

# Faxilex®

compresse a rilascio prolungato

Desvenlafaxina

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Faxilex 50 mg compresse a rilascio prolungato

Faxilex 100 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 50 mg di desvenlafaxina (come benzoato).

Ciascuna compressa contiene 100 mg di desvenlafaxina (come benzoato).

Eccipiente con effetto noto Ogni compressa da 100 mg contiene 0,145 mg di lacca di alluminio giallo tramonto FCF (E110), vedere paragrafo 4.4. Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato. • 50 mg: compressa rosa chiaro, biconvessa, di forma rotonda con un diametro di  $9,6 \pm 0,2$  mm. • 100 mg: compressa arancione rosso, biconvessa, di forma rotonda con un diametro di  $10,1 \pm 0,2$  mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del disturbo depressivo maggiore (MDD) negli adulti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**Posologia** La dose raccomandata di desvenlafaxina è di 50 mg somministrata una volta al giorno, con o senza cibo. L'intervallo della dose terapeutica è compreso tra 50 e 200 mg una volta al giorno. La dose deve essere aumentata solo dopo valutazione clinica e non deve superare i 200 mg. A causa degli effetti collaterali correlati alla dose, deve essere mantenuta la dose efficace più bassa. Se è indicato aumentare la dose, questo deve essere fatto gradualmente, ad intervalli di almeno 7 giorni. Il consenso generale è che gli episodi acuti del disturbo depressivo maggiore richiedono un trattamento farmacologico in corso per diversi mesi o più. I pazienti devono mantenere la stessa dose con cui hanno mostrato una risposta. Devono essere rivalutati periodicamente per determinare la necessità di continuare il trattamento. Si raccomanda di assumere le compresse di desvenlafaxina all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Le compresse devono essere deglutite intere con del liquido, senza dividerle, schiacciarle, masticarle o dissolverle. **Compromissione epatica** Non è necessario aggiustare la dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2). **Compromissione renale** Per i pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina nelle 24 ore [CrCl] <30 ml/min) o malattia renale terminale (TKD), la dose iniziale raccomandata è di 50 mg a giorni alterni. Poiché in questi pazienti è stata osservata un'ampia variabilità interindividuale della clearance, si raccomanda di stabilire la dose per ciascun paziente individualmente. Non devono essere somministrate dosi aggiuntive ai pazienti dopo la dialisi. **Pazienti anziani** La dose non deve essere aggiustata semplicemente in base all'età. Tuttavia, quando si determina la dose nei pazienti anziani, si deve ricordare che ci può essere una riduzione della clearance renale della desvenlafaxina (vedere Compromissione renale). Le dosi devono essere aumentate con cautela per ridurre il rischio di ipotensione ortostatica (vedere paragrafi 4.8 e 5.2). **Popolazione pediatrica** La sicurezza e l'efficacia della desvenlafaxina nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4).

**Interruzione della desvenlafaxina** Sono stati riportati sintomi associati all'interruzione della desvenlafaxina, altri SNRI e SSRI. L'interruzione brusca dovrebbe essere evitata quando possibile. Quando si interrompe il trattamento con desvenlafaxina, la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di almeno una o due settimane al fine di ridurre il rischio di reazioni da sospensione (2 settimane o più nei pazienti trattati per più di 6 settimane) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se si verificano sintomi intollerabili in seguito a una diminuzione della dose o all'interruzione del trattamento, si può prendere in considerazione la possibilità di riprendere la dose precedentemente prescritta. Successivamente, il medico può continuare a ridurre la dose, ma in modo più graduale. **Passaggio del trattamento da altri antidepressivi alla desvenlafaxina** Sono stati riportati sintomi da astinenza quando il trattamento è passato da altri antidepressivi, inclusa la venlafaxina, alla desvenlafaxina. Per ridurre al minimo i sintomi da astinenza, potrebbe essere necessario ridurre gradualmente l'antidepressivo iniziale. **Utilizzo di desvenlafaxina con IMAO reversibili come linezolid o blu di metilene** Non iniziare il trattamento con desvenlafaxina in pazienti in trattamento con un IMAO reversibile come il linezolid o in quelli a cui è stato somministrato blu di metilene per via endovenosa, poiché ciò aumenterà il rischio di sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti che richiedono un trattamento più urgente a causa di un disturbo psichiatrico, deve essere preso in considerazione un trattamento non farmacologico, compreso il ricovero in ospedale. In alcuni casi, i pazienti in trattamento con desvenlafaxina richiedono un trattamento urgente con linezolid o blu di metilene per via endovenosa. Se non esistono trattamenti alternativi accettabili e si ritiene che i potenziali benefici del trattamento con linezolid o con blu di metilene per via endovenosa superino il rischio di sindrome serotoninergica in un dato paziente, il trattamento con desvenlafaxina deve essere interrotto immediatamente e si può somministrare linezolid o blu di metilene per via endovenosa. Il paziente deve essere monitorato nel caso in cui i sintomi della sindrome serotoninergica compaiano entro due settimane o fino a 24 ore dopo l'ultima dose di linezolid o blu di metilene per via endovenosa, a seconda di quale evento si verifica per primo (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con desvenlafaxina può essere ripreso 24 ore dopo l'ultima dose di linezolid o blu di metilene per via endovenosa. **Modo di somministrazione** Orale

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alla venlafaxina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. La desvenlafaxina non deve essere somministrata in concomitanza con gli inibitori delle monoamminossidasi (IMAO) o prima che siano trascorsi 14 giorni dall'interruzione del trattamento con IMAO. Considerando l'emivita della desvenlafaxina, il trattamento con MAOI non deve essere iniziato prima che siano trascorsi almeno 7 giorni dall'interruzione del trattamento con desvenlafaxina (vedere paragrafo 4.5). L'inizio del trattamento con

desvenlafaxina è anche controindicato nei pazienti in trattamento con un IMAO reversibile come il linezolid o in quelli a cui è stato somministrato blu di metilene per via endovenosa, poiché ciò aumenta il rischio di sindrome serotoninergica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

