

HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA
Dirección Territorial de Melilla
Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

DESVENLAFAXINA

INTRODUCCIÓN

La DESVENLAFAXINA (DESV) no es exactamente una novedad, se trata del metabolito activo principal de Venlafaxina (VEN) y se une a ésta y a Duloxetina en el grupo de antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Fue autorizada en 2008 por la FDA, pero ese mismo año la Agencia Europea de Medicamentos evaluó negativamente la relación beneficio/riesgo de DESV, pues no quedaba suficientemente probada ni su eficacia a corto plazo, ni el mantenimiento a largo plazo de su efecto y, además, porque la población por encima de 65 años en los ensayos había sido muy escasa¹⁻². Ahora, con el mismo desarrollo clínico, considerado insuficiente en 2008, nos llega por un procedimiento de autorización de reconocimiento mutuo.

INDICACIONES³

DESV está indicada para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN³

La dosis recomendada de DESV es de 50 mg una vez al día (50 mg/d). Se puede incrementar, a intervalos de al menos 7 días, sin superar los 200 mg/d. Aunque dosis superiores no parecen ofrecer un beneficio adicional.

DESV se debe tomar a la misma hora con un poco de líquido, con o sin alimentos, tragándose el comprimido entero, sin dividirlo, masticarlo o disolverlo.

Los pacientes deben reevaluarse periódicamente para valorar la necesidad de continuar el tratamiento.

La dosis de DESV debe reducirse a 50 mg en días alternos en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina a las 24 horas < 30 ml/min o de enfermedad renal terminal (ERT). Pero en insuficiencia hepática, DESV no requiere ajuste de dosis alguno. Aquí es necesario reparar en que la FDA recomienda, sin embargo, una dosis máxima de 50 mg/d en insuficiencia renal moderada y no superar 100 mg/d en insuficiencia hepática de moderada a grave. Tampoco es preciso ajustar la dosis en función de la edad de los pacientes, aunque en ≥65 años se deben tener en cuenta las prevenciones relacionadas con la función renal y el escaso número de pacientes ≥65 años en los ensayos (sólo el 5%). La seguridad y eficacia de DESV en <18 años no se ha establecido.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA³

DESV es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y débilmente de la de dopamina. Ha demostrado escasa afinidad por los receptores muscarínicos-colinérgicos, H1 histaminérgicos o α1-adrenérgicos.

DESV se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral absoluta del 80%, que los alimentos afectan levemente pero sin relevancia clínica, y alcanza la C_{máx} en 7,5 horas. Se une escasamente a las proteínas plasmáticas (30%), como VEN. Se metaboliza principalmente por conjugación con O-glucurónido

(20%) y en menor medida (5%) por oxidación en el citocromo P450 (isoenzima CYP3A4). Se elimina fundamentalmente en la orina, un 45% inalterada.

EFICACIA CLÍNICA³

La eficacia de DESV en el tratamiento del TDM a **corto plazo** se evaluó frente a Placebo (PLA) en 4 ensayos clínicos de 8 semanas, aleatorizados, paralelos y doble ciego, que emplearon dosis fijas de DESV entre 50-400 mg⁴⁻⁷, además de en una serie de ensayos con dosis flexibles de 100-400 mg¹⁻³.

La variable principal de eficacia en los ensayos con dosis fijas fue el cambio desde el origen en la puntuación de la Escala de Hamilton para la evaluación de la depresión de 17 ítems [Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D 17)]. El análisis de los resultados fue por intención de tratar (ITT), es decir, se consideraron sólo los resultados de los pacientes que, al menos, recibieron una dosis de medicamento y contaron con una medida de la variable de eficacia. Los datos faltantes se reemplazaron por el último valor registrado (LOCF).

En sólo 2 de los ensayos con dosis fijas se evaluó la dosis recomendada de 50 mg/d⁴⁻⁵. En ambos, 50 mg/d de DESV alcanzó una diferencia estadísticamente significativa respecto a PLA en la variable principal. La dosis de 100 mg/d que también se ensayaba no lo logró en uno de los ensayos⁴.

Dosis superiores a 50 mg/d no han demostrado beneficio adicional de manera consistente.

