

TEXTO DE BULA DE PRISTIQ

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Pristiq
succinato de desvenlafaxina monoidratado

COMPRIMIDOS REVESTIDOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

USO ORAL

APRESENTAÇÕES

Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado) 50 mg: Cartucho com 14 e 28 comprimidos revestidos de liberação controlada (comprimidos rosa claro). Cada comprimido contém 75,87 mg de succinato de desvenlafaxina monoidratado equivalente a 50 mg de desvenlafaxina.

Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado) 100 mg: Cartucho com 14 comprimidos revestidos de liberação controlada (comprimidos laranja avermelhados). Cada comprimido contém 151,77 mg de succinato de desvenlafaxina monoidratado equivalente a 100 mg de desvenlafaxina.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Princípio Ativo: succinato de desvenlafaxina monoidratado.

Excipientes: hipromelose; celulose microcristalina; talco; estearato de magnésio; opaglós contendo carboximetilcelulose sódica, maltodextrina, dextrose monoidratada, dióxido de titânio, ácido esteárico purificado, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto (apenas para comprimidos de 100 mg).

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O succinato de desvenlafaxina monoidratado é um inibidor da recaptção de serotonina (5-HT) e norepinefrina (NE), que não apresenta nenhuma atividade inibitória da monoaminoxidase (MAO), nenhuma afinidade por receptores muscarínicos colinérgicos, H1-histaminérgicos ou alfa₁-adrenérgicos.

A eficácia de **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** no tratamento de depressão maior está relacionada à potencialização dos neurotransmissores da serotonina e da norepinefrina no sistema nervoso central.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado) é indicado para tratamento do transtorno depressivo maior (TDM).

Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado) não é indicado para uso em nenhuma população pediátrica.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contra-indicações

Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado) está contra-indicado em caso de hipersensibilidade ao succinato de desvenlafaxina monoidratado, ao cloridrato de venlafaxina, a qualquer excipiente da formulação e ao uso concomitante de inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).

Advertências

Piora Clínica de Sintomas Depressivos, Alterações Incomuns de Comportamento e Ideação Suicida

Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado) é um IRSN (Inibidor da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina), uma classe de medicamentos que pode ser usada para tratar a depressão. Todos os pacientes tratados com a desvenlafaxina devem ser monitorados adequadamente e observados atentamente para piora clínica e suicidalidade. Os pacientes, seus familiares e seus cuidadores devem ser estimulados a ficarem alerta ao aparecimento de ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia (agitação psicomotora), hipomania, mania, outras alterações incomuns de comportamento, piora da depressão e ideação suicida, especialmente ao iniciar a terapia ou durante qualquer alteração da dose ou do esquema posológico. O risco de tentativa de suicídio deve ser considerado, especialmente em pacientes deprimidos e a menor quantidade do medicamento, compatível com o bom tratamento do paciente, deve ser fornecida para reduzir o risco de superdose.

Mania/Hipomania

Como ocorre com todos os antidepressivos, a desvenlafaxina deve ser usada com cautela em pacientes com história pregressa ou história familiar de mania ou hipomania.

Síndrome da Serotonina

O desenvolvimento de uma síndrome da serotonina potencialmente fatal pode ocorrer com o tratamento com a desvenlafaxina, particularmente com o uso concomitante de outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo ISRSs, IRSNs e triptanos) e com medicamentos que prejudicam o metabolismo da serotonina (incluindo os IMAOs).

Se o tratamento concomitante com a desvenlafaxina e um ISRS (Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina), outro IRSN ou um agonista do receptor da 5-hidroxitriptamina (triptano) for clinicamente justificado, recomenda-se a observação rigorosa do paciente, particularmente durante o início do tratamento e os aumentos da dose.

O uso concomitante da desvenlafaxina com precursores da serotonina (como suplementos de triptofano) não é recomendado.

Glaucoma de Ângulo Fechado

Midríase foi relatada em associação à desvenlafaxina; portanto, pacientes com pressão intra-ocular aumentada ou aqueles em risco de glaucoma de ângulo fechado devem ser monitorados.

Administração Concomitante de Medicamentos Contendo venlafaxina e/ou desvenlafaxina

Produtos contendo succinato de desvenlafaxina monoidratado não devem ser usados concomitantemente com produtos contendo cloridrato de venlafaxina ou outros produtos contendo succinato de desvenlafaxina monoidratado.

Efeitos sobre a Pressão Arterial

Aumentos na pressão arterial foram observados em alguns pacientes, particularmente com doses maiores. Hipertensão preexistente deve ser controlada antes do tratamento com desvenlafaxina. Pacientes que recebem desvenlafaxina devem ter monitoração regular da pressão arterial. Deve-se ter cautela com pacientes com condições clínicas que possam ser afetadas por aumentos da pressão arterial.

Cardiovascular/Vascular Cerebral

Deve-se ter cautela na administração da desvenlafaxina a pacientes com distúrbios cardiovasculares ou vasculares cerebrais. A desvenlafaxina não foi avaliada sistematicamente em pacientes com história recente de infarto do miocárdio, doença cardíaca instável, hipertensão não-controlada ou doença vascular cerebral.

Angina Instável

A desvenlafaxina não foi sistematicamente avaliada em pacientes com angina instável, portanto seu uso não é recomendado nessa população.

Lipídios Séricos

Aumentos, relacionados à dose de desvenlafaxina, do colesterol total sérico, do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e dos triglicerídeos foram observados em estudos clínicos. O controle periódico dos lipídios séricos deve ser realizado durante o tratamento com a desvenlafaxina, ficando a critério médico a frequência desse controle.

Convulsões

Casos de convulsão foram relatados em estudos clínicos com a desvenlafaxina. A desvenlafaxina não foi avaliada sistematicamente em pacientes com transtorno convulsivo. **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** deve ser prescrito com cautela nesses pacientes.

Descontinuação do Tratamento com **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)**

Durante a comercialização dos IRSNs (Inibidores da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina) e ISRSs (Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina), houve relatos espontâneos de eventos adversos que ocorreram na descontinuação desses

medicamentos, especialmente quando repentina, incluindo os seguintes: humor disfórico, irritabilidade, agitação, tontura, distúrbios sensoriais (por exemplo, parestesias como sensações de choque elétrico), ansiedade, confusão, dores de cabeça, letargia, labilidade emocional, insônia, hipomania, tinido e convulsões. Embora esses eventos sejam, geralmente, auto-limitados, houve relatos de sintomas sérios de descontinuação.

Os pacientes devem ser monitorados para sintomas na descontinuação do tratamento com **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)**. Uma redução gradativa da dose em vez da interrupção repentina é recomendada sempre que possível. Se ocorrerem sintomas intoleráveis após uma diminuição da dose ou na descontinuação do tratamento, o reinício da dose anteriormente prescrita deve ser considerado.