**Suicidio/pensieri suicidi o peggioramento clinico** La depressione è associata ad un aumentato rischio di pensieri suicidi, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a quando non si verifica una remissione significativa. Poiché il miglioramento potrebbe non verificarsi durante le prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere attentamente monitorati fino a quando non si verifica tale miglioramento. È esperienza clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi della guarigione. È noto che i pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio, o quelli che mostrano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a maggior rischio di pensieri suicidi o tentativi di suicidio e devono ricevere un attento monitoraggio durante il trattamento. Una meta analisi di studi clinici controllati con placebo su farmaci antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario con antidepressivi rispetto al placebo in pazienti di età inferiore a 25 anni. Un'attenta supervisione dei pazienti e in particolare di quelli ad alto rischio deve accompagnare la terapia farmacologica, soprattutto all'inizio del trattamento e in seguito a modifiche della dose. I pazienti (e gli operatori sanitari dei pazienti) devono essere avvisati della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento clinico, comportamento o pensiero suicidario e cambiamenti insoliti nel comportamento e di consultare immediatamente un medico se questi sintomi sono presenti. I sintomi che possono verificarsi sono ad es. ansia, agitazione, attacchi di panico, insonnia, irritabilità, ostilità, aggressività, impulsività, acatisia (irrequietezza psicomotoria), ipomania e mania, specialmente all'inizio del trattamento o ogni volta che la dose o il regime di dosaggio vengono modificati. Per i pazienti a rischio di tentativi di suicidio, deve essere fornita la minima quantità di medicinale per ridurre il rischio di sovradosaggio. **Disfunzione sessuale** Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina - noradrenalina (SNRI) possono causare sintomi di disfunzione sessuale (vedere paragrafo 4.8). Ci sono state segnalazioni di disfunzioni sessuali di lunga durata in cui i sintomi sono continuati nonostante l'interruzione degli SNRI. **Popolazione pediatrica** La desvenlafaxina non deve essere utilizzata nel trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. Comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio e pensieri suicidi) e ostilità (prevalentemente aggressività, comportamento di opposizione e rabbia) sono stati osservati più frequentemente negli studi clinici tra bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Se, in base alla necessità clinica, viene comunque presa la decisione di trattare, il paziente deve essere attentamente monitorato per la comparsa di sintomi suicidi. Inoltre, mancano dati sulla sicurezza a lungo termine nei bambini e negli adolescenti riguardanti la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale. **Mania/ipomania** Negli studi clinici sono stati descritti casi di mania con desvenlafaxina. I sintomi di mania/ipomania possono essere osservati in una piccola percentuale di pazienti con disturbi dell'umore che hanno ricevuto antidepressivi, inclusa la desvenlafaxina. La desvenlafaxina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi o familiarità di mania o ipomania. **Sindrome serotoninergica o reazioni simili alla sindrome neurolettica maligna (SNM)** Come con altri medicinali serotoninergici, durante il trattamento con desvenlafaxina, possono verificarsi sindrome serotoninergica o reazioni simili alla sindrome neurolettica maligna (SNM), una condizione potenzialmente fatale, specialmente durante l'uso concomitante con altri medicinali serotoninergici (inclusi triptani, SSRI, altri SNRI, litio, sibutramina, fentanil e suoi analoghi, tramadol, destrometorfano, tapentadol, meperidina, metadone, pentazocina ed erba di San Giovanni [Hypericum perforatum]), con medicinali che influenzano il metabolismo della serotonina (come gli IMAO, incluso linezolid (un antibiotico non selettivo IMAO reversibile) e blu di metilene per via endovenosa, o con antipsicotici o altri agonisti della dopamina (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5)). I sintomi della sindrome serotoninergica possono includere alterazioni dello stato mentale (es. agitazione, allucinazioni e coma), instabilità autonoma (es. tachicardia, ipertensione labile e ipertermia), aberrazioni neuromuscolari (es. iperreflessia e mancanza di coordinazione) e/o sintomi gastrointestinali (es. nausea, vomito e diarrea). La sindrome serotoninergica nella sua forma più grave può sembrare una SNM, che comprende ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma con possibile rapida fluttuazione dei segni vitali e cambiamento dello stato mentale (vedere paragrafo 4.5). Se è giustificato il trattamento concomitante con desvenlafaxina e altri agenti che possono influenzare i sistemi di neurotrasmissione serotoninergica e/o dopaminergica, si raccomanda di monitorare molto attentamente il paziente, specialmente quando inizia il trattamento o se ne aumenta la dose. L'uso concomitante di desvenlafaxina e precursori della serotonina (come gli integratori di triptofano) non è raccomandato. **Somministrazione concomitante di medicinali contenenti venlafaxina e/o desvenlafaxina** La desvenlafaxina è il principale metabolita attivo della venlafaxina, un medicinale usato per trattare la depressione, l'ansia generalizzata, l'ansia sociale e il disturbo di panico. I prodotti contenenti desvenlafaxina non devono essere usati in concomitanza con prodotti contenenti venlafaxina o altri prodotti contenenti desvenlafaxina. **Glaucoma ad angolo chiuso** Poiché sono stati segnalati casi di midriasi associati all'uso di desvenlafaxina, i pazienti con pressione intraoculare elevata o quelli a rischio di contrarre glaucoma acuto ad angolo chiuso devono essere attentamente monitorati. **Pressione sanguigna** Negli studi clinici, in alcuni pazienti sono stati osservati aumenti della pressione sanguigna, specialmente in quelli trattati con dosi elevate. L'ipertensione preesistente deve essere controllata prima del trattamento con desvenlafaxina. La pressione sanguigna dei pazienti in trattamento con desvenlafaxina deve essere monitorata regolarmente. Durante il trattamento con desvenlafaxina sono stati segnalati casi di ipertensione che hanno richiesto un trattamento immediato. Gli aumenti prolungati della pressione sanguigna possono causare effetti collaterali. Nei pazienti che manifestano un aumento prolungato della pressione sanguigna durante il trattamento con desvenlafaxina, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose

o l'interruzione del trattamento. Particolare attenzione deve essere prestata ai pazienti le cui condizioni di base sono compromesse da aumenti della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.8).

**Disturbi cardiovascolari/cerebrovascolari** Si raccomanda di prendere precauzioni durante la somministrazione di desvenlafaxina a pazienti con disturbi cardiovascolari o cerebrovascolari o del metabolismo lipidico (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici con desvenlafaxina sono stati osservati aumenti dose-dipendenti della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca. La desvenlafaxina non è stata valutata sistematicamente in pazienti con anamnesi di infarto miocardico recente, cardiopatia instabile, ipertensione non controllata o malattia cerebrovascolare. I pazienti con una storia di infarto miocardico recente, cardiopatia instabile o ipertensione arteriosa non controllata sono stati esclusi da tutti gli studi clinici.

