

**24. ELIMINACION**

No se requieren precauciones especiales.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**25. OTRA INFORMACION*****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 en caso que el paciente vea el comprimido de matriz inerte.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. 3.2.S.1.1-Nomenclature. (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
2. 3.2.S.1.2-Structure. (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
3. 3.2.S.1.2-Structure. (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
4. 3.2.S.1.2-Structure. (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
5. 3.2.S.1.3-General Properties. (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
6. Muth EA, Haskins JT, Moyer JA, et al. Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound WY-45030, an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochem Pharmacol.* 1986;35(24):4493-4497.
7. 4.2.1.1-RPT-50669, Synopsis. (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
8. 4.2.1.2-RPT-58730, Section 6.0. (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
9. World Health Organization Drug Information, ATC Code Information, website: <http://www.who.int/druginformation>. Accessed 23-Aug-2007.
10. 3.2.P.2-Pharmaceutical development. (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
11. 3.2.P.1-Description and Composition. (MDD; NDA 21-992; eCTD Sequence 0031, 27-June-2007).
12. 3.2.P.1-Description and Composition. (MDD; NDA 21-992; eCTD sequence 0013, 03-Jul-2006 and eCTD sequence 0031, 27-June-2007).
13. 3.2.P.1-Description and Composition. (MDD; NDA 21-992; 03-Jul-2006 and 27-June-2007).
14. 2.7.3-Section 4.0 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
15. 2.5-Section 6.3 (VMS; EU MAA, DS-22663; 07-Sep-2007).
16. 2.5-Section 6.4 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
17. 2.5-Section 6.3 (VMS EU MAA, DS-22663; 07-Sep-2007).
18. 2.5-Section 6.4 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
19. 5.3.3.3-CSR-50504, Section 10.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
20. US FDA Class Labeling. Regulatory Correspondence. FDA letter dated October 28, 2004. Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/SSRIlabelChange.htm>. Accessed 22-Aug-2007.
21. 4.2.1.1-Section-RPT-43824 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
22. Tiller JWG. Clinical overview on moclobemide. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat.* 1993;17:703-712.
23. 2.7.2-Table 3.0-1 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
24. 2.7.2-Table 3.0-1 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

25. US FDA Class Labeling. Regulatory Correspondence. FDA letter dated 01-Aug-2007, Revised Labeling for Antidepressants Regarding Suicidality.
26. Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, et al. Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: Implications for the antidepressant-suicide controversy. *Journal of Affective Disorders*. 2005;85:245-258.
27. Hansen L. A critical review of akathisia, and its possible association with suicidal behaviour. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2001;16:495-505.
28. Culpepper L, Davidson JRT, Dietrich AJ, et al. Suicidality as a Possible Side Effect of Antidepressant Treatment. *Physicians Postgraduate Press, Inc*. 2004;79-88.
29. 2.7.4-Section 2.1.5.2.2.1 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
30. Yager J, Gitlin M. Clinical manifestations of psychiatric disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Vol 1.8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005:964-1002.
31. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1112-1120.
32. 2.7.4-Section 2.1.5.2.4.1 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
33. 2.7.4-Section 2.1.5.2.5.1 (VMS; NDA 21-966; 23-Jun-2006).
34. 4.2.1.1-GTR-14602, Discussion (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
35. 2.7.4-Section 4.1.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
36. 2.7.4-Section 4.1.3 (VMS; MAA DS-22663; 07-Sep-2007).
37. 5.3.5.1: Study 223, CSR-49148-Section 6.3.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
38. 5.3.5.1: Study 304, CSR-54022-Section 6.3.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
39. 5.3.5.1: Study 306, CSR-57298-Section 6.3.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
40. 5.3.5.1: Study 308, CSR-57406-Section 6.3.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
41. 5.3.5.1: Study 309, CSR-57536-Section 6.3.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
42. 5.3.5.1: Study 317, CSR-58757-Section 6.3.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
43. 5.3.5.1: Study 320, CSR-58759-Section 6.3.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
44. 5.3.5.1: Study 315, CSR-60178-Section 6.3.2 (VMS; NDA 21-966; 23-Jun-2006).
45. 5.3.5.1: Study 319, CSR-60332-Section 6.3.2 (VMS; NDA 21-966; 23-Jun-2006).
46. 5.3.5.1: Study 321, CSR-63098-Section 6.3.2 (VMS; NDA 21-966; 23-Jun-2006).
47. 5.3.5.1: Study 337, CSR-67349. Section 6.3.2 (VMS; NDA 21-966; 15-Apr-2007).
48. 5.3.5.1: Study 332, CSR-66639 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
49. 5.3.5.1: Study 333, CSR-66640 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
50. 5.3.5.1: Study 302, CSR-58763 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
51. 2.7.4-Section 3.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
52. 2.7.4-Section 3.2.1 (VMS; EU MAA DS-22663; 07-Sep-2007).
53. 2.7.4-Section 3.2.1 (VMS; EU MAA, DS-22663; 7-Sep-2007).
54. 2.7.4-Section 2.1.1.3 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
55. 5.3.5.1: Study 223, CSR-49148-Section 6.3.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
56. 5.3.5.1: Study 304, CSR-54022-Section 6.3.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