Sangramento Anormal

Os medicamentos que inibem a captação de serotonina nas plaquetas podem resultar em anormalidades de agregação plaquetária. Como ocorre com outros agentes que inibem a recaptção da serotonina, a desvenlafaxina deve ser usada com cautela em pacientes predispostos a sangramento.

Hiponatremia

Casos de hiponatremia e/ou da Síndrome da Secreção Inadequada do Hormônio Antidiurético (SIADH) foram descritos com IRSNs e ISRSs, geralmente em pacientes hipovolêmicos ou desidratados, incluindo pacientes idosos e pacientes que tomam diuréticos.

Gravidez: A segurança da desvenlafaxina na gravidez em humanos não foi estabelecida. A desvenlafaxina só deve ser administrada a mulheres grávidas se os benefícios esperados superarem os possíveis riscos. Se a desvenlafaxina for usada até ou logo antes do nascimento, os efeitos da descontinuação no recém-nascido devem ser considerados.

Complicações, incluindo a necessidade de suporte respiratório, alimentação por sonda ou hospitalização prolongada, foram relatadas em recém-nascidos expostos a IRSNs ou ISRSs no final do terceiro trimestre. Essas complicações podem surgir imediatamente após o parto.

Lactação: A desvenlafaxina (O-desmetilvenlafaxina) é excretada no leite humano. Devido ao potencial para reações adversas sérias em lactentes devido à exposição à desvenlafaxina, deve-se decidir pela descontinuação ou não da amamentação ou pela descontinuação do medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe. Administrar a desvenlafaxina a lactantes apenas se os benefícios esperados superarem os riscos possíveis.

Faixa etária:

Uso geriátrico: Nenhum ajuste de dose é necessário exclusivamente com base na idade; entretanto, uma possível diminuição na depuração renal da desvenlafaxina deve ser considerada ao determinar a dose a ser utilizada. Nos estudos clínicos de depressão pré-comercialização com a desvenlafaxina, nenhuma diferença global na segurança ou na eficácia foi observada entre os pacientes idosos e pacientes mais jovens, mas uma maior sensibilidade de alguns pacientes mais idosos não pode ser excluída.

Uso pediátrico: A segurança e a eficácia do uso de **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Atenção: Este medicamento contém corantes que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Os comprimidos de **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** 50 mg são rosa claros, em formato de pirâmide quadrangular com a inscrição “W” sobre “50” no lado plano.

Os comprimidos de **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** 100 mg são laranja avermelhados, em formato de pirâmide quadrangular com a inscrição “W” sobre “100” no lado plano.

Transtorno Depressivo Maior (TDM)

A dose recomendada de **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** é de 50 mg uma vez por dia, com ou sem alimentos. Se o aumento de dose for indicado para alguns pacientes, deve ocorrer gradativamente e em intervalos de no mínimo 7 dias. A dose máxima não deve exceder 200 mg/dia.

Posologia em situações especiais:

- Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

Transtorno Depressivo Maior (TDM): A dose inicial recomendada em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal em estágio terminal (DRET) é de 50 mg em dias alternados. Nesses casos, a individualização da dose pode ser desejável.

- Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário para os pacientes com insuficiência hepática. Contudo, o escalonamento de doses acima de 100 mg/dia não é recomendado.

- Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia em pacientes com menos de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas.

- Uso em Pacientes Idosos

Não é necessário ajuste de dose exclusivamente com base na idade; entretanto, a possível depuração renal reduzida da desvenlafaxina deve ser considerada ao determinar a dose a ser utilizada.

- Descontinuação da desvenlafaxina

Foram relatados sintomas associados à descontinuação de desvenlafaxina, outros IRSNs e ISRSs. Os pacientes devem ser monitorados para esses sintomas quando descontinuarem o tratamento. Uma redução gradativa da dose em vez da interrupção repentina é recomendada sempre que possível.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Muito comuns: náusea, boca seca, constipação, fadiga, tontura, insônia, suor excessivo.

Comuns: palpitações, taquicardia, tinido, visão anormal, dilatação da pupila, diarreia, vômitos, calafrios, astenia (fraqueza), sensação de nervoso, irritabilidade, peso aumentado, pressão arterial aumentada, peso diminuído, colesterol sanguíneo aumentado, apetite diminuído, rigidez musculoesquelética, sonolência, tremor, parestesia, distúrbio do sentido gustativo, transtorno de atenção, ansiedade, sonhos anormais, nervosismo, diminuição da libido, anorgasmia, orgasmo anormal, hesitação urinária, disfunção erétil, ejaculação tardia, bocejos, erupção cutânea, flogachos.

Incomuns: síndrome de abstinência do medicamento, hipersensibilidade, triglicerídeos sanguíneos aumentados, prova de função hepática anormal, prolactina sanguínea aumentada, síncope, despersonalização, hipomania, epistaxe, hipotensão ortostática.

Raros: convulsão, transtorno extrapiramidal, proteinúria.

ATENÇÃO: Este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, podem ocorrer efeitos indesejáveis não conhecidos. Se isto ocorrer, o médico responsável deve ser comunicado.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Se uma grande quantidade de succinato de desvenlafaxina monodratado for ingerida de uma só vez, o médico deve ser contactado imediatamente.

O tratamento deve consistir das medidas gerais utilizadas no tratamento de superdosagem com qualquer ISRS/IRNS. Garantir permeabilidade das vias aéreas com oxigenação e ventilação adequadas. Medidas de suporte geral e sintomáticas também são recomendadas. Lavagem gástrica com uma sonda orogástrica de grosso calibre com proteção adequada das vias aéreas, se necessária, pode ser indicada se realizada

logo após a ingestão ou em pacientes sintomáticos. Carvão ativado deve ser administrado.

Não se conhece nenhum antídoto específico para a desvenlafaxina. A indução de vômitos não é recomendada. Devido ao volume moderado de distribuição desse medicamento, é improvável que a diurese forçada, a diálise, a hemoperfusão e a exsanguíneo transfusão sejam benéficas.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conserve este medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C), antes e após a abertura da embalagem.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Estudos pré-clínicos demonstraram que a desvenlafaxina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina e da norepinefrina (IRSNS).