Ens.	Ensayos con dosis fijas				
	Tto (n ^o)	Inicio	Cambio	Dif DESV-PLA (IC)	Respon(%)
332 ⁴	DESV 50 (150)	23.4	-11.5	1.9 (0.3, 3.5)	81 (54)
	DESV 100 (147)	23.4	-11.0	1.5 (-0.1, 3.1)ns	74 (50)
	PLA (150)	23.0	-9.5		63 (42)
333 ⁵	DESV 50 (164)	24.3	-13.2	2.5 (0.9, 4.1)	107 (65)
	DESV 100 (158)	24.3	-13.7	3.0 (1.4, 4.7)	100 (63)
	PLA (161)	24.4	-10.7		79 (49)
306 ⁶	DESV 100(114)	23.2	-10,6	2.9 (0.8, 5.1)	57 (50)
	DESV 200 (116)	22.9	-9,6	2.0 (-0.2, 4.1) ns	50 (43)
	DESV 400 (113)	23.0	-10,7	3.1 (0.9, 5.2)	54 (48)
	PLA (118)	23.1	-7,7		39 (33)
308 ⁷	DESV 200 (121)	24.8	-12.6	3.3 (1.2, 5.3)	70 (58)
	DESV 400 (121)	25.2	-12.1	2.8 (0.7, 4.8)	70 (57)
	PLA (124)	25.3	-9.3		46 (37)

La evaluación de la eficacia de DESV a **largo plazo** se realizó con un estudio de prevención de recaídas (seis meses), que no empleó las dosis habituales (200-400 mg/d)⁸. Más recientemente se ha publicado otro estudio de prevención de recaídas con la dosis de 50 mg/d frente a PLA, en el que el tiempo hasta la recaída fue significativamente más breve para PLA en comparación con DESV, y en el que la probabilidad de recaída fue del 30,2% para el PLA frente al 14,3% de DESV 50 mg/d⁹.

DESV no se ha comparado directamente con otros antidepresivos en ensayos diseñados al efecto.

EFFECTOS ADVERSOS³

Los efectos adversos más frecuentes en los ensayos clínicos (<1/10) son las náuseas, cuya frecuencia disminuye tras la primera semana, cefaleas, mareos, sequedad de boca, estreñimiento e insomnio.

Durante su comercialización se han comunicado reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson.

La incidencia de efectos adversos crece sustancialmente con la dosis.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES³

DESV está contraindicada en caso de hipersensibilidad al producto, a alguno de sus componentes o a VEN. Así como su uso junto a Linezolid, azul de metileno o inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). No debe iniciarse un tratamiento con DESV hasta 14 días después de la interrupción de un IMAO, ni iniciar un IMAO hasta pasados 7 días del cese de DESV.

DESV debe utilizarse con precaución, vigilando su uso, en pacientes con presión intraocular elevada (puede provocar miopía); con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares (puede aumentar la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos séricos), con predisposición a hemorragias (puede alterar la agregación plaquetaria), con hipovolemia, incluidos pacientes ancianos y pacientes en tratamiento con diuréticos (por el riesgo de hiponatremia).

Cuando se interrumpe el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada.

Debe controlarse estrechamente la aparición de empeoramiento clínico de los síntomas depresivos, de pensamientos suicidas y de cambios inusuales de la conducta, particularmente en pacientes menores de 25 años. No debe emplearse en <18 años.

INTERACCIONES¹

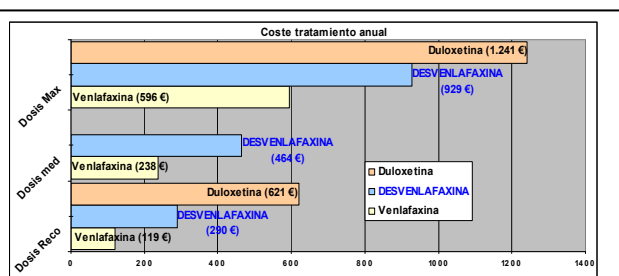
Su potencial de interacciones farmacocinéticas es menor que su precursor, pero persisten en algunos casos, metabolizarse parcialmente en el CYP CYP3A4.

Las interacciones farmacodinámicas, sin embargo, son esencialmente las mismas que su precursor. Son de particular importancia, las que se producen con medicamentos que actúan sobre el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos (incluidos los triptanes, ISRS, otros IRSN, litio, sibutramina, tramadol o hierba de San Juan), o con antipsicóticos u otros antagonistas de dopamina, por el riesgo de producir un síndrome serotoninérgico o reacciones parecidas al síndrome neuroléptico maligno (SNM). También debe administrarse con precaución junto a anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, por el riesgo aumentado de hemorragias.

