

# DESVENLAFAXINA

## ▼Pristiq® en la depresión mayor en adultos

### Un DEScaro muy caro

#### Indicaciones<sup>1</sup>

Tratamiento de la depresión mayor en adultos.

#### Mecanismo de acción y farmacocinética<sup>1</sup>

Metabolito activo de la venlafaxina, inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina. Su biodisponibilidad es del 80%, se elimina inalterado en orina (45%) y se metaboliza por glucuroconjugación (19%).

#### Posología y forma de administración<sup>1</sup>

La dosis recomendada es 50 mg/día. Los comprimidos se tragan enteros, con líquidos, con o sin alimentos y a la misma hora. El aumento de dosis será gradual, hasta un máximo de 200 mg/d y a intervalos de al menos 7 días. En insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal la dosis inicial es 50 mg en días alternos. La reducción de dosis será también gradual, durante al menos 1-2 semanas, por el riesgo de aparición de síntomas de retirada. Para tratamientos > 6 semanas, la retirada se realizará en ≥ 2 semanas. Si aparecen síntomas tras suspensión o disminución de dosis, valorar restablecer la dosis prescrita.

#### Eficacia clínica

No hay estudios frente a comparadores de referencia (ISRS, venlafaxina) en población general. Solo tres ensayos<sup>6,7,8</sup> aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de 8 semanas, utilizaron la dosis recomendada. Uno de ellos incorporó un brazo con duloxetine (60 mg/día). La variable principal fue el cambio en la puntuación de la escala HAM-D17 (máximo 54 puntos; depresión grave = 19-22 puntos) entre el inicio y la 8ª semana de tratamiento. Se considera una mejora clínicamente relevante la reducción del 50% en la escala<sup>9</sup>. Se incluyeron un total de 1.097 pacientes, 2/3 eran mujeres, de 38 a 46 años. La puntuación media inicial en todos ellos fue similar: 24, 23 y 23 respectivamente (DE: 3). Las dosis utilizadas fueron 50 y 100 mg/d (ver tabla).

Únicamente el estudio de Boyer et al mostró diferencias estadísticamente significativas con ambas dosis. Los otros dos estudios mostraron diferencias estadísticamente significativas uno con la dosis de 50mg/d y otro con la de 100mg/d, pero en ambos casos la relevancia clínica fue modesta (1,9 y 1,8).

Los estudios con dosis mayores de desvenlafaxina (hasta 400 mg/día) no han mostrado ventajas terapéuticas frente a las dosis menores, siendo mayores los abandonos por efectos adversos.

En el estudio frente a escitalopram<sup>4</sup> se utilizaron dosis flexibles de desvenlafaxina (100 y 200 mg/d) en mujeres postmenopáusicas, no se demostró ninguna ventaja de los ISNS frente a los ISRS.

Solo hay un estudio a largo plazo<sup>16</sup> que evalúa la prevención de recaídas. Los pacientes respondedores a 8 semanas de tratamiento con desvenlafaxina 50 mg/d y con respuesta estable hasta la semana 20 fueron asignados a placebo o desvenlafaxina 50 mg/día durante 6 meses. La variable de eficacia fue el tiempo hasta la recaída, definiendo recaída como HAM-D17 ≥16, abandono por respuesta no satisfactoria, hospitalización por depresión, intento de suicidio o suicidio. El tiempo hasta la recaída fue significativamente menor para placebo comparado con desvenlafaxina (p<0,001). La probabilidad estimada de recaída al final del tratamiento fue mayor para placebo (30,2%) que para desvenlafaxina (14,3%).

#### Seguridad

##### Reacciones adversas<sup>1,17</sup>

En general son leves o moderadas, dosis dependientes y más frecuentes en la primera semana<sup>1</sup>. Un análisis combinado de los estudios<sup>17</sup> frente a placebo mostró que las reacciones adversas más comunes fueron náuseas, vómitos, estreñimiento, disminución del apetito, sequedad de boca, hiperhidrosis, cefalea, mareo, insomnio, fatiga, disfunción eréctil y temblor. Las náuseas fueron el evento adverso más común: desvenlafaxina 31,9% y placebo 10,5%.