**Lipidi sierici** Negli studi clinici sono stati osservati aumenti correlati alla dose del colesterolo totale sierico a digiuno, del colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) e dei trigliceridi. Durante il trattamento con desvenlafaxina deve essere presa in considerazione la misurazione dei lipidi sierici. **Convulsioni** Casi di convulsioni sono stati riportati negli studi clinici con desvenlafaxina. La desvenlafaxina non è stata valutata sistematicamente in pazienti con disturbi convulsivi. I pazienti con una storia di convulsioni sono stati esclusi dagli studi clinici. Devono essere prese precauzioni quando si prescrive desvenlafaxina a questi pazienti. Il trattamento deve essere interrotto in tutti i pazienti che sviluppano convulsioni. **Aggressività** L'aggressività può verificarsi in un piccolo numero di pazienti che hanno ricevuto antidepressivi, inclusa la desvenlafaxina. Questo è stato segnalato all'inizio, alla modifica della dose e all'interruzione del trattamento. Come con altri antidepressivi, devono essere prese precauzioni quando si usa desvenlafaxina in pazienti con una storia di aggressività. **Sanguinamento anomalo** Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI), inclusa la desvenlafaxina, possono aumentare il rischio di eventi emorragici. L'uso concomitante di acido acetilsalicilico, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), warfarin e altri anticoagulanti può aumentare questo rischio. Gli eventi emorragici correlati agli SSRI e agli SNRI vanno da ecchimosi, ematomi, epistassi e petecchie a emorragie gastrointestinali e potenzialmente letali. I pazienti devono essere avvertiti del rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di desvenlafaxina e FANS, acido acetilsalicilico e altri medicinali che possono influenzare la coagulazione del sangue e aumentare il rischio di sanguinamento. Gli SNRI possono aumentare il rischio di emorragia postpartum (vedere paragrafi 4.6, 4.8). **Acetasia/irrequietezza psicomotoria** L'uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina/inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SSRI/SNRI) è stato associato alla comparsa di acetasia, che è caratterizzata da irrequietezza soggettivamente ansiosa o spiacevole e dalla necessità di muoversi, spesso accompagnata da difficoltà a rimanere seduti o immobili. È più probabile che si manifesti nelle prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano questi sintomi, può essere dannoso aumentare la dose. **Iponatriemia** Durante il trattamento con SSRI o SNRI (inclusa desvenlafaxina) sono stati descritti casi di iponatriemia e/o sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH). Devono essere prese precauzioni quando si usa desvenlafaxina in pazienti a rischio di iponatriemia, come pazienti con ipovolemia o coloro che sono disidratati, inclusi pazienti anziani e pazienti in trattamento con diuretici.

**Sintomi da astinenza osservati all'interruzione del trattamento con SSRI/SNRI** Quando il trattamento viene interrotto, è comune vedere sintomi da astinenza, specialmente se viene interrotto improvvisamente (vedere paragrafo 4.8). Durante la commercializzazione di SSRI/SNRI, sono stati segnalati spontaneamente effetti collaterali causati dall'interruzione di questo tipo di medicinale, soprattutto se eseguito improvvisamente. I sintomi più frequentemente riportati includono: sbalzi d'umore, irritabilità, agitazione, vertigini, alterazioni sensoriali (ad es. parestesia, comprese sensazioni di scossa elettrica), ansia, confusione, cefalea, letargia, labilità emotiva, insonnia, ipomania, tinnito e convulsioni. Sebbene questi sintomi siano generalmente autolimitanti, sono stati segnalati casi di gravi sintomi di astinenza.

**Bocca asciutta** La secchezza delle fauci è riportata nel 18% dei pazienti trattati con desvenlafaxina. Ciò può aumentare il rischio di carie e i pazienti devono essere informati sull'importanza dell'igiene dentale.

**Avvertenze sugli eccipienti** Le compresse a rilascio prolungato da 100 mg di Faxilex possono causare reazioni allergiche perché contengono lacca di alluminio giallo tramonto FCF (E 110).

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

**Inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO)** La desvenlafaxina è controindicata nei pazienti che assumono IMAO. La desvenlafaxina è un inibitore della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina. La desvenlafaxina non deve essere somministrata in combinazione con inibitori delle monoamino ossidasi (compresi gli IMAO reversibili come linezolid o blu di metilene per via endovenosa) o prima che siano trascorsi 14 giorni dall'interruzione del trattamento con IMAO. Considerando l'emivita della desvenlafaxina, il trattamento con IMAO non deve essere iniziato prima che siano trascorsi almeno 7 giorni dall'interruzione del trattamento con desvenlafaxina (vedere paragrafo 4.3). **Medicinali che agiscono sul sistema nervoso centrale (SNC)** L'uso della desvenlafaxina in combinazione con altri medicinali che agiscono sul SNC non è stato studiato in dettaglio, tranne nei casi descritti in questa sezione. Pertanto, si raccomanda di prendere precauzioni quando si somministra desvenlafaxina in combinazione con altri medicinali che agiscono sul SNC. **Sindrome serotoninergica** Come con altri medicinali serotoninergici, questa sindrome, una condizione potenzialmente fatale, può verificarsi durante il trattamento con desvenlafaxina, specialmente durante l'uso concomitante con altri medicinali che possono influenzare i sistemi di neurotrasmissione serotoninergica (inclusi triptani, SSRI, altri SNRI, litio, sibutramina, fentanil e i suoi analoghi, tramadolo, destrometorfano, tapentadolo, meperidina, metadone, pentazocina ed erba di San Giovanni [Hypericum perforatum]), con medicinali che influenzano il metabolismo della serotonina (come gli IMAO, incluso linezolid (un antibiotico che è un IMAO reversibile non selettivo) e blu di metilene, o con precursori della serotonina (come integratori di triptofano) (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4). Se il trattamento concomitante con desvenlafaxina e un SSRI, SNRI o agonista del recettore 5-idrossitriptamina (triptan) è clinicamente giustificato, è consigliabile monitorare molto attentamente il paziente, specialmente quando inizia il trattamento o se la sua dose viene aumentata. L'uso concomitante di desvenlafaxina e precursori della serotonina (come integratori di triptofano) non è raccomandato (4.4).