A eficácia clínica da desvenlafaxina está relacionada à potencialização desses neurotransmissores no Sistema Nervoso Central. A desvenlafaxina não possui afinidade significativa por vários receptores, incluindo receptores muscarínico-colinérgicos, histaminérgicos H₁ ou α_1 -adrenérgicos *in vitro*. Foi sugerido que a atividade farmacológica nesses receptores está associada a vários efeitos anticolinérgicos, sedativos e cardiovasculares observados com outros medicamentos psicotrópicos. No mesmo ensaio abrangente de perfil de ligação, a desvenlafaxina também não apresentou afinidade significativa por vários canais iônicos, incluindo canais de íon cálcio, cloreto, potássio e sódio. Também não apresentou atividade inibitória na monoaminoxidase (MAO). A desvenlafaxina não apresentou atividade significativa no estudo do canal de potássio cardíaco (hERG) *in vitro*.

Em modelos pré-clínicos com roedores, a desvenlafaxina demonstrou atividade preditiva de ações antidepressivas, ansiolíticas, termoreguladoras e propriedades inibitórias da dor.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética de dose única da desvenlafaxina é linear e proporcional à dose em um intervalo de dose de 100 a 600 mg/dia. A meia-vida terminal média, $t_{1/2}$, é de aproximadamente 11 horas. Com a administração uma vez por dia, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são atingidas em aproximadamente 4 - 5 dias. No estado de equilíbrio, o acúmulo de doses múltiplas da desvenlafaxina é linear e previsível a partir do perfil farmacocinético de dose única.

A farmacocinética da desvenlafaxina foi completamente avaliada em mulheres e homens. Houve diferenças mínimas com base no sexo; os dados de todos os indivíduos são apresentados a seguir.

Absorção e Distribuição

O succinato de desvenlafaxina monoidratado é bem-absorvido, com uma biodisponibilidade oral absoluta de 80%. O tempo médio para a concentração plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) é de cerca de 7,5 horas após a administração oral. A AUC e a $C_{m\acute{a}x}$ de 6.747 ng.h/mL e 376 ng/mL, respectivamente, são obtidas após uma dose única de 100 mg.

Efeitos dos Alimentos

Um estudo do efeito da presença de alimentos envolvendo a administração da desvenlafaxina a indivíduos saudáveis em jejum e na presença de alimentos (refeição com alto teor de gordura) indicou que a $C_{m\acute{a}x}$ aumentou cerca de 16% na presença de alimentos, enquanto as AUCs foram semelhantes. Essa diferença não é clinicamente significativa; portanto, a desvenlafaxina pode ser tomada independentemente das refeições.

A ligação a proteínas plasmáticas da desvenlafaxina é baixa (30%) e independente da concentração do medicamento. O volume de distribuição da desvenlafaxina em estado de equilíbrio após a administração intravenosa é de 3,4 L/kg, indicando a distribuição em compartimentos não-vasculares.

Metabolismo e Eliminação

Aproximadamente 45% da desvenlafaxina é excretada inalterada na urina. A desvenlafaxina é metabolizada principalmente por conjugação (mediada por isoformas da UGT, incluindo UGT1A1, UGT1A3, UGT2B4, UGT2B15 e UGT2B17) e, em menor grau, através do metabolismo oxidativo. Aproximadamente 19% da dose administrada é excretada como o metabólito glicuronídeo e < 5% como o metabólito oxidativo (N, O-didesmetilvenlafaxina) na urina. A CYP3A4 é a isoenzima do citocromo P450 predominante que age como mediador do metabolismo oxidativo (N-desmetilação) da desvenlafaxina.

Populações Especiais

Idosos

Em um estudo conduzido com indivíduos saudáveis que receberam doses de até 300 mg, houve uma redução dependente da idade da depuração (clearance) da desvenlafaxina, resultando em um aumento de 32% da $C_{m\acute{a}x}$ e um aumento de 55% dos valores sob a curva (AUC) dos indivíduos com mais de 75 anos em comparação aos indivíduos entre 18 - 45 anos. Não foram observadas diferenças em relação à segurança ou eficácia entre pacientes mais idosos (≥ 65 anos de idade) e pacientes mais jovens, mas não se pode desconsiderar a maior sensibilidade de alguns pacientes mais idosos. Não houve necessidade de ajuste de dose exclusivamente com base na idade; entretanto, uma possível redução da depuração (clearance) renal da desvenlafaxina deve ser considerada ao determinar a dose (ver **Posologia e Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco**) a ser utilizada.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia nos pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Pacientes com Insuficiência Renal

A farmacocinética do succinato de desvenlafaxina monoidratado 100 mg foi estudada em indivíduos com insuficiência renal leve (n = 9), moderada (n = 8) e grave (n = 7) e doença renal em estágio terminal (DRET) com necessidade de diálise (n = 9) e em indivíduos controle saudáveis pareados por idade (n = 8). A eliminação foi significativamente correlacionada com a depuração de creatinina. A depuração corpórea total foi reduzida em 29% na insuficiência renal leve, 39% na moderada, 51% na grave e 58% na DRET em comparação a indivíduos saudáveis. Essa depuração reduzida resultou em aumentos das AUCs de 42% nos indivíduos com insuficiência renal leve, 46% moderada e 108% grave (CrCl de 24 h, 30 mL/min) e 116% nos indivíduos com DRET.

A meia-vida terminal média ($t_{1/2}$) foi prolongada de 11,1 horas nos indivíduos saudáveis para 13,5; 15,5; 17,6 e 22,8 horas em indivíduos com insuficiência renal leve, moderada, grave e com DRET, respectivamente.

Menos de 5% do medicamento no organismo foi depurado durante um procedimento de hemodiálise padrão de 4 horas. Portanto, doses complementares não devem ser administradas a pacientes após a diálise. O ajuste de dose é recomendado em pacientes com insuficiência da função renal significativa (ver **Posologia**).

Pacientes com Insuficiência Hepática

A farmacocinética do succinato de desvenlafaxina monoidratado 100 mg foi estudada em indivíduos com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A, n = 8), moderada (Child-Pugh B, n = 8), grave (Child-Pugh C, n = 8) e em indivíduos saudáveis (n = 12).

A AUC média foi aumentada em aproximadamente 31% e 35% nos pacientes com insuficiência hepática moderada e grave, respectivamente, em comparação aos indivíduos saudáveis. Os valores médios de AUC foram equivalentes em indivíduos com insuficiência hepática leve e em indivíduos saudáveis (diferença < 5%).

A depuração sistêmica (CL/F) foi diminuída em aproximadamente 20% e 36% em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave, respectivamente, em comparação a indivíduos saudáveis. Os valores de CL/F foram equivalente em indivíduos com insuficiência hepática leve e em indivíduos saudáveis (diferença < 5%).

A $t_{1/2}$ média mudou de aproximadamente 10 horas em indivíduos saudáveis e em indivíduos com insuficiência hepática leve para 13 e 14 horas em insuficiência hepática moderada e grave, respectivamente (ver **Posologia**).

Estudo Minucioso do Intervalo QTc

Em um estudo minucioso do intervalo QTc com critérios determinados de maneira prospectiva, em mulheres saudáveis, a desvenlafaxina não causou prolongamento do intervalo QT. Além disso, nenhum efeito sobre o intervalo QRS foi observado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Transtorno Depressivo Maior (TDM)

A eficácia de **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** como tratamento da depressão foi estabelecida em quatro estudos de dose fixa, controlados por placebo, duplo-cegos e randomizados de 8 semanas em pacientes ambulatoriais adultos que atenderam aos critérios de transtorno depressivo maior do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV). No primeiro estudo, os pacientes receberam 100 mg (n = 114), 200 mg (n = 116) ou 400 mg (n = 113) de **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** uma vez por dia ou placebo (n = 118). Em um segundo estudo, os pacientes receberam 200 mg (n = 121) ou 400 mg (n = 124) de **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** uma vez por dia ou placebo (n = 124). Em outros dois estudos, os pacientes receberam 50 mg (n = 150 e n = 164) ou 100 mg (n = 147 e n = 158) de **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** uma vez por dia ou placebo (n = 150 e n = 161).

Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado) mostrou superioridade em relação ao placebo medida pela melhora na pontuação total na Escala de Classificação de Depressão de Hamilton de 17 itens (HAM-D17) em quatro estudos, e com base na Escala de Impressões Clínicas Globais – Melhora (CGI-I) em três dos quatro estudos. Não houve evidências claras de que doses maiores que 50 mg/dia tivessem conferido algum benefício adicional.

Em um estudo de longo prazo, os pacientes ambulatoriais adultos que atenderam aos critérios de transtorno depressivo maior do DSM-IV e que responderam a 12 semanas de tratamento agudo com **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** foram randomizados para a mesma dose (200 ou 400 mg/dia) que receberam durante o tratamento agudo ou para o placebo por até 26 semanas de observação para recidiva. A resposta durante a fase aberta foi definida como pontuação total na HAM-D17 <11 na avaliação do Dia 84. A recorrência durante a fase duplo-cega foi definida da seguinte maneira: (1) pontuação total na HAM-D17 ≥ 16 em qualquer visita ao consultório, (2) pontuação na CGI-I ≥ 6 (*versus* Dia 84) em qualquer visita ao consultório ou (3) descontinuação do estudo devido à resposta insatisfatória. Os pacientes que receberam o tratamento contínuo com **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** apresentaram taxas de recidiva significativamente menores em relação às 26 semanas subseqüentes em comparação aos que receberam placebo.

As análises da relação entre o resultado do tratamento e a idade e o sexo não sugeriram nenhum diferencial de responsividade com base nessas características dos pacientes. Não havia informações suficientes para determinar o efeito da raça sobre o resultado nesses estudos.

3. INDICAÇÕES

Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado) é indicado para o tratamento do transtorno depressivo maior (TDM).

Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado) não é indicado para uso em nenhuma população pediátrica.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao succinato de desvenlafaxina monoidratado, ao cloridrato de venlafaxina ou a qualquer excipiente da formulação.

A desvenlafaxina é um inibidor da recaptação da serotonina e da norepinefrina. **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** não deve ser usado em associação a um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) ou em, no mínimo, 14 dias após a descontinuação do tratamento com um IMAO. Com base na meia-vida do succinato de desvenlafaxina monoidratado, deve-se esperar no mínimo 7 dias após a interrupção do **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** antes de iniciar um IMAO.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Conservar este medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C).

Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado) deve ser administrado por via oral.

6. POSOLOGIA

Transtorno Depressivo Maior (TDM)

A dose recomendada de **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** é de 50 mg uma vez por dia, com ou sem alimentos. Nos estudos clínicos de dose fixa, as doses de 50-400 mg/dia demonstraram ser eficazes, embora nenhum outro benefício fosse demonstrado nas doses maiores que 50 mg/dia. Com base no julgamento clínico, se o aumento de dose for indicado para alguns pacientes, deve ocorrer gradativamente e em intervalos de no mínimo 7 dias. A dose máxima não deve exceder 200 mg/dia.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

Transtorno Depressivo Maior (TDM): A dose inicial recomendada em pacientes com insuficiência renal grave (CrCl de 24h <30 mL/min) ou doença renal em estágio terminal (DRET) é de 50 mg em dias alternados. Devido à variabilidade individual da depuração nesses pacientes, a individualização da dose pode ser desejável. Doses complementares não devem ser administradas aos pacientes após a diálise (ver **Propriedades Farmacocinéticas**).

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário para os pacientes com insuficiência hepática (ver **Propriedades Farmacocinéticas**). Contudo, o escalonamento de doses acima de 100 mg/dia não é recomendado.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia em pacientes com menos de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas.

Uso em Pacientes Idosos

Não é necessário ajuste de dose exclusivamente com base na idade; entretanto, uma possível diminuição na depuração renal da desvenlafaxina deve ser considerada ao

determinar a dose (ver **Advertências e Propriedades Farmacocinéticas**) a ser utilizada.

Descontinuação da desvenlafaxina

Foram relatados sintomas associados à descontinuação de desvenlafaxina assim como com outros IRSNs e ISRSs. Os pacientes devem ser monitorados para esses sintomas quando descontinuarem o tratamento. Uma redução gradativa da dose em vez da interrupção repentina é recomendada sempre que possível. Se ocorrerem sintomas intoleráveis após uma diminuição da dose ou na descontinuação do tratamento, o reinício da dose anteriormente prescrita deve ser considerado. Subseqüentemente, o médico pode continuar a diminuir a dose, mas de forma mais gradativa (ver **Precauções e Reações Adversas**).

7. ADVERTÊNCIAS

Piora Clínica de Sintomas Depressivos, Alterações Incomuns de Comportamento e Suicidalidade

Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado) é um IRSN (Inibidor da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina), uma classe de medicamentos que pode ser usada para tratar a depressão. Todos os pacientes tratados com a desvenlafaxina devem ser monitorados adequadamente e observados atentamente para piora clínica e suicidalidade. Os pacientes, seus familiares e seus cuidadores devem ser estimulados a ficarem alertas ao aparecimento de ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia (agitação psicomotora), hipomania, mania, outras alterações incomuns de comportamento, piora da depressão e ideação suicida, especialmente ao iniciar a terapia ou durante qualquer alteração da dose ou do esquema posológico. O risco de tentativa de suicídio deve ser considerado, especialmente em pacientes deprimidos e a menor quantidade do medicamento, compatível com o bom tratamento do paciente, deve ser fornecida para reduzir o risco de superdose.

O suicídio é um risco conhecido da depressão e de alguns outros transtornos psiquiátricos e esses transtornos por si só são fortes preditores de suicídio. As análises agrupadas de estudos controlados por placebo de curto prazo de medicamentos antidepressivos (ISRSs e outros) demonstraram que esses medicamentos aumentam o risco de suicidalidade em crianças, adolescentes e adultos jovens (18 a 24 anos de idade) com depressão maior e outros transtornos psiquiátricos. Os estudos de curto prazo não demonstraram um aumento do risco de suicidalidade com antidepressivos em comparação ao placebo em adultos com mais de 24 anos; houve uma redução do risco de suicidalidade com antidepressivos em comparação ao placebo em adultos com 65 anos ou mais.

Mania/Hipomania

Em estudos clínicos, a mania foi relatada para 0,1% dos pacientes tratados com a desvenlafaxina. A ativação da mania/hipomania também foi relatada em uma pequena proporção de pacientes com transtorno afetivo maior que foram tratados com outros antidepressivos comercializados. Como ocorre com todos os antidepressivos, a desvenlafaxina deve ser usada com cautela em pacientes com história ou história familiar de mania ou hipomania (**ver Reações Adversas**).

Síndrome da Serotonina

Como ocorre com outros agentes serotoninérgicos, o desenvolvimento de uma síndrome da serotonina potencialmente fatal pode ocorrer com o tratamento com a desvenlafaxina, particularmente com o uso concomitante de outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo ISRSs, IRSNs e triptanos) e com medicamentos que prejudicam o metabolismo da serotonina (incluindo os IMAOs). Os sintomas da síndrome da serotonina podem incluir alterações do estado mental (por exemplo, agitação, alucinações e coma), instabilidade autônoma (por exemplo, taquicardia, pressão arterial instável e hipertermia), aberrações neuromusculares (por exemplo, hiperreflexia, incoordenação) e/ou sintomas gastrintestinais (por exemplo, náusea, vômitos e diarreia) (ver **Interações Medicamentosas**).

Se o tratamento concomitante com a desvenlafaxina e um ISRS, outro IRSN ou um agonista do receptor da 5-hidroxitriptamina (triptano) for clinicamente justificado, recomenda-se a observação rigorosa do paciente, particularmente durante o início do tratamento e os aumentos da dose.

O uso concomitante da desvenlafaxina com precursores da serotonina (como suplementos de triptofano) não é recomendado.

Glaucoma de Ângulo Fechado

Midríase foi relatada em associação à desvenlafaxina; portanto, pacientes com pressão intra-ocular aumentada ou aqueles em risco de glaucoma de ângulo estreito fechado devem ser monitorados (ver **Reações Adversas**).

PRECAUÇÕES

Administração Concomitante de Medicamentos Contendo venlafaxina e/ou desvenlafaxina

A desvenlafaxina é o principal metabólito ativo da venlafaxina. Os produtos contendo succinato de desvenlafaxina monoidratado não devem ser usados concomitantemente com os produtos contendo cloridrato de venlafaxina ou outros produtos contendo succinato de desvenlafaxina monoidratado.

Efeitos sobre a Pressão Arterial

Os aumentos da pressão arterial foram observados em alguns pacientes em estudos clínicos, particularmente com doses maiores. Hipertensão preexistente deve ser controlada antes do tratamento com a desvenlafaxina. Pacientes que recebem a desvenlafaxina devem apresentar monitoração regular da pressão arterial. Casos de pressão arterial elevada com necessidade de tratamento imediato foram relatados com a desvenlafaxina. Os aumentos mantidos da pressão arterial podem ter conseqüências adversas. Para os pacientes que apresentam um aumento mantido da pressão arterial enquanto recebem a desvenlafaxina, a redução da dose ou a descontinuação deve ser considerada.

Deve-se ter cautela com pacientes com condições clínicas que possam ser afetadas por aumentos da pressão arterial (ver **Reações Adversas**).

Cardiovascular/Vascular Cerebral

Deve-se ter cautela na administração da desvenlafaxina a pacientes com distúrbios cardiovasculares ou vasculares cerebrais. Aumentos da pressão arterial e da frequência cardíaca foram observados em estudos clínicos com a desvenlafaxina. A desvenlafaxina não foi avaliada sistematicamente em pacientes com história recente de infarto do miocárdio, doença cardíaca instável, hipertensão não-controlada ou doença vascular cerebral. Os pacientes com esses diagnósticos, exceto doença vascular cerebral, foram excluídos dos estudos clínicos (ver **Reações Adversas**).

Angina Instável

A desvenlafaxina não foi sistematicamente avaliada em pacientes com angina instável, portanto seu uso não é recomendado nessa população.

Lipídios Séricos

Aumentos, relacionados à dose de desvenlafaxina, do colesterol total sérico, do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e dos triglicerídeos foram observados em estudos clínicos. O controle periódico dos lipídios séricos deve ser realizado durante o tratamento com a desvenlafaxina, ficando a critério médico a frequência desse controle.

Convulsões

Casos de convulsão foram relatados em estudos clínicos pré-comercialização com a desvenlafaxina. A desvenlafaxina não foi avaliada sistematicamente em pacientes com transtorno convulsivo. Os pacientes com história de convulsões foram excluídos dos estudos clínicos pré-comercialização. **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** deve ser prescrito com cautela nesses pacientes (ver **Reações Adversas**).

Efeitos da Descontinuação do Tratamento com Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)

Durante a comercialização dos IRSNs (Inibidores da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina) e ISRSs (Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina), houve relatos espontâneos de eventos adversos que ocorreram na descontinuação desses medicamentos, especialmente quando repentina, incluindo os seguintes: humor disfórico, irritabilidade, agitação, tontura, distúrbios sensoriais (por exemplo, parestesias como sensações de choque elétrico), ansiedade, confusão, dores de cabeça, letargia, labilidade emocional, insônia, hipomania, tinido e convulsões. Embora esses eventos sejam, geralmente, auto-limitados, houve relatos de sintomas sérios de descontinuação.

Os pacientes devem ser monitorados para sintomas na descontinuação do tratamento com **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)**. Uma redução gradativa da dose em vez da interrupção repentina é recomendada sempre que possível. Se ocorrerem sintomas intoleráveis após uma diminuição da dose ou na descontinuação do tratamento, o reinício da dose anteriormente prescrita deve ser considerado (ver **Posologia e Reações Adversas**).

Sangramento Anormal

Os IRSNs e ISRSs, incluindo **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)**, podem aumentar o risco de eventos de sangramento. O uso concomitante de aspirina, drogas anti-inflamatórias não esteroidais, varfarina e outros anti-coagulantes pode contribuir para este risco. Relatos de caso e estudos epidemiológicos (controle de caso e desenho de coorte) demonstraram uma associação entre o uso de drogas que interferem na reabsorção da serotonina e ocorrência de sangramento gastrointestinal. Sangramentos relacionados aos IRSNs e ISRSs variaram de equimose, hematoma, epistaxe e petéquia a hemorragias potencialmente fatais. Os pacientes devem ser instruídos sobre o risco de sangramento associado ao uso concomitante de **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** e anti-inflamatórios não esteroidais, aspirina ou outras drogas que afetam a coagulação ou sangramento.

Os medicamentos que inibem a captação de serotonina nas plaquetas podem resultar em anormalidades de agregação plaquetária. Como ocorre com outros agentes que inibem a recaptção da serotonina, a desvenlafaxina deve ser usada com cautela em pacientes predispostos a sangramento.

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave ou com doença renal em estágio final (DREF), o *clearance* de **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** estava diminuído, prolongando assim a meia vida de eliminação da droga. Como resultado, houve aumento potencial e clinicamente significativo da exposição ao **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)**. O ajuste de dosagem (50 mg em dias alternados) é necessário para pacientes com insuficiência renal grave ou DREF. As doses não devem ser escalonadas em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave ou DREF.

Hiponatremia

Casos de hiponatremia e/ou da Síndrome da Secreção Inadequada do Hormônio Antidiurético (SIADH) foram descritos com IRSNs e ISRSs, geralmente em pacientes hipovolêmicos ou desidratados, incluindo pacientes idosos e pacientes que tomam diuréticos (ver **Reações Adversas**).

Efeitos sobre as Atividades que Requerem Concentração

Interferência com o desempenho cognitivo e motor: Os resultados de um estudo clínico que avaliou os efeitos da desvenlafaxina sobre o desempenho comportamental de indivíduos saudáveis não revelou comprometimento clinicamente significativo do desempenho psicomotor, cognitivo ou do comportamento complexo. No entanto, como qualquer medicamento ativo do SNC pode prejudicar o julgamento, o raciocínio ou as habilidades motoras, os pacientes devem ser avisados sobre a operação de maquinário perigoso, incluindo automóveis, até que estejam razoavelmente certos de que a terapia com a desvenlafaxina não tem efeito adverso sobre a sua capacidade de desempenhar essas atividades.

Doença pulmonar intersticial e pneumonia eosinofílica

Doença pulmonar intersticial e pneumonia eosinofílica associadas à terapia com venlafaxina [a droga mãe de **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)**] foram raramente relatadas. A possibilidade desses efeitos adversos deve ser

considerada em pacientes tratados com **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** que desenvolvem dispnéia progressiva, tosse ou desconforto torácico. Esses pacientes devem ser submetidos a uma avaliação médica imediata e deve-se considerar a descontinuação do **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)**.

ABUSO E DEPENDÊNCIA

Dependência Física e Psicológica: Embora a desvenlafaxina não tenha sido estudada sistematicamente em estudos pré-clínicos ou clínicos quanto a seu potencial para abuso, não foi observada nenhuma indicação de comportamento de busca por droga nos estudos clínicos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso Geriátrico

Nenhum ajuste de dose é necessário exclusivamente com base na idade; entretanto, uma possível diminuição na depuração (clearance) renal da desvenlafaxina deve ser considerada ao determinar a dose (ver **Posologia** e **Propriedades Farmacocinéticas**) a ser utilizada.

Transtorno Depressivo Maior (TDM)

Dos 3.292 pacientes em estudos clínicos de pré-comercialização com a desvenlafaxina, 5% tinha 65 anos ou mais. Nenhuma diferença global na segurança ou na eficácia foi observada entre esses pacientes e pacientes mais jovens, mas uma maior sensibilidade de alguns pacientes mais idosos não pode ser desconsiderada.

Gravidez

A segurança da desvenlafaxina na gravidez em humanos não foi estabelecida. A desvenlafaxina só deve ser administrada a mulheres grávidas se os benefícios esperados superarem os possíveis riscos. Se a desvenlafaxina for usada até ou logo antes do nascimento, os efeitos da descontinuação no recém-nascido devem ser considerados.

Complicações, incluindo a necessidade de suporte respiratório, alimentação por sonda ou hospitalização prolongada, foram relatadas em recém-nascidos expostos a IRSNs ou IRSs no final do terceiro trimestre. Essas complicações podem surgir imediatamente após o parto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

A desvenlafaxina (O-desmetilvenlafaxina) é excretada no leite humano. Devido ao potencial para reações adversas sérias em lactentes devido à exposição à desvenlafaxina, deve-se decidir pela descontinuação ou não da amamentação ou pela descontinuação do medicamento, levando em consideração a importância do

medicamento para a mãe. Administrar a desvenlafaxina a lactantes apenas se os benefícios esperados superarem os riscos possíveis.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia do uso de **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monodratado)** em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs)

As reações adversas, algumas das quais foram sérias, foram relatadas em pacientes que recentemente descontinuaram um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) e iniciaram o tratamento com antidepressivos com propriedades farmacológicas semelhantes às da desvenlafaxina (IRSNs ou ISRSs) ou que recentemente descontinuaram a terapia com IRSN ou ISRS antes do início de um IMAO. O uso concomitante da desvenlafaxina em pacientes tomando inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) é contra-indicado (ver **Advertências**).

Pelo menos 14 dias devem se passar entre a descontinuação de um IMAO e a introdução da terapia com **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monodratado)**. Além disso, deve haver pelo menos 7 dias de intervalo após a interrupção de **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monodratado)** antes do início de um IMAO.

Agentes Ativos do Sistema Nervoso Central

O risco de usar a desvenlafaxina em combinação com outros medicamentos ativos do Sistema Nervoso Central (SNC) não foi avaliado sistematicamente. Deve-se ter cautela quando a desvenlafaxina for tomada em associação a outros medicamentos ativos do SNC.

Síndrome da Serotonina

Como ocorre com outros agentes serotoninérgicos, a síndrome da serotonina, uma condição potencialmente fatal, pode ocorrer com o tratamento com a desvenlafaxina, particularmente com o uso concomitante de outros agentes que podem afetar o sistema neurotransmissor serotoninérgico (incluindo triptanos, ISRSs, outros IRSNs, lítio, sibutramina, tramadol ou Erva de São João [*Hypericum perforatum*]), com medicamentos que prejudicam o metabolismo da serotonina (como os IMAOs, incluindo a linezolida [um antibiótico que é um IMAO não-seletivo reversível], ver **Contra-Indicações**) ou com precursores da serotonina (como suplementos de triptofano). Os sintomas da síndrome da serotonina podem incluir alterações do estado mental, instabilidade autônoma, aberrações neuromusculares e/ou sintomas gastrointestinais.

Se o tratamento concomitante da desvenlafaxina com um ISRS, um IRSN ou um agonista do receptor de 5-hidroxitriptamina (triptano) for clinicamente justificado, recomenda-se a observação rigorosa do paciente, especialmente durante o início do tratamento e os aumentos da dose. O uso concomitante da desvenlafaxina com precursores da serotonina (como suplementos de triptofano) não é recomendado (ver **Advertências**).

Drogas que Interferem na Hemostase (por ex., anti-inflamatórios não esteroidais, aspirina e varfarina)

A liberação de serotonina pelas plaquetas desempenha um importante papel na hemostase. Estudos epidemiológicos de controle de caso e desenho de coorte demonstraram uma associação entre o uso de drogas psicotrópicas que interferem na

reabsorção de serotonina e a ocorrência de sangramento gastrointestinal superior. Esses estudos demonstraram, ainda, que o uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais ou aspirina pode potencializar esse risco de sangramento. Efeitos anticoagulantes alterados, incluindo o aumento de sangramento, foram relatados quando IRSNs e IRSs são co-administrados com varfarina. Os pacientes recebendo terapia com varfarina devem ser cuidadosamente monitorados quando a terapia com **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)** é iniciada ou descontinuada.

etanol

Um estudo clínico demonstrou que a desvenlafaxina não aumenta o comprometimento das habilidades mentais e motoras causadas pelo etanol. No entanto, como ocorre com todos os medicamentos ativos do SNC, os pacientes devem ser aconselhados a evitar o consumo de álcool enquanto estiverem tomando a desvenlafaxina.

Potencial de Outros Medicamentos Afetarem a desvenlafaxina

Inibidores da CYP3A4

A CYP3A4 está minimamente envolvida na eliminação da desvenlafaxina. Em um estudo clínico, o cetoconazol (200 mg, 2x/dia) aumentou a área sob a curva de concentração vs. tempo (AUC) da desvenlafaxina (dose única de 400 mg) em cerca de 43%, uma interação fraca e a $C_{máx}$ em aproximadamente 8%. O uso concomitante da desvenlafaxina com inibidores potentes da CYP3A4 pode resultar em concentrações maiores da desvenlafaxina.

Inibidores de Outras Enzimas CYP

Com base em dados *in vitro*, não se espera que os medicamentos que inibem as isoenzimas CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2E1 tenham impacto significativo sobre o perfil farmacocinético da desvenlafaxina.

Potencial da desvenlafaxina de Afetar Outros Medicamentos

Medicamentos Metabolizados pela CYP2D6

Estudos clínicos demonstram que a desvenlafaxina é um inibidor fraco da CYP2D6 na dose de 100 mg diariamente. Quando o succinato de desvenlafaxina monoidratado foi administrado na dose de 100 mg diariamente em associação a uma dose única de 50 mg de desipramina, um substrato da CYP2D6, a AUC da desipramina aumentou aproximadamente 17%. Quando a dose de 400 mg foi administrada, a AUC da desipramina aumentou aproximadamente 90%. O uso concomitante da desvenlafaxina com um medicamento metabolizado pela CYP2D6 pode resultar em concentrações maiores desse medicamento.

Medicamentos Metabolizados pela CYP3A4

In vitro, a desvenlafaxina não inibe nem induz as isoenzimas CYP3A4. Em um estudo clínico, a desvenlafaxina (400 mg diariamente) diminuiu a AUC do midazolam (dose única 4 mg), um substrato da CYP3A4, em aproximadamente 31%. O uso concomitante da desvenlafaxina com um medicamento metabolizado pela CYP3A4 pode resultar em exposições menores a esse medicamento.

Medicamentos Metabolizados pela CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 e 2C19

In vitro, a desvenlafaxina não inibe as isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 e 2C19 e não seria de se esperar que afetasse a farmacocinética dos medicamentos que são metabolizados por essas isoenzimas do CYP.

Transportador da Glicoproteína P

In vitro, a desvenlafaxina não é substrato nem inibidor do transportador da glicoproteína P.

Terapia Eletroconvulsiva

Não há dados clínicos que estabeleçam os riscos e/ou benefícios da terapia eletroconvulsiva combinada ao tratamento do TDM com a desvenlafaxina.

10. POSSÍVEIS ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

Houve relatos incomuns ($\leq 0,1\%$ a $< 1\%$) de aumentos discretos aos níveis das transaminases séricas, alguns dos quais foram clinicamente significativos, sem aumentos concomitantes dos níveis de bilirrubina, em alguns pacientes tratados com **Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)**.

Lipídios

Elevações no colesterol sérico total em jejum, colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e triglicérides ocorreram nos estudos controlados. Algumas dessas anormalidades foram consideradas potencial e clinicamente significativas (ver **Precauções e Advertências**).

A porcentagem de pacientes que excedeu o valor limítrofe pré-determinado consta na Tabela 1.

Tabela 1: Incidência (%) de Pacientes com Anormalidades Lipídicas de Significância Clínica Potencial*

	Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)				
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Colesterol Total *(Aumento de ≥ 50 mg/dL e um valor absoluto de ≥ 261 mg/dL)	2	3	4	4	10
Colesterol LDL *(Aumento de ≥ 50 mg/dL e um valor absoluto de ≥ 190 mg/dL)	0	1	0	1	2
Triglicérides, em jejum *(Jejum: ≥ 327 mg/dL)	3	2	1	4	6

Proteinúria

Proteinúria maior que ou igual a traços foi observada nos estudos controlados de dose fixa (vide Tabela 2). Essa proteinúria não foi associada a aumentos no BUN ou na creatinina e, em geral, foi transitória.

Tabela 2: Incidência (%) de Pacientes com Proteinúria nos Estudos Clínicos de Dose Fixa

	Placebo	Pristiq (succinato de desvenlafaxina monoidratado)			
		50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Proteinúria	4	6	8	5	7

11. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Experiência dos Estudos Clínicos

A segurança pré-comercialização da desvenlafaxina foi estabelecida em um total de 3.292 pacientes que foram expostos a, no mínimo, uma dose de desvenlafaxina variando de 50 a 400 mg/dia em estudos clínicos de TDM. A segurança a longo prazo foi avaliada em 1.070 pacientes em estudos de TDM que foram expostos à desvenlafaxina por, no mínimo, 6 meses, com 274 pacientes expostos por 1 ano.

Reações Adversas

A lista de reações adversas a seguir foi relatada por pacientes tratados com a desvenlafaxina em todo o intervalo de dose estudado (50 a 400 mg) durante os estudos pré-comercialização a curto e longo prazos. Em geral, as reações adversas foram mais freqüentes na primeira semana de tratamento.

As reações adversas são categorizadas por sistema corpóreo e relacionadas em ordem de freqüência decrescente usando as seguintes definições:

A freqüência esperada das reações adversas é apresentada de acordo com as categorias de freqüência:

Muito Comum:	≥ 10%
Comum:	≥ 1% e < 10%
Incomum:	≥ 0,1% e < 1%
Rara:	≥ 0,01% e < 0,1%
Muito Rara:	< 0,01%

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa

Distúrbios cardíacos

Comum palpitações, taquicardia

Distúrbios auditivos e do labirinto

Comum tinido

Distúrbios oculares

Comum visão anormal, midríase

Distúrbios gastrintestinais

Muito comum náusea, boca seca, constipação
Comum diarreia, vômitos

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa

Distúrbios gerais

Muito comum	fadiga
Comum	calafrios, astenia, nervosismo, irritabilidade
Incomum	síndrome de abstinência do medicamento

Distúrbios do sistema imunológico

Incomum	hipersensibilidade
---------	--------------------

Exames

Comum	aumento de peso, elevação da pressão arterial, perda de peso, colesterol sanguíneo aumentado
Incomum	triglicerídeos sanguíneos aumentados, prova de função hepática anormal, prolactina sanguínea aumentada

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Comum	apetite diminuído
-------	-------------------

Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos

Comum	rigidez musculoesquelética
-------	----------------------------

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum	tontura
Comum	sonolência, tremor, parestesia, disgeusia, transtorno de atenção
Incomum	síncope

Em um estudo conduzido com indivíduos saudáveis que utilizou os registros de polissonografia (PSG) e eletroencefalogramas (EEGs), obtidos durante o dia, para confirmar a potencial atividade antidepressiva, a desvenlafaxina aumentou a latência e reduziu a duração do sono REM. Os efeitos foram observados com a administração de doses diárias de 150 mg, 300 mg e 600 mg.

Transtornos psiquiátricos

Muito comum	insônia
Comum	ansiedade, sonhos anormais, nervosismo, diminuição da libido, anorgasmia, orgasmo anormal
Incomum	despersonalização, hipomania

Distúrbios renais e urinários

Comum	hesitação urinária
Raro	proteinúria

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas

Comum	disfunção erétil, ejaculação tardia
-------	-------------------------------------

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Comum	bocejos
Incomum	epistaxe

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Muito comum	hiperidrose
Comum	erupção cutânea

Distúrbios vasculares

Comum	fogachos
Incomum	hipotensão ortostática

Eventos Adversos Cardíacos Isquêmicos

Nos estudos clínicos, houve relatos incomuns de eventos adversos cardíacos isquêmicos, incluindo isquemia do miocárdio, infarto do miocárdio e obstrução coronariana com necessidade de revascularização; esses pacientes apresentavam múltiplos fatores de risco cardíaco subjacentes. Mais pacientes apresentaram esses eventos durante o tratamento com a desvenlafaxina em comparação ao placebo (ver **Precauções**).

Angina Instável

Especificamente, em um estudo da desvenlafaxina para o tratamento de sintomas vasomotores em mulheres na pós-menopausa, eventos adversos cardíacos isquêmicos foram observados em cinco mulheres recebendo doses de desvenlafaxina superiores a 200 mg/dia. Estas pacientes tinham múltiplos fatores de risco subjacentes.

Sintomas da Descontinuação

Transtorno Depressivo Maior

As reações adversas ao medicamento relatadas em associação à descontinuação repentina, à redução da dose ou à descontinuação gradativa do tratamento em estudos clínicos de TDM em uma taxa $\geq 5\%$ incluem: tontura, náusea, cefaléia, irritabilidade, diarreia, ansiedade, sonhos anormais, fadiga e hiperidrose. Em geral, os sintomas da descontinuação ocorreram mais frequentemente com a duração prolongada da terapia (ver **Posologia e Precauções**).

Reações Adversas que Resultaram em Descontinuação da Terapia

Transtorno Depressivo Maior

As reações adversas mais comuns que resultaram em descontinuação em no mínimo 2% dos pacientes tratados com a desvenlafaxina nos estudos a curto prazo, até 8 semanas, foram: náusea (4%); tontura e vômitos (2% cada); no estudo a longo prazo, até 9 meses, a mais comum foi presença vômitos (2%).

12. SUPERDOSE

Experiência em Humanos

Há experiência clínica limitada com a superdosagem do succinato de desvenlafaxina monodratado em humanos.

Entre os pacientes incluídos nos estudos de TDM pré-comercialização do succinato de desvenlafaxina monodratado, houve quatro adultos que ingeriram doses maiores que 800 mg do succinato de desvenlafaxina monodratado (4.000 mg [desvenlafaxina isoladamente], 900, 1.800 e 5.200 mg [em associação com outros medicamentos]); todos os pacientes se recuperaram. Além disso, uma criança de 11 meses de idade, filha de um paciente, ingeriu acidentalmente 600 mg do succinato de desvenlafaxina monodratado, foi tratada e se recuperou.

Tratamento da Superdosagem

Não se conhece nenhum antídoto específico para a desvenlafaxina. A indução de vômitos não é recomendada. Devido ao volume moderado de distribuição desse medicamento, é improvável que a diurese forçada, a diálise, a hemoperfusão e a exsanguíneo transfusão sejam benéficas.

O tratamento deve consistir das medidas gerais utilizadas no tratamento de superdosagem com qualquer ISRS/IRNS. Garantir vias aéreas, oxigenação e ventilação adequadas. Monitorar o ritmo cardíaco e os sinais vitais. Medidas de suporte geral e sintomáticas também são recomendadas. Lavagem gástrica com uma sonda orogástrica de grosso calibre com proteção adequada das vias aéreas, se necessária,

pode ser indicada se realizada logo após a ingestão ou em pacientes sintomáticos. Carvão ativado deve ser administrado.

13. ARMAZENAGEM

Conservar este medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C), antes e após a abertura da embalagem.

IV) DIZERES LEGAIS

Registro MS – 1.2110.0273
Farm. Resp.: Edina S. M. Nakamura - CRF-SP nº 9258

Fabricado por:
Wyeth Pharmaceuticals Company
Guayama – Porto Rico – Estados Unidos

Importado, embalado e distribuído por:
Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rodovia Castelo Branco, km 32,5
Itapevi – São Paulo – Brasil
CNPJ nº 61.072.393/0039-06
Indústria Brasileira

Logotipo do Serviço de Atendimento ao Consumidor – 08000 160625

Venda Sob Prescrição Médica
Só Pode ser Vendido com Retenção da Receita

Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.

CDS1v1