CONCLUSIONES

- DESV es un ejemplo más de un metabolito activo de un principio activo sobradamente conocido, que llega al mercado al perder su precursor la exclusividad en el mercado.
- No se ha comparado directamente con antidepresivo alguno.
- No parece aportar ventajas sustanciales en eficacia y seguridad respecto a su precursor VEN, salvo los beneficios teóricos, y por tanto de relevancia clínica incierta, relacionados con un perfil metabólico en el que no interviene el CYP2D6, aunque sí el CYP3A4.
- Tiene un precio sensiblemente mayor que VEN, aunque su incuestionable peculiaridad farmacocinética, puede hacer que DESV se presente como una alternativa para pacientes que experimentan problemas para metabolizar VEN.
- **DESV NO APORTA NADA AL ARSENAL TERAPÉUTICO** frente al TDM, salvo el hecho de suponer una alternativa más en el mercado, en un área terapéutica en la que el éxito de los medicamentos es muy escaso.

Principio Activo	Presentación (PVP sin IVA)	Coste/ unidad	Coste tto/día*		
			Reco	Media	Max.
DESVENLAFAXINA (PRISTIQ®)	100mg 28 comp. Lib. Prol. (35,63)	0,80	0,80		
	50mg 28 comp. Lib. Prol. (22,28)	1,27		1,27	2,55
VENLAFAXINA	37,5mg 30 Cáp. Lib.Prol. (4,89)	0,16	0,33		
	75mg 30 Cáp. Lib.Prol. (9,79)	0,33			1,63
	150mg 30 Cáp. Lib.Prol. (19,56)	0,65		0,65	
	225mg 30 Cáp. Lib.Prol. (29,36)	0,98			
DULOXETINA (CYMBALTA®; XERISTAR®)	60mg 28 cáps duras (47,67)	1,70	1,7		3,4



* Coste Tratamiento Día de los ISRSN para dosis recomendada, media y máxima según en Ficha Técnica para TDM. DESV: 50mg; 100mg; 200mg. VEN: 75mg; 150; 375mg; Duloxetina: 60mg; 120mg. <http://www.aemps.gob.es>

BIBLIOGRAFÍA:

1. European Medicines Agency (EMA). Preguntas y respuestas sobre la retirada de la solicitud de comercialización para Ellefore. Denominación común internacional (DCI): Desvenlafaxina. Doc. Ref. EMEA/180886/2009. Londres, 23 de octubre de 2008 European Medicines Agency 2009. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_ES/document_library/Medicine_QA/2010/01/WC500064247.pdf
2. Committee for Medicinal Products for Human Use. Withdrawal Assessment Report for Ellefore. International Nonproprietary Name: Desvenlafaxine. Procedure No. EMEA/H/C/932. London, 22 January 2009. Doc. Ref. EMEA/45054/2009. European Medicines Agency 2009. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500064246.pdf
3. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica. Pristiq. Disponible en URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=75560&formato=pdf&formato=FICHAS&file=ficha.pdf>
4. Liebowitz MR, Manley AL, Padmanabhan SK, Ganguly R, Tummalala R, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(7):1877-90.

5. Boyer P, Montgomery S, Lepola U, Germain JM, Brisard C, Ganguly R, Padmanabhan SK, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of fixed-dose desvenlafaxine 50 and 100 mg/day for major depressive disorder in a placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008; 23(5):243-53.
6. DeMartini NA, Yeung PP, Entsuah R, Manley AL. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(5):677-88.
7. Septien-Velez L, Pitrosky B, Padmanabhan SK, Germain JM, Tourian KA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22(6):338-47.
8. Rickels K, Montgomery SA, Tourian KA, Guelfi JD, Pitrosky B, Padmanabhan SK, Germain JM, Leurent C, Brisard C. Desvenlafaxine for the prevention of relapse in major depressive disorder: results of a randomized trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2010; 30(1):18-24.
9. Rosenthal JZ, Boyer P, Vialet C, Hwang E, Tourian KA. Efficacy and safety of desvenlafaxine 50 mg/d for prevention of relapse in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2013; 74(2):158-66.

Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla Comisión de Uso Racional del Medicamento

Carrión Horcadas, J.L., García Morillo, A., de la Vega Díaz, J.F., González Sánchez, J.M., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Sarriá González, F.E., Villaroel Gil, P.
C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. : 951320418 - 22



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA
Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
Alcalá, 56 – 28014 Madrid
Depósito Legal: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIPO: 687-13-007-3
Catálogo de publicaciones de la Administración del Estado: <http://publicacionesoficiales.boe.es>