

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fasilex 50 mg comprimidos de libertação prolongada
Fasilex 100 mg comprimidos de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 50 mg de desvenlafaxina (como benzoato).
Cada comprimido contém 100 mg de desvenlafaxina (como benzoato).

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido de 100 mg contém 0,145 mg de laca de alumínio amarelo-sunset FCF (E110), ver secção 4.4.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada.

- 50 mg: Comprimido rosa claro, biconvexo, redondo, com um diâmetro de $9,6 \pm 0,2$ mm.
- 100 mg: Comprimido vermelho alaranjado, biconvexo, redondo, com um diâmetro de $10,1 \pm 0,2$ mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Tratamento da perturbação depressiva major (PDM) em adultos.

4.2. Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de desvenlafaxina é de 50 mg administrados uma vez por dia, com ou sem alimentos. O intervalo de dose terapêutica é de 50 a 200 mg uma vez por dia. A dose só deve ser aumentada após avaliação clínica e não deve exceder 200 mg. Dado o risco de efeitos indesejáveis relacionados com a dose, deve ser mantida a dose eficaz mais baixa. Se o aumento da dose for indicado, deve ser feito gradualmente, em intervalos de, pelo menos, 7 dias.

O consenso geral é que episódios agudos de perturbação depressiva major requerem tratamento farmacológico contínuo durante vários meses ou mais. Os doentes devem manter a mesma dose com a qual obtiveram uma resposta. Devem ser reavaliados periodicamente para determinar a necessidade de continuar o tratamento.

Recomenda-se que os comprimidos de desvenlafaxina sejam tomados aproximadamente à mesma hora todos os dias. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros com um líquido e não devem ser divididos, esmagados, mastigados ou dissolvidos.

Compromisso hepático

A dose não precisa de ser ajustada para doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Para doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina de 24 horas [CrCl] <30 ml/min) ou doença renal terminal (DRT), a dose inicial recomendada é de 50 mg de dois em dois dias.

Uma vez que foi observada uma grande variabilidade interindividual na depuração nestes doentes, recomenda-se que a dose seja estabelecida para cada doente individualmente. Não devem ser administradas doses adicionais em doentes após diálise.

Doentes idosos

Com base apenas na idade não é necessário ajustar a dose. Contudo, ao determinar a dose em doentes idosos, há que lembrar que pode existir uma redução da depuração renal da desvenlafaxina (ver Compromisso renal). As doses devem ser cuidadosamente aumentadas para reduzir o risco de hipotensão ortostática (ver secções 4.8 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de desvenlafaxina em doentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas (ver secção 4.4).

Descontinuação de desvenlafaxina

Foram notificados sintomas associados à descontinuação de desvenlafaxina, outros IRSN e ISRS. A descontinuação abrupta deve ser evitada sempre que possível. Ao descontinuar o tratamento com desvenlafaxina, a dose deve ser gradualmente reduzida durante um período de, pelo menos, uma a duas semanas, de forma a reduzir o risco de reações de privação (2 semanas ou mais em doentes tratados durante mais de 6 semanas) (ver secções 4.4 e 4.8). Se durante uma diminuição da dose, ou descontinuação do tratamento, ocorrerem sintomas intoleráveis, a necessidade de retomar a dose anteriormente prescrita deverá ser avaliada. Subsequentemente, o médico poderá continuar com a redução da dose, mas de forma mais gradual.

Mudar de tratamento de outros antidepressivos para desvenlafaxina

Foram notificados sintomas de privação quando o tratamento é alterado de outros antidepressivos, incluindo venlafaxina, para desvenlafaxina. Para minimizar os sintomas de privação, pode ser necessário reduzir gradualmente o antidepressivo inicial.

Utilizar desvenlafaxina com IMAOs reversíveis como linezolida ou azul de metileno

Não iniciar o tratamento com desvenlafaxina em doentes que estão a ser tratados com um IMAO reversível, como linezolida, ou naqueles a quem foi administrado azul de metileno intravenoso, devido ao aumento do risco de síndrome serotoninérgica (ver secção 4.3). No caso dos doentes que necessitam de tratamento mais urgente devido a uma doença psiquiátrica, deve considerar-se tratamento não farmacológico, incluindo hospitalização.

Em alguns casos, os doentes em tratamento com desvenlafaxina requerem tratamento urgente com linezolida ou azul de metileno intravenoso. Se não existirem tratamentos alternativos aceitáveis e for considerado que os potenciais benefícios do tratamento com linezolida ou azul de metileno intravenoso são superiores ao risco de síndrome serotoninérgica num determinado doente, então o tratamento com desvenlafaxina deve ser interrompido imediatamente e linezolida ou azul de metileno poderão ser administrados. O doente deve ser monitorizado no caso de surgirem sintomas de síndrome serotoninérgica no espaço de duas semanas ou até 24 horas após a última dose de linezolida ou azul de metileno intravenoso, seja qual for a primeira (ver secção 4.4). O tratamento com desvenlafaxina pode ser retomado 24 horas após a última dose de linezolida ou azul de metileno intravenoso.

Modo de administração

Via oral

4.3. Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, à venlafaxina, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A desvenlafaxina não deve ser administrada concomitantemente com inibidores da monoamino oxidase (IMAOs), ou até 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO. Tendo em conta a semivida da desvenlafaxina, o tratamento com IMAO não deve ser iniciado até, pelo menos, 7 dias após a interrupção do tratamento com desvenlafaxina (ver secção 4.5). O início do tratamento com desvenlafaxina está também contraindicado em doentes que estão a ser tratados com um IMAO reversível, como linezolida, ou naqueles a quem foi administrado azul de metileno intravenoso, devido ao aumento do risco de síndrome serotoninérgica (ver secções 4.2 e 4.4).

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Suicídio/ideação suicida ou agravamento da situação clínica

A depressão está associada ao aumento do risco de ideação suicida, autoflagelação e suicídio (acontecimentos relacionados com o suicídio). O risco prevalece até que ocorra remissão significativa. Como durante as primeiras semanas ou mais de tratamento pode não se verificar qualquer melhoria, os doentes deverão ter uma vigilância mais rigorosa até que essa melhoria ocorra. De acordo com a prática clínica, em geral, o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais da recuperação.

Os doentes com antecedentes de acontecimentos relacionados com o suicídio ou que apresentem um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento, apresentam também um maior risco de ideação suicida ou de tentativa de suicídio, devendo por este motivo ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. Uma meta-análise de estudos clínicos com medicamentos antidepressivos, controlados com placebo, em doentes adultos com distúrbios psiquiátricos, demonstrou um aumento do risco de comportamentos relacionados com o suicídio, em doentes com menos de 25 anos, a tomar antidepressivos comparativamente aos doentes a tomar placebo.

A terapêutica medicamentosa deverá ser acompanhada de uma monitorização rigorosa, em particular nos doentes de maior risco, especialmente na fase inicial do tratamento ou na sequência de alterações posológicas. Os doentes, e os prestadores de cuidados de saúde, devem ser alertados para a necessidade de monitorização relativamente a qualquer agravamento da situação clínica, pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio e alterações pouco habituais no comportamento, e para procurar assistência médica imediatamente caso estes sintomas ocorram.

Os sintomas que podem ocorrer são, por exemplo, ansiedade, agitação, ataques de pânico, insónia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia (inquietação psicomotora), hipomania e mania, especialmente ao iniciar o tratamento ou sempre que a dose ou o regime posológico são alterados.

Para doentes em risco de tentativas de suicídio, deve ser fornecida a menor quantidade de medicamento para reduzir o risco de sobredosagem.

Disfunção sexual

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSN) podem causar

sintomas de disfunção sexual (ver secção 4.8). Foram notificados casos de disfunção sexual prolongada cujos sintomas persistiram apesar da descontinuação dos IRSN.

População pediátrica

A desvenlafaxina não deve ser utilizada no tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Foram observados com maior frequência comportamentos relacionados com o suicídio (tentativa de suicídio e ideação suicida) e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e cólera) em ensaios clínicos com crianças e adolescentes que se encontravam a tomar antidepressivos, em comparação com os que se encontravam a tomar placebo. Se, não obstante, com base na necessidade clínica, a decisão de tratamento for tomada, o doente deve ser rigorosamente monitorizado em relação ao aparecimento de sintomas suicidas. Não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo em crianças e adolescentes no que se refere ao crescimento, à maturação e ao desenvolvimento cognitivo e comportamental.

Mania/hipomania

Foram descritos casos de mania com desvenlafaxina em ensaios clínicos. Numa pequena percentagem de doentes com perturbações do humor tratados com antidepressivos, incluindo a desvenlafaxina, podem ser observados sintomas de mania/hipomania. A desvenlafaxina deve ser utilizada com precaução nos doentes com antecedentes pessoais ou familiares de mania ou hipomania.

Síndrome serotoninérgica ou reações semelhantes a Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM)

Tal como com outros medicamentos serotoninérgicos, durante o tratamento com desvenlafaxina, pode ocorrer síndrome serotoninérgica ou reações semelhantes a síndrome neuroléptica maligna (SNM), uma condição potencialmente fatal, especialmente durante a utilização concomitante com outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo triptanos, IRSs, outros IRSNs, lítio, sibutramina, fentanilo e seus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina e hipericão [*Hypericum perforatum*]), com medicamentos que afetam o metabolismo da serotonina (tais como IMAOs, incluindo linezolida (um antibiótico que é um IMAO reversível não seletivo) e azul de metileno intravenoso, ou com antipsicóticos ou outros agonistas da dopamina (ver secções 4.2, 4.3 e 4.5). Os sintomas de síndrome serotoninérgica podem incluir alterações do estado mental (por exemplo, agitação, alucinações e coma), instabilidade neurovegetativa (por exemplo, taquicardia, hipertensão lábil e hipertermia), aberrações neuromusculares (por exemplo, hiperreflexia e falta de coordenação) e/ou sintomas gastrointestinais (por exemplo, náuseas, vômitos e diarreia). A síndrome serotoninérgica na sua forma mais grave pode assemelhar-se a SNM, que inclui hipertermia, rigidez muscular, instabilidade neurovegetativa com possível flutuação rápida dos sinais vitais e alteração do estado mental (ver secção 4.5).