**Etanolo** In uno studio clinico, è stato dimostrato che la desvenlafaxina non aumenta significativamente la compromissione della capacità mentale e motoria causata dall'etanolo. Tuttavia, come con tutti i medicinali che agiscono sul SNC, ai pazienti deve essere detto di evitare il consumo di alcol durante il trattamento con Faxilex. **Potenziale di altri medicinali**

**di influenzare la desvenlafaxina** **Inibitori del CYP3A4** Il CYP3A4 è minimamente coinvolto nell'eliminazione della desvenlafaxina. In uno studio clinico, il ketoconazolo (200 mg, due volte al giorno) ha aumentato l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) della desvenlafaxina (400 mg, dose singola) di circa il 43%, un'interazione debole, e la Cmax di circa 8%. L'uso concomitante di desvenlafaxina e potenti inibitori del CYP3A4 può portare a concentrazioni più elevate di desvenlafaxina. Pertanto, si raccomanda di prendere precauzioni nei pazienti il cui trattamento include un inibitore del CYP3A4 e desvenlafaxina in concomitanza. **Inibitori di altri enzimi CYP** Sulla base di studi in vitro, non si prevede che i medicinali che inibiscono gli isoenzimi CYP1A1, 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2E1 abbiano un impatto significativo sulla farmacocinetica della desvenlafaxina. **Potenziale effetto della desvenlafaxina su altri medicinali** **Medicinali metabolizzati dal CYP2D6** Quando si somministra desvenlafaxina alla dose di 100 mg al giorno insieme a una dose singola di 50 mg di desipramina, un substrato del CYP2D6, l'AUC della desipramina è aumentata del 17%. Quando si somministrano 400 mg, l'AUC della desipramina è aumentata di circa il 90%. L'uso concomitante di desvenlafaxina e un medicinale metabolizzato dal CYP2D6 può portare a concentrazioni più elevate di detto medicinale. Tuttavia, studi clinici hanno dimostrato che la desvenlafaxina non ha alcun effetto clinicamente rilevante sul metabolismo del CYP2D6 alla dose di 100 mg al giorno. **Medicinali metabolizzati dal CYP3A4** In vitro, la desvenlafaxina non inibisce né induce gli isoenzimi CYP3A4. In uno studio clinico, durante la somministrazione di 400 mg al giorno di desvenlafaxina con una dose singola di 4 mg di midazolam, un substrato del CYP3A4, l'AUC di midazolam è diminuita di circa il 31%. In un secondo studio, in cui la desvenlafaxina 50 mg al giorno è stata somministrata con una dose singola di midazolam da 4 mg, l'AUC e la Cmax di midazolam sono diminuite rispettivamente del 29% e del 14% circa. L'uso concomitante di desvenlafaxina e medicinali substrati del CYP3A4 può portare a una minore esposizione a detti medicinali. **Medicinali metabolizzati da una combinazione di CYP2D6 e CYP3A4** È stata somministrata una dose singola di 40 mg di tamoxifene, inizialmente metabolizzato nei suoi metaboliti attivi 4-idrossi-tamoxifene ed endoxifene dal CYP2D6 con un piccolo contributo di CYP3A4, insieme a desvenlafaxina (100 mg al giorno). L'AUC del tamoxifene è aumentata del 3% con la somministrazione concomitante di desvenlafaxina. L'AUC del 4-idrossi-tamoxifene è aumentata del 9% e quella dell'endoxifene è diminuita del 12%. Quando la desvenlafaxina è stata somministrata alla dose di 100 mg al giorno insieme a una dose singola di 5 mg di aripirazolo, un substrato del CYP2D6 e del CYP3A4, metabolizzato nel metabolita attivo deidro-aripirazolo, l'AUC di aripirazolo è aumentata del 6% e quella di deidro-aripirazolo è aumentata del 3%. Studi clinici hanno dimostrato che la desvenlafaxina usata alla dose di 100 mg al giorno non ha effetti clinici rilevanti sui medicinali metabolizzati da una combinazione degli enzimi CYP2D6 e CYP3A4.

**Interazioni con i test di laboratorio** Sono stati riportati falsi positivi nei test immunologici nelle urine per la fencilidina (PCP) e le anfetamine in pazienti che assumono desvenlafaxina. Ciò è dovuto alla mancanza di specificità nei test condotti. Si possono prevedere falsi positivi nei test per diversi giorni dopo l'interruzione del trattamento con desvenlafaxina. Test di conferma come la gascromatografia o la spettrometria di massa distingueranno la desvenlafaxina dalla PCP e dall'anfetamina.

**Terapia elettroconvulsiva** Non ci sono dati clinici che stabiliscano i rischi e/o benefici della terapia elettroconvulsivante associata al trattamento con desvenlafaxina.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

**Gravidanza** I dati relativi all'uso della desvenlafaxina nelle donne in gravidanza non sono disponibili o sono disponibili in quantità limitate. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La desvenlafaxina deve essere somministrata alle donne in gravidanza solo se i benefici attesi superano i possibili rischi. I dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, specialmente verso la fine della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN). Sebbene nessuno studio abbia indagato l'associazione tra trattamento con PPHN e SNRI, il possibile rischio con desvenlafaxina non può essere escluso considerando il relativo meccanismo d'azione (inibizione della ricaptazione della serotonina).

Se la desvenlafaxina viene utilizzata durante la gravidanza o appena prima del parto, nel neonato possono svilupparsi sintomi di astinenza. Nei neonati esposti a SSRI o SNRI, inclusa la venlafaxina, dopo il terzo trimestre sono state descritte complicanze che hanno richiesto supporto respiratorio, alimentazione tramite sondino o ospedalizzazione prolungata. Queste complicazioni possono verificarsi immediatamente dopo il parto.

I dati osservativi indicano un aumento del rischio (meno di 2 volte) di emorragia postpartum a seguito di esposizione a SSRI/SNRI entro il mese precedente la nascita (vedere paragrafi 4.4, 4.8).

**Allattamento** La desvenlafaxina è escreta nel latte umano. A causa delle potenziali reazioni avverse gravi nei neonati allattati al seno esposti alla desvenlafaxina, si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con Faxilex tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La desvenlafaxina può causare sedazione e vertigini. Di conseguenza, ai pazienti deve essere detto che se avvertono sedazione o vertigini, devono evitare di svolgere attività potenzialmente pericolose, come guidare o usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

**Effetti collaterali negli studi clinici su MDD** La sicurezza della desvenlafaxina è stata stabilita in studi clinici su MDD con un totale di 7.785 pazienti che sono stati esposti a una dose di desvenlafaxina compresa tra almeno 10 e 400 mg/die. La sicurezza a lungo termine è stata valutata in più di 2.000 pazienti in MDD che sono stati esposti a desvenlafaxina per almeno 6 mesi e in più di 400 pazienti che sono stati esposti per 1 anno.

Nella maggior parte dei casi, gli effetti collaterali sono stati più comuni durante la prima settimana di trattamento e sono stati lievi o moderati. In generale, la frequenza degli effetti collaterali era correlata alla dose. La tabella seguente elenca gli effetti indesiderati osservati in tutti gli studi clinici pre-marketing su MDD condotti nell'intervallo di dosi studiato da 10 a 400 mg di desvenlafaxina.

Le frequenze sono definite come di seguito: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli effetti collaterali sono organizzati in ordine decrescente di gravità all'interno di ciascun intervallo di frequenza

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	EFFETTI COLLATERALI*
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non comune	Ipersensibilità
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Comune	Ridotto appetito
Raro	Iponatriemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Molto comune	Insonnia
Comune	Ansia, nervosismo, anorgasmia, riduzione della libido, incubi
Non comune	Depersonalizzazione, orgasmo anomalo, sindrome da astinenza
Raro	Allucinazioni, ipomania, mania
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune	Capogiro, cefalea
Comune	Sonnolenza, tremore, deficit di attenzione, parestesia, disgeusia
Non comune	Sincope
Raro	Convulsioni, distonia
Non nota	Sindrome serotoninergica**
<b>Disturbi agli occhi</b>	
Comune	Midriasi, visione offuscata
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Comune	Tinnito, vertigini
<b>Patologie cardiache</b>	
Comune	Tachicardia, palpitazioni
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Vampate di calore
Non comune	Freddo periferico, ipotensione ortostatica
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune	Sbadigli
Non comune	Epistassi
<b>Disordini gastrointestinali</b>	
Molto comune	Nausea, secchezza delle fauci, costipazione
Comune	Vomito, diarrea
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Molto comune	Iperidrosi
Comune	Eruzione cutanea
Non comune	Alopecia
Raro	Angioedema**, reazione di fotosensibilità
Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson**
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non comune	Rigidità muscoloscheletrica
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	Proteinuria, ritenzione urinaria, difficoltà a urinare
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Comune	Disfunzione erettile*, eiaculazione ritardata*, insufficienza eiaculatoria
Non comune	Disfunzione sessuale, disturbo dell'eiaculazione*
Non nota	Emorragia post-partum***
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	Stanchezza, astenia, brividi, nervosismo, irritabilità
<b>Indagini</b>	
Comune	Iperensione, aumento di peso, perdita di peso
Non comune	Alterazioni nei test di funzionalità epatica, aumento dei trigliceridi nel sangue, aumento della prolattina nel sangue, ipercolesterolemia

\*Gli effetti collaterali con una frequenza <1% sono stati calcolati manualmente; quelli >1% sono mostrati direttamente nella tabella

\*\*Frequenza calcolata in base ai soli uomini

\*\*\*Effetti collaterali identificati durante l'uso post-autorizzazione

\*\*\*\*Questo evento è stato segnalato per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4, 4.6).

**Eventi cardiaci ischemici avversi** Negli studi clinici, sono stati segnalati casi non comuni di eventi ischemici cardiaci avversi, come ischemia miocardica, infarto miocardico e occlusione coronarica che richiedono rivascolarizzazione. Questi pazienti presentavano molti fattori di rischio cardiaco sottostanti. Un numero maggiore di pazienti ha manifestato questi eventi durante il trattamento con desvenlafaxina rispetto al placebo (vedere paragrafo 4.4).

**Reazioni dopo l'interruzione del trattamento** L'interruzione del trattamento con SSRI/SNRI, inclusa la desvenlafaxina, (soprattutto se improvvisa) è spesso associata a sintomi di astinenza. Gli effetti collaterali riportati in associazione all'interruzione improvvisa, alla riduzione della dose o alla riduzione del trattamento negli studi clinici su MDD entro un intervallo >2% includevano: capogiro, sindrome da astinenza, nausea e cefalea. In generale, i sintomi da astinenza sono stati osservati più frequentemente a dosi più elevate e con un trattamento a lungo termine.

Questi sintomi sono da lievi a moderati e autolimitanti; tuttavia, in alcuni pazienti, possono essere gravi e/o prolungati. Pertanto, quando il trattamento con desvenlafaxina non è più necessario, si raccomanda di interromperlo riducendo gradualmente la dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

**Effetti collaterali segnalati come motivi per interrompere il trattamento** In un'analisi combinata di studi clinici controllati con placebo della durata di 8-12 settimane per il disturbo depressivo maggiore, l'8% dei 3.335 pazienti che hanno ricevuto desvenlafaxina (da 10 a 400 mg) ha interrotto il trattamento a causa di effetti collaterali, rispetto al 4% dei 1.873 pazienti trattati con placebo. L'effetto indesiderato più comune che ha portato all'interruzione in almeno il 2% dei pazienti trattati con desvenlafaxina negli studi a breve termine (fino a 12 settimane) è stata la nausea (2%); mentre nello studio a lungo termine (fino a 11 mesi) l'interruzione non dovuta a effetti collaterali è stata di almeno il 2% dei pazienti e superiore rispetto al placebo nella fase in doppio cieco. Per la dose da 50 mg, il tasso di interruzione a causa di effetti collaterali con desvenlafaxina (4%) è stato simile al tasso con placebo (4%). Per le dosi da 100 mg e 200 mg di desvenlafaxina, i tassi di interruzione a causa di effetti collaterali sono stati rispettivamente dell'8% e del 15%.

**Uso nei pazienti anziani** Dei 7.785 pazienti con MDD trattati con desvenlafaxina negli studi clinici, il 5% aveva 65 anni o più. In generale, non sono state osservate differenze in termini di sicurezza ed efficacia tra questi pazienti e quelli più giovani. Tuttavia, negli studi a breve termine controllati con placebo, è stata osservata una maggiore incidenza di ipotensione sistolica ortostatica e, sia negli studi a breve termine che a lungo termine, entrambi controllati con placebo, è stata osservata una pressione arteriosa sistolica più elevata nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni rispetto a quelli di età inferiore a 65 anni trattati con desvenlafaxina. **Reazioni avverse riportate con altri SNRI** Sebbene il sanguinamento gastrointestinale non sia considerato una reazione avversa della desvenlafaxina stessa, è una reazione avversa di altri SNRI e può verificarsi anche con la desvenlafaxina.

**Segnalazione delle reazioni avverse sospette** È importante segnalare le reazioni avverse sospette dopo l'autorizzazione del medicinale. Consente il monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

**4.9 Sovradosaggio** C'è poca esperienza clinica sul sovradosaggio di desvenlafaxina negli esseri umani. Negli studi clinici pre-marketing non sono stati segnalati casi di sovradosaggio fatale di desvenlafaxina. Deve essere prescritto il minor numero possibile di compresse per ridurre il rischio di sovradosaggio. Dei pazienti inclusi negli studi clinici sulla MDD, quattro adulti hanno assunto dosi superiori a 800 mg di desvenlafaxina (4.000 mg [solo desvenlafaxina], 900, 1.800 e 5.200 mg [in combinazione con altri medicinali]); tutti i pazienti sono guariti. Inoltre, il figlio di 11 mesi di uno dei pazienti ha ingerito accidentalmente 600 mg di desvenlafaxina, è stato curato e guarito. Il trattamento di un sovradosaggio deve comportare l'adozione di misure generali utilizzate per il sovradosaggio con qualsiasi SSRI/SNRI. Devono essere fornite un'adeguata ossigenazione e ventilazione. La frequenza cardiaca e i segni vitali devono essere monitorati. Si raccomandano anche misure generali di supporto e sintomatiche. Se necessario, può essere indicata una lavanda gastrica utilizzando un sondino orogastrico di grosso calibro con adeguata protezione delle vie aeree se eseguita immediatamente dopo l'ingestione o in pazienti sintomatici. Deve essere somministrato anche carbone attivo. Non sono noti antidoti specifici per la desvenlafaxina. Indurre il vomito non è raccomandato. A causa del volume moderato di distribuzione del medicinale, il beneficio della diuresi forzata, della dialisi, dell'emoperfusione e dell'exanguinotrasfusione è discutibile (vedere paragrafo 5.2). Nel trattamento del sovradosaggio, deve essere presa in considerazione la possibilità che il paziente possa aver ingerito diversi medicinali. Il medico deve decidere se è necessario contattare un servizio di informazioni tossicologiche per ulteriori informazioni su come trattare un sovradosaggio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

**5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: altri antidepressivi, codice ATC: N06AX23. **Meccanismo d'azione** Studi non clinici hanno dimostrato che la desvenlafaxina è un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI). Si ritiene che l'efficacia della desvenlafaxina sia correlata alla promozione dei neurotrasmettitori serotonina e noradrenalina nel sistema nervoso centrale. *In vitro*, la desvenlafaxina manca di un'affinità significativa per molti recettori, inclusi i recettori muscarinico-colinergici, istamina H1 e 1-adrenergici. Lo stesso studio sul profilo di legame mostra che la desvenlafaxina manca anche di un'affinità significativa per diversi canali ionici, inclusi i canali del calcio, del cloro, del potassio e del sodio, nonché l'attività dell'inibitore della monoammina ossidasi (MAOI). **Prove sul disturbo depressivo maggiore** L'efficacia della desvenlafaxina nel trattamento della MDD è stata studiata in pazienti che soddisfacevano i criteri diagnostici del DSM-IV (*Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*) per il disturbo depressivo maggiore. In generale, dosi di 50-400 mg/die hanno mostrato efficacia in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, a breve termine (8 settimane) e in due studi sulla prevenzione delle ricadute condotti in pazienti ambulatoriali adulti con disturbo depressivo maggiore. La desvenlafaxina ha dimostrato la superiorità rispetto al placebo, misurata attraverso il miglioramento del punteggio totale sulla scala di valutazione della depressione di Hamilton (HAM-D) a 17 elementi e sulla scala delle impressioni globali cliniche - Miglioramento (CGI-I). L'analisi congiunta di questi studi ha mostrato una differenza media rispetto al placebo nella variazione in relazione al punteggio basale sulla scala HAM-D17 di 1,5 (0,9, 2,1), 2,2 (1,4, 2,9) e 2,4 (1,2, 3,6) per le dosi rispettivamente di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die. La percentuale di pazienti con punteggi CGI-I di 1 (molto migliorata) o 2 (molto migliorata) variava dal 55 al 61% per la desvenlafaxina (dose da 50 a 200 mg/die) rispetto al 45% nel gruppo placebo. Dei 7.785 pazienti valutati negli studi clinici pre-marketing con desvenlafaxina, il 5% aveva 65 anni o più. In generale, non sono state osservate differenze di efficacia tra questi pazienti e quelli più giovani. In uno studio a lungo termine (prevenzione delle ricadute), pazienti ambulatoriali adulti che soddisfacevano i criteri del DSM-IV per il disturbo depressivo maggiore, che hanno risposto a un trattamento acuto in aperto di 8 settimane con 50 mg/die di desvenlafaxina e che sono rimasti stabili per 12 settimane con desvenlafaxina, sono stati assegnati in modo casuale utilizzando un metodo in doppio cieco a rimanere in trattamento attivo o passare al placebo per un massimo di 26 settimane per valutare le ricadute. La risposta al trattamento durante la fase aperta è stata definita come un punteggio totale <11 sulla scala HAM-D17 e <2 sulla scala CGI-I nella valutazione al giorno 56; la mancata presentazione di un punteggio totale ≥16 sulla scala HAM-D17 in nessuna delle visite è stata definita come una risposta stabile. La ricidiva durante la fase in doppio cieco è stata definita come segue: (1) un punteggio totale >16 sulla

scala HAM-D17 in una qualsiasi delle visite, (2) interruzione del trattamento a causa di una risposta insoddisfacente, (3) ricovero in ospedale per depressione, (4) tentativo di suicidio o (5) suicidio. I pazienti che hanno ricevuto un trattamento continuo con desvenlafaxina sono rimasti significativamente più a lungo senza ricadute rispetto a quelli trattati con placebo. A 26 settimane, la probabilità stimata di recidiva di Kaplan-Meier era del 14% con il trattamento con desvenlafaxina rispetto al 30% con il trattamento con placebo. In un secondo studio randomizzato a lungo termine (prevenzione delle ricadute), i pazienti che hanno risposto dopo 12 settimane di trattamento acuto con desvenlafaxina 200-400 mg una volta al giorno in un disegno in aperto sono stati randomizzati a ricevere desvenlafaxina o placebo per altri 6 mesi. La risposta al trattamento durante la fase aperta è stata definita come un punteggio totale di <11 sulla scala HAM-D17 nella valutazione al giorno 84. La recidiva durante la fase in doppio cieco è stata definita come segue: (1) un punteggio totale di >16 sulla scala HAM-D17 in una qualsiasi delle visite, (2) un punteggio totale sulla scala CGI-I di >6 (contro il giorno 84) in qualsiasi visita, o (3) ritiro dallo studio a causa di una risposta insoddisfacente. I pazienti che hanno ricevuto desvenlafaxina hanno impiegato molto più tempo per vedere una ricaduta MDD rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo durante la fase in doppio cieco dello studio ( $p < 0,0001$ ). L'incidenza della recidiva nel periodo di follow-up in doppio cieco di 6 mesi è stata del 24% e del 42% rispettivamente per desvenlafaxina e placebo. Sono stati condotti due studi di confronto tra desvenlafaxina e venlafaxina retard rispetto al placebo con dosi flessibili di desvenlafaxina nell'intervallo da 200 a 400 mg al giorno. In uno di essi, né la desvenlafaxina (200-400 mg/die) né la venlafaxina (75-150 mg/die) erano diverse dal placebo. Nell'altro studio, il ritardo della venlafaxina (150-225 mg/die) era superiore al placebo, mentre la desvenlafaxina (200-400 mg/die) non era diversa dal placebo. Uno studio ha confrontato la desvenlafaxina (50-100 mg/die) e la duloxetina (60 mg/die) con il placebo. Nell'analisi non aggiustata per confronti multipli, desvenlafaxina 100 mg/die è risultata superiore al placebo con un'entità dell'effetto simile a duloxetina. In questo studio, la desvenlafaxina 50 mg/die non era diversa dal placebo.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche** La farmacocinetica dopo la somministrazione di una singola dose di desvenlafaxina è lineare e proporzionale alla dose compresa tra 50 e 600 mg. L'emivita terminale media,  $t_{1/2}$ , è di circa 11 ore. Somministrando una dose giornaliera, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario vengono raggiunte dopo circa 4-5 giorni. **Assorbimento e distribuzione** Allo stato stazionario, l'accumulo dopo molte dosi di desvenlafaxina è lineare e prevedibile dal profilo farmacocinetico della singola dose. La desvenlafaxina è ben assorbita, con una biodisponibilità orale assoluta dell'80% (coefficiente di variazione [CV] del 20%). Le concentrazioni plasmatiche massime ( $C_{max}$ ) sono state osservate 7,5 ore dopo la somministrazione orale. Dopo la somministrazione di dosi ripetute da 100 mg, si osservano rispettivamente un'AUC e concentrazioni plasmatiche massime di 6.747 ng-h/ml (CV del 23%) e 376 ng/ml (CV del 23%). La sua somministrazione con il cibo influenza minimamente l'assorbimento del medicinale. Dopo la somministrazione con cibi a basso, medio e alto contenuto di grassi, si osservano aumenti della  $C_{max}$  di circa il 16% dopo aver consumato cibi ad alto contenuto di grassi. Non sono state registrate variazioni nei valori di AUC per nessuno degli alimenti. Il legame della desvenlafaxina alle proteine plasmatiche è basso (30%) e indipendente dalla concentrazione del medicinale. Il volume di distribuzione della desvenlafaxina allo stato stazionario dopo somministrazione endovenosa è di 3,4 l/kg, il che indica che è distribuito ai compartimenti non vascolari.

**Biotrasformazione ed eliminazione** Circa il 45% della desvenlafaxina viene eliminato immutato nelle urine. La desvenlafaxina viene metabolizzata principalmente attraverso la coniugazione con l'O-glucuronide e, in misura minore, attraverso il metabolismo ossidativo.

Circa il 19% della dose somministrata viene eliminata sotto forma di metabolita glucuronide e una quantità <5% come metabolita ossidativo (N,O-didesmetilvenlafaxina) nelle urine. CYP3A4 è l'isoenzima del citocromo P450 predominante che media nel metabolismo ossidativo (N-demetilazione) della desvenlafaxina. La via metabolica del CYP2D6 non è influenzata, quindi dopo la somministrazione di 100 mg, la farmacocinetica della desvenlafaxina è risultata simile nei soggetti con un fenotipo metabolizzatore lento e veloce del CYP2D6. *In vitro*, la desvenlafaxina non inibisce gli isoenzimi CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19 e 3A4 né induce l'espressione del CYP3A4 o di altri isoenzimi. La desvenlafaxina non è né un substrato né un inibitore del trasportatore della glicoproteina P, secondo i dati ottenuti *in vitro*. **Popolazioni speciali Pazienti anziani** In uno studio su volontari sani che hanno ricevuto una dose fino a 300 mg, è stata osservata una riduzione età-dipendente della clearance della desvenlafaxina, che ha portato a un aumento del 32% della  $C_{max}$  e del 55% dei valori dell'AUC in individui di età superiore a 75 anni, rispetto a individui di età compresa tra 18 e 45 anni. Gli individui di età compresa tra 65 e 75 anni non hanno presentato cambiamenti nella  $C_{max}$ , ma hanno mostrato un aumento di circa il 32% nell'AUC rispetto agli individui di età compresa tra 18 e 45 anni (vedere paragrafo 4.2). **Popolazione pediatrica** Non sono disponibili dati di farmacocinetica per i bambini. **Compromissione epatica** La farmacocinetica di desvenlafaxina 100 mg è stata studiata in soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A, n = 8), moderata (Child-Pugh B, n = 8) e grave (Child-Pugh C, n = 8) e in volontari sani (n = 12). L'AUC media è aumentata di circa il 31% e il 35% nei pazienti con compromissione epatica moderata e grave, rispettivamente, rispetto ai volontari sani. I valori medi di AUC erano comparabili in individui con compromissione epatica lieve e in volontari sani (differenza <5%). La clearance sistemica (CL/F) è diminuita di circa il 20% e il 36% rispettivamente nei pazienti con compromissione epatica moderata e grave, rispetto ai volontari sani. I valori di CL/F in individui con compromissione epatica lieve erano paragonabili a quelli di volontari sani (differenza <5%). Il  $t_{1/2}$  medio è cambiato di circa 10 ore nei volontari sani e negli individui con compromissione epatica lieve a 13 e 14 ore in quelli con compromissione epatica moderata e grave, rispettivamente. **Compromissione renale** La farmacocinetica di desvenlafaxina 100 mg è stata studiata in soggetti con compromissione renale lieve (n = 9), moderata (n = 8) e grave (n = 7), in soggetti con malattia renale terminale (TKD) che necessitavano di dialisi (n = 9) e in controlli volontari sani di pari età (n = 8). L'eliminazione ha presentato una correlazione significativa con la clearance della creatinina (CrCl). La clearance corporea totale è stata ridotta del 29%, 39% e 51% nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave (CrCl 24 h <30 ml/min), rispettivamente, e del 58% negli individui con TKD, rispetto ai volontari sani. Questa riduzione della clearance ha portato ad aumenti dell'AUC del 42%, 56% e 108% in pazienti con sintomi lievi (24hCrCl=50-80 ml/min), moderati (24hCrCl=30-50 ml/min) e gravi (24hCrCl<30 ml/min) danno renale, rispettivamente, e 116% nei soggetti con TKD. L'emivita terminale media è stata prolungata da 11,1 ore nei soggetti di controllo a 13,5, 15,5 e 17,6 ore nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave, rispettivamente, e 22,8 ore nei soggetti con TKD. Per i pazienti con compromissione renale grave (24h CrCl<30 ml/

min) o TKD, si raccomanda di aggiustare la dose (vedere paragrafo 4.2). Durante una procedura di emodialisi standard di 4 ore, meno del 5% del medicinale è stato eliminato dall'organismo. Pertanto, non devono essere somministrate dosi aggiuntive ai pazienti dopo la dialisi.

**Modifiche all'ECG** Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti rispetto al placebo in termini di intervalli QT, QTc, PR e QRS. In uno studio specifico dell'intervallo QTc utilizzando determinati criteri determinati in modo prospettico, la desvenlafaxina non ha causato il prolungamento dell'intervallo QT. Non sono state osservate differenze tra il trattamento con placebo e desvenlafaxina in termini di intervallo QRS.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza** I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. È stata osservata una riduzione della fertilità in uno studio in cui ratti maschi e femmine hanno ricevuto desvenlafaxina. Questo effetto è stato osservato a dosi orali circa 30 volte e 5 volte la dose massima umana di 200 mg/die. Dopo somministrazione orale di desvenlafaxina a femmine di ratto e coniglio gravide a dosi tossiche per la madre durante il periodo dell'organogenesi, è stata osservata una riduzione del peso fetale e della sopravvivenza delle nidiate nei primi 4 giorni di lattazione. La causa della morte che è stata osservata con un'esposizione da 5 a 30 volte superiore alla dose massima nell'uomo di 200 mg/die non è nota. Non è stata osservata alcuna evidenza di teratogenicità.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

50 mg:	100 mg:
<b>Eccipienti</b>	
Acido stearico (E 570)	Acido stearico (E 570)
Cellulosa, microcristallina (E 460)	Cellulosa, microcristallina (E 460)
Ipromellosa Tipo 2208, 100 Pa.s (E 464)	Ipromellosa Tipo 2208, 100 Pa.s (E 464)
Magnesio Stearato (E 470b)	Magnesio Stearato (E 470b)
Silice colloidale anidra (E 551)	Silice colloidale anidra (E 551)
Talco (E 553b)	Talco (E 553b)
<i>Nucleo totale del tablet</i>	<i>Nucleo totale del tablet</i>
<b>Materiale di rivestimento composto da:</b>	
Biossido di titanio (E171)	Biossido di titanio (E171)
Macrogol 3350 (E 1521)	Macrogol 3350 (E 1521)
Poli (alcol vinilico) (E 1203)	Poli (alcol vinilico) (E 1203)
Ossido di ferro giallo (E 172)	Lacca alluminio giallo tramonto FCF (E 110)
Ossido di ferro rosso (E 172)	Ossido di ferro rosso (E 172)
Talco (E 553b)	Talco (E 553b)

**6.2 Incompatibilità** Non pertinente

**6.3 Periodo di validità** 2 anni

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione speciale di conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio-PVC/PE/PVdC o blister in alluminio-OPA/Alu/PVC.

50 mg: Blister contenenti 20, 28, 30, 50, 100 compresse.

100 mg: Blister contenenti 28, 30, 50, 100 compresse.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neuraxpharm Italy S.p.A. Via Piceno Aprutina, 47 - 63100 Ascoli Piceno (AP), Italia

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

049821010 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 20 Compresse In Blister Al/Pvc/Pe/Pvdc  
 049821022 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 28 Compresse In Blister Al/Pvc/Pe/Pvdc  
 049821098 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 30 Compresse In Blister Al/Pvc/Pe/Pvdc  
 049821034 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50 Compresse In Blister Al/Pvc/Pe/Pvdc  
 049821046 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 100 Compresse In Blister Al/Pvc/Pe/Pvdc  
 049821059 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 20 Compresse In Blister Al/Opa/Al/Pvc  
 049821061 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 28 Compresse In Blister Al/Opa/Al/Pvc  
 049821200 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 30 Compresse In Blister Al/Opa/Al/Pvc  
 049821073 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50 Compresse In Blister Al/Opa/Al/Pvc  
 049821085 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 100 Compresse In Blister Al/Opa/Al/Pvc  
 049821097 - "100 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 28 Compresse In Blister Al/Pvc/Pe/Pvdc  
 049821224 - "100 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 30 Compresse In Blister Al/Pvc/Pe/Pvdc  
 049821109 - "100 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50 Compresse In Blister Al/Pvc/Pe/Pvdc  
 049821111 - "100 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 100 Compresse In Blister Al/Pvc/Pe/Pvdc  
 049821123 - "100 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 28 Compresse In Blister Al/Opa/Al/Pvc  
 049821212 - "100 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 30 Compresse In Blister Al/Opa/Al/Pvc  
 049821135 - "100 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50 Compresse In Blister Al/Opa/Al/Pvc  
 049821147 - "100 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 100 Compresse In Blister Al/Opa/Al/Pvc

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11/04/2022

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/11/2022

## CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## CONFEZIONI E CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA RIMBORSABILITÀ

- "Faxilex 50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" - 28 Compresse - Prezzo al pubblico €

13,50 - Classe C/RR

- "Faxilex 100 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" - 28 Compresse - Prezzo al pubblico €

23,50 - Classe C/RR