Los abandonos por efectos adversos dependen de la dosis administrada: 4,1% (50 mg/d); 8,7% (100 mg/d) y 17,7% (400 mg/d). Con placebo los abandonos fueron del 3,9%<sup>17</sup>.

Otros efectos adversos son aumento de la tensión arterial, frecuencia cardiaca, colesterol y triglicéridos, alteración de la función sexual e hipotensión ortostática (más frecuente en > 65 años)<sup>1</sup>.

#### Contraindicaciones<sup>1</sup>

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o a venlafaxina.

#### Advertencias y precauciones<sup>1</sup>

Utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía o trastorno bipolar; hipertensos y con trastornos cardíacos (que también necesitan control de la tensión arterial); con historia previa de convulsiones; con glaucoma de ángulo cerrado o glaucoma agudo o tensión intraocular elevada; pacientes tratados con an-



### FICHA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

www.bit.navarra.es

@BITNavarra

### RESUMEN

La desvenlafaxina es el metabolito activo de la venlafaxina.

En tres ensayos frente a placebo, los resultados no fueron consistentes en la reducción de la puntuación de la escala HAM-D<sub>17</sub>.

Los efectos adversos más habituales fueron gastrointestinales y trastornos del sueño. No hay datos de seguridad a largo plazo.

En el único ensayo frente a comparador activo, escitalopram, realizado en mujeres postmenopáusicas y utilizando dosis altas, no consiguió mostrar superioridad.

El laboratorio retiró la solicitud de comercialización, tras una evaluación inicial del Comité de Medicamentos de Uso Humano (EMA) que concluía que la desvenlafaxina resulta menos efectiva que la venlafaxina y no presenta ventajas en seguridad.

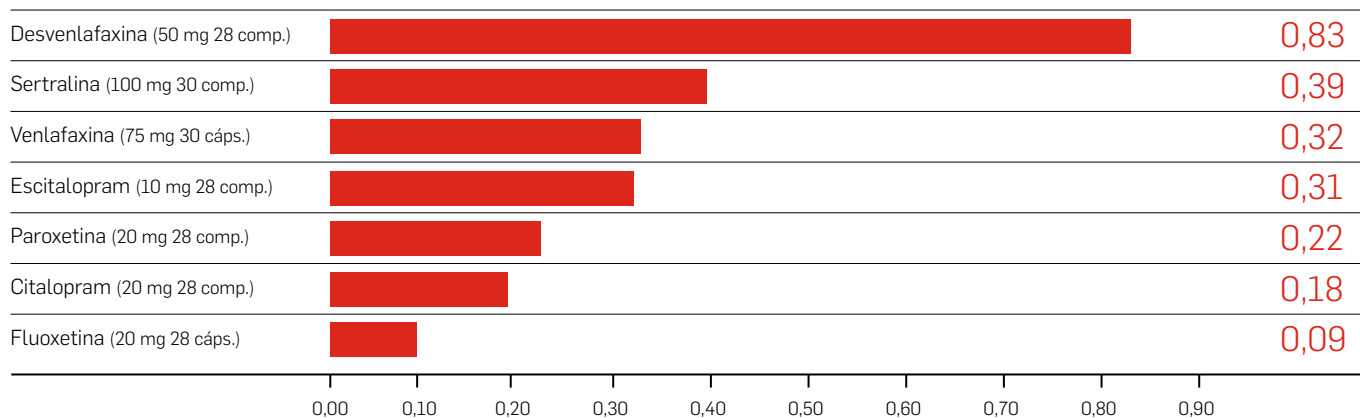
### CALIFICACIÓN

4	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA
3	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
2	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
1	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
0	INFORMACIÓN INSUFICIENTE

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. Esta información es susceptible de modificaciones en función de la evolución del conocimiento científico. Notifique las sospechas de reacciones adversas en [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

	BOYER ET AL <sup>6</sup>			LIEBOWITZ ET AL <sup>7</sup>			TOURIAN ET AL <sup>8</sup>		
	DSV 50	DSV 100	PBO	DSV 50	DSV 100	PBO	DSV 50	DSV 100	PBO
Basal HAM- D <sub>17</sub>	24	24	24	23	23	23	23	23	24
Cambio HAM-D <sub>17</sub>	-13,2	-13,7	-10,7	-11,5	-11,0	-9,53	-9,8	-10,5	-8,7
DSV / PBO	-2,5	-3,0	--	-1,9	-1,5	--	-1,1	-1,8	--
IC 95%	(-0,9 a -4,1)	(-1,4 a -4,7)	--	(-0,3 a -3,5)	(-0,1 a 3,1)	--	(-0,6 a 2,7)	(-0,2 a -3,4)	--
p	0,002	<0,001	--	0,018	0,065	--	0,198	0,028	--

#### COSTE TRATAMIENTO / DÍA (€)



ticoagulantes o medicamentos que alteren la función plaquetaria, y en pacientes con diátesis hemorrágicas conocidas.