57. 5.3.5.1: Study 306, CSR-57298-Section 6.3.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
58. 5.3.5.1: Study 308, CSR-57406-Section 6.3.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
59. 5.3.5.1: Study 309, CSR-57536-Section 6.3.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
60. 5.3.5.1: Study 317, CSR-58757-Section 6.3.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
61. 5.3.5.1; Study 320, CSR-58759-Section 6.3.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
62. 5.3.5.1: Study 315, CSR-60178-Section 6.3.2 (VMS; NDA 21-966; 23-Jun-2006).
63. 5.3.5.1: Study 319, CSR-63098-Section 6.3.2 (VMS; NDA 21-966; 23-Jun-2006).
64. 5.3.5.1: Study 321, CSR-60332-Section 6.3.2 (VMS; NDA 21-966; 23-Jun-2006).
65. 5.3.5.1: Study 337, CSR-67349-Section 6.3.2 (VMS; NDA 21-966; 15-Apr-2007).
66. 5.3.5.1: Study 332, CSR-66639 (MDD; NDA21-992; 30-Aug-2007).
67. 5.3.5.1: Study 333, CSR-66640 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
68. 5.3.5.1: Study 302, CSR-58763 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
69. Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes, clinical relevance, prevention and management. *Drug Safety*. 2001;24(3):183-197.
70. Pai VB, Kelly MW. Bruising associated with the use of fluoxetine. *Ann Pharmacother*. 1996;30:786-788.
71. Cooper TA, Valcour VG, Gibbons RB, et al. Spontaneous ecchymoses due to paroxetine administration. *Am J Med*. 1998;104:197-198.
72. Kohn S, Labbate LA. Venlafaxine and ecchymosis. *Can J Psychiatry*. 1997;42:91.
73. DeClerck FF, Herman AG. 5-hydroxytryptamine and platelet aggregation. *Fed Proc*. 1983;149:228-232.
74. Kirby D, Ames D. Hyponatremia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients. *Intern J of Geriatric Psychiatry*. 2001;16:484-493.
75. Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatremia in elderly psychiatric patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *Intern J of Geriatric Psychiatry*. 2002;17:231-237.
76. Haddad PM, Antidepressant discontinuation syndromes, clinical relevance, prevention and management. *Drug Safety*. 2001;24(3):183-197.
77. Illett KF, Hackett LP, Dusci LJ, et al. Distribution and excretion of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in human milk. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45:459-462.
78. 4.2.2.3-Section RPT-56443 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
79. 5.3.3.3-CSR-50504, Section 10.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
80. 2.7.4-Section 1.2.4.2 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
81. 2.7.4-Section 5.1.1 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
82. 2.7.3-Section 3.2.1.1 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
83. 2.7.4-Table 5.1.1-3 (VMS; EU MAA DS-22663; 07-Sep-2007).
84. 2.7.3-Section 3.2.1 (VMS; EU MAA DS-22663; 07-Sep-2007).
85. Tiller JWG. Clinical overview on moclobemide. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*. 1993; 17:703-712.
86. Mannel M. Drug interactions with St John's Wort; mechanisms and clinical implications. *Drug Safety*. 2004;27(11):773-797.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

87. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1112-1120.
88. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1112-1120.
89. 5.3.3.4-CSR-58917, Section 10.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
90. 2.7.2-Section 4.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
91. Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, et al. The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction trials: a pharmaceutical research and manufacturers of America (PhRMA) perspective. *Drug Metab Dispos.* 2003;31(7):815-832.
92. 4.2.2.4-RPT-45184, Section 5 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
93. 4.2.2.4-CSR-45184, Table 4 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
94. 4.2.2.4-CSR-45184, Table 5 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
95. 5.3.3.4-CSR-65368, Section 8.1.2 Table 8.2.
96. 5.3.3.4-CSR-58919, Section 8.1.1 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
97. 2.7.2-Section 4 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
98. 5.3.3.4-CSR-58756, Section 8.1.1 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
99. 4.2.2.4-RPT-45185, Section 5 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
100. 4.2.2.4-RPT-57961, Section 4.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
101. 4.2.2.2-RPT-61429, Section 4.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
102. 4.2.2.4-RPT-59746, Synopsis (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
103. 5.3.3.4-CSR-58917, Section 10.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
104. 2.7.4-Section 5.6 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
105. 2.7.4, Section 5.6 (VMS; EU MAA DS-22663 07-Sep-2007).
106. 2.7.4-Section 2.1.1.6.2 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
107. 2.7.4-Section 2.1.1.6 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
108. 2.7.4-Section 2.1.1.3 (VMS; EU MAA, DS-22663; 07-Sep-2007).
109. 2.7.4-Section 2.1.5.2.1.1 (VMS; NDA 21-966; 23-Jun-2006).
110. 2.7.4-Section 5.7.2 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
111. 2.7.5-Section 5.8 (VMS EU MAA; DS-22663; 07-Sep-2007).
112. 2.7.4-Sections 2.1.4.1.1 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
113. 2.7.4-Section 2.1.4.1 (VMS; EU MAA; DS-22663; 07-Sep-2007).
114. 2.7.4-Section 2.1.5.2.3.1 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
115. 2.7.4-Section 2.1.5.2.3.1 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
116. Muth EA, Haskins JT, Moyer JA, et al. Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound WY-45030, an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochem Pharmacol.* 1986;35(24):4493-4497.
117. 4.2.1.1-RPT-50669, Synopsis (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
118. 4.2.1.2-RPT-58730, Section 6.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
119. 2.6.2-Section 1.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
120. 4.2.1.2-RPT-43823, Section 3 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

121. Richelson, E. Pharmacology of antidepressants. *Psychopathology*. 1987;20 (Suppl. 1):1-12.
122. 4.2.1.2-RPT-43823, Synopsis (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
123. 4.2.1.3-RPT-54402, Section 12.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
124. 4.2.1.2-RPT-43822, Section 4 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
125. 4.2.1.2-RPT-43898, Section 4 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
126. 4.2.1.1- RPT-50668, Section 4 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
127. 4.2.1.2-RPT-56452, Section 5.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
128. 2.7.3-Section 1.0 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
129. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, American Psychiatric Publishing, Inc., Washington D.C., 2000.
130. 2.7.3-Section 1.4.1.1 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
131. 2.7.3-Section 1.4.1.1 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
132. 2.7.3-Section 1.4.1.1 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
133. 2.7.3-Section 1.4.1.1, 1.4.2.1 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
134. 2.7.3-Section 4.0 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
135. 2.7.3-Section 2.3.1.1 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
136. 2.7.3-Section 3.2.1 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
137. 2.7.3-Section 3.3 (VMS; NDA 21-966; 23-Jun-2006).
138. 5.3.5.1-CSR-60178-Section 6.3.2 (VMS; NDA 21-966; 20-Jun-2007).
139. 5.3.5.1-CSR-60332-Section 6.3.2 (VMS; NDA 21-966; 20-Jun-2007).
140. 5.3.5.1-CSR-63098-Section 6.3.2 (VMS; NDA 21-966; 20-Jun-2007).
141. 5.3.5.1-CSR-60178-Section 10.1 (VMS; NDA 21-966; 23-Jun-2006).
142. 5.3.5.1-CSR-60332-Section 10.1 (VMS; NDA 21-966; 23-Jun-2006).
143. 5.3.5.1-CSR-67349Section 10.1 (VMS; NDA 21-966;15-Apr-2007).
144. 2.7.3-Section 3.3 (VMS; EU MAA DS-22663; 07-Sep-2007).
145. 2.7.3-Section 3.3 (VMS; EU MAA DS-22663; 07-Sep-2007).
146. 2.7.3-Section 2.2.1.1 (VMS; NDA 21-966; 23-Jun-2006).
147. 5.3.5.1-CSR-67349 (VMS; NDA 21-966; 15-Apr-2007).
148. 2.7.3-Section 3.3 (VMS; EU MAA DS-22663; 07-Sep-2007).
149. 2.7.2-Section 4.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
150. 2.7.2-Table 3.0-1 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
151. 5.3.3.1-CSR-46584, Section 10.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
152. 2.7.2-Section 4.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
153. 2.7.2-Section 2.2.1 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
154. 5.3.1.1-CSR-54267, Table 8.1-1 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
155. 2.7.2-Table 3.0-2 (VMS; NDA 21-966; 13-Oct-2006).
156. 2.7.2-Table 3.0-2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**