Se o tratamento concomitante com desvenlafaxina e outros agentes que podem afetar os sistemas de neurotransmissão serotoninérgica e/ou dopaminérgica se justificar, é recomendável monitorizar o doente muito atentamente, especialmente quando se inicia o tratamento ou quando a dose é aumentada.

Não se recomenda a utilização concomitante de desvenlafaxina e percursores da serotonina (tais como suplementos de triptofano).

Administração concomitante de medicamentos contendo venlafaxina e/ou desvenlafaxina

A desvenlafaxina é o principal metabolito ativo da venlafaxina, um medicamento utilizado para tratar a depressão, a ansiedade generalizada, a ansiedade social e a perturbação de pânico. Produtos contendo desvenlafaxina não devem ser utilizados concomitantemente com produtos contendo venlafaxina ou outros produtos contendo desvenlafaxina.

Glaucoma de ângulo fechado

Uma vez que foram notificados casos de midríase associados ao uso de desvenlafaxina, os doentes com pressão intraocular elevada ou em risco de desenvolverem glaucoma de ângulo fechado agudo devem ser cuidadosamente monitorizados.

Pressão arterial

Em ensaios clínicos, foram observados aumentos da pressão arterial em alguns doentes, especialmente naqueles tratados com doses elevadas. A hipertensão pré-existente deve ser controlada antes do tratamento com desvenlafaxina. A pressão arterial de doentes que estão a receber tratamento com desvenlafaxina deve ser monitorizada regularmente. Durante o tratamento com desvenlafaxina, foram notificados casos de pressão arterial elevada que requereram tratamento imediato. Aumentos sustentados da pressão arterial podem causar efeitos indesejáveis. Em doentes que sofreram um aumento sustentado da pressão arterial durante o tratamento com desvenlafaxina, deve considerar-se a redução da dose ou a interrupção do tratamento. Deve ser dada especial atenção aos doentes cujo estado de saúde é comprometido pelos aumentos da pressão arterial (ver secção 4.8).

Perturbações cardiovasculares/cerebrovasculares

Recomenda-se precaução ao administrar desvenlafaxina a doentes com perturbações cardiovasculares ou cerebrovasculares ou alteração do metabolismo dos lípidos (ver secção 4.8). Em ensaios clínicos com desvenlafaxina, foram observados aumentos dependentes da dose na pressão arterial e na frequência cardíaca.

Desvenlafaxina não foi avaliada sistemicamente em doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio recente, doença cardíaca instável, hipertensão descontrolada ou doença cerebrovascular. Os doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio recente, doença cardíaca instável ou hipertensão arterial descontrolada foram excluídos de todos os ensaios clínicos.

Lípidos do soro

Foram observadas, em ensaios clínicos, elevações relacionadas com a dose no colesterol total sérico em jejum, colesterol LDL (lipoproteínas de baixa densidade), e triglicéridos. A medição dos lípidos do soro deve ser considerada durante o tratamento com desvenlafaxina.

Convulsões

Foram notificados casos de convulsões em ensaios clínicos com desvenlafaxina. A desvenlafaxina não foi avaliada sistematicamente em doentes com perturbações compulsivas. Os doentes com antecedentes de convulsões foram excluídos dos ensaios clínicos. Devem ser tomadas precauções ao prescrever desvenlafaxina nestes doentes. O tratamento deve ser descontinuado em qualquer doente que desenvolva convulsões.

Agressividade

Num pequeno número de doentes tratados com antidepressivos, incluindo desvenlafaxina, pode ocorrer agressividade. Esta foi notificada durante o início, as alterações de dose, ou a descontinuação do tratamento. Tal como acontece com outros antidepressivos, devem ser tomadas precauções ao utilizar desvenlafaxina em doentes com antecedentes de agressividade.

Hemorragia anormal

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN), incluindo a desvenlafaxina, podem aumentar o risco de acontecimentos hemorrágicos. A utilização concomitante de ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), varfarina e outros anticoagulantes podem aumentar este risco. Os acontecimentos hemorrágicos relacionados com ISRS e IRSN vão desde equimose, hematoma, epistaxe e petéquias até hemorragia gastrointestinal e potencialmente fatal. Os doentes devem ser alertados para o risco de hemorragia associada à utilização concomitante de desvenlafaxina e AINEs, ácido acetilsalicílico e outros medicamentos que possam afetar a coagulação sanguínea e aumentar o risco de hemorragia.

Os IRSN podem aumentar o risco de hemorragia pós-parto (ver secções 4.6, 4.8).

Acatisia/inquietação psicomotora

A utilização de inibidores seletivos da recaptação da serotonina/inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (ISRS/IRSN) tem sido associada ao aparecimento de acatisia, caracterizada por inquietação subjetivamente ansiosa ou desconfortável, e necessidade de estar em movimento, frequentemente acompanhada por dificuldade de permanecer sentado ou em