Los síntomas de retirada al interrumpir el tratamiento o al cambiar un antidepresivo a desvenlafaxina (incluyendo el cambio de venlafaxina a desvenlafaxina) son frecuentes y autolimitados.

Se han comunicado casos de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento o poco después de interrumpirlo. Es necesario hacer un seguimiento de los pacientes de riesgo y consultar al médico si se presentan pensamientos autolesivos.

#### Utilización en situaciones especiales

**Pacientes de edad avanzada:** no se requiere ajuste de dosis. Los incrementos de dosis se harán con precaución por el riesgo de hipotensión ortostática. **Pacientes pediátricos:** no se recomienda en < 18 años. **Insuficiencia renal:** se recomienda la dosis de 50 mg en días alternos en insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal. **Insuficiencia hepática:** no es necesario ajustar la dosis. **Embarazo:** no administrar si no es claramente necesario. **Lactancia:** se excreta en leche materna. Se recomienda interrumpir el tratamiento o la lactancia.

#### Interacciones<sup>1</sup>

Por el riesgo de síndrome serotoninérgico, se recomienda no combinar desvenlafaxina con IMAO hasta pasados 14 días desde la in-

terrupción del tratamiento con los mismos. Tampoco debe iniciarse el tratamiento con IMAO hasta después de 7 días de la interrupción del tratamiento con desvenlafaxina. Se recomienda precaución si se administra con ISRS, triptanes, otros IRSN, litio, sibutramina, tramadol o hierba de San Juan y medicamentos que afectan el metabolismo de serotonina (IMAO, linezolid, suplementos de triptófano).

Precaución si se administra con fármacos o sustancias de acción central, como alcohol o medicamentos sedantes.

El uso concomitante de desvenlafaxina con medicamentos metabolizados por CYP2D6 puede aumentar la concentración de dichos medicamentos, y con medicamentos sustrato de CYP3A4 puede dar lugar a una menor exposición a dichos medicamentos.

#### Plan de Riesgos de la EMA

No existe al haberse autorizado por un procedimiento nacional.

#### Lugar en la terapéutica

Los objetivos del tratamiento de la depresión mayor son alcanzar la remisión completa de los síntomas, prevenir las recurrencias y reducir el riesgo de suicidio<sup>23</sup>.

En depresión leve, las guías recomiendan medidas no farmacológicas. En depresión mayor moderada o grave, los fármacos de elección son los ISRS, solos o preferentemente combinados con intervenciones psi-

cológicas. Los IRSN pueden ser una alternativa en pacientes que no respondan a los ISRS. Los comparadores de referencia serían los ISRS (fluoxetina, paroxetina, citalopram y sertralina) y la venlafaxina en caso de necesitar un cambio de grupo terapéutico<sup>23</sup>.

La mayoría de los estudios presentan limitaciones metodológicas: corta duración, dosis no autorizadas y exclusión de determinados pacientes, lo que dificulta la evaluación de su eficacia.

La EMA realizó una evaluación preliminar de desvenlafaxina en la que concluía que es menos eficaz que venlafaxina y sin ventajas en seguridad. El laboratorio decidió retirar la solicitud de autorización centralizada y solicitar autorización por procedimiento nacional en España.

Desvenlafaxina no ha demostrado ser más eficaz que los ISRS recomendados ni que venlafaxina en población general, y se desconoce su seguridad a largo plazo. Se recomienda continuar utilizando los anti-depresivos con mayor experiencia de uso y seguridad.

#### Presentaciones

Pristiq® (Pfizer): 50 y 100 mg 28 comp. (23,17€ y 37,06€).

#### Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre desvenlafaxina disponible en [www.bit.navarra.es](http://www.bit.navarra.es)