- 157. 5.3.1.1-CSR-57979, Synopsis (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 158. 5.3.1.1-CSR-57979, Table 8.1-4 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 159. 5.3.1.1-CSR-57979, Table 8.1-4 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 160. 4.2.2.3-GTR-17425, Discussion (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 161. 5.3.1.1-CSR 54267, Supportive Table 8-2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 162. 5.3.1.1-CSR-54267, Table 8.1-3 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 163. 4.2.2.4-RPT-58923, Section 4.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 164. 5.3.1.1-CSR-54267, Table 8.1-4 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 165. 5.3.1.1-CSR-54267, Table 8.1-3 and Table 8.1-4 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 166. 4.2.2.4-RPT-45184, Synopsis (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 167. 5.3.3.3-CSR-50504, Section 10.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 168. 5.3.3.3-CSR-58918, Table 8.1.3-3 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 169. 5.3.3.3-CSR-58918, Section 8.1.1 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 170. 5.3.3.3-CSR-58918, Section 8.1.1 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 171. 5.3.3.3-CSR-58918, Section 8.1.1 (MDD; NDA 21-992; 30-Aug-2007).
- 172. 5.3.3.3-CSR-58918, Table 8.1.3-3 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 173. 5.3.3.3-CSR-58918, Section 8.1.3 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 174. 5.3.3.3-CSR-58916, Table 7.2-1 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 175. 5.3.3.3-CSR-58916, Section 8.1.1.1 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 176. 5.3.3.3-CSR-58916, Section 8.1.1.1 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 177. 5.3.3.3-CSR-58916, Section 8.1.1.1 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 178. 5.3.3.3-CSR-58916, Section 8.1.1.1 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 179. 5.3.3.3-CSR-58916, Table 8.1-3 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 180. 5.3.4.1-CSR-58754, Section 8.1 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 181. 5.3.4.1-CSR-58754, Section 8.1.2.8 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 182. 4.2.3.4.1-RPT-57595, Section 5.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 183. 4.2.3.4.1-RPT-57596, Section 5.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 184. 4.2.3.4.1-RPT-57595, Section 5.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 185. 4.2.3.4.1-RPT-57596, Section 5.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 186. 4.2.3.4.1-RPT-57595, Section 5.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 187. 4.2.3.4.1-RPT-57596, Section 5.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 188. 4.2.3.3.1-GTR-14871, Synopsis (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 189. 4.2.3.3.1-GTR-23717, Section I: Summary (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 190. 4.2.3.3.1-GTR-15984, Summary (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 191. 4.2.3.3.2-GTR-23718, Synopsis (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
- 192. 4.2.3.3.2-GTR-17770, Section 4.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

193. 4.2.3.3.2-GTR-17770, Section 5.0 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
194. 4.2.3.3.1-GTR-17647, Summary (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
195. 4.2.3.3.1-GTR-16898, General Information: 5.0 Conclusion (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
196. 4.2.3.3.1-GTR-25405, V. Conclusion (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
197. 4.2.3.3.1-GTR-28485, Synopsis (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
198. 4.2.3.3.1-GTR-28509, Synopsis (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
199. 4.2.3.5.1-RPT-46325, Synopsis (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
200. 2.4-Section-7.2 Conclusions (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
201. 2.4-Section-7.2 Conclusions (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
202. 4.2.3.5.1-RPT-46325, Synopsis (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
203. 4.2.3.5.2-RPT-46439, Synopsis (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
204. 4.2.3.5.1-RPT-46325, Synopsis; 2.6.6-Section 6.1.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
205. 4.2.3.5.2-RPT-46439, Synopsis; 2.6.6-Section 6.2.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
206. 4.2.3.5.3-RPT-56483, Synopsis (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
207. 2.6.6-Section 6.1.4 and 4.2.3.5.3: RPT-56483 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
208. 4.2.3.5.1-RPT-46325, Synopsis (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
209. 4.2.3.5.2-RPT-46439, Synopsis (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
210. 4.2.3.5.1-RPT-46325, Synopsis; 2.6.6-Section 6.1.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
211. 4.2.3.5.2-RPT-46439, Synopsis; 2.6.6-Section 6.2.2 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
212. 4.2.3.5.3-RPT-56483, Synopsis (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).
213. 2.6.6-Section 6.1.4 and 4.2.3.5.3 RPT-56483 (MDD; NDA 21-992; 22-Dec-2005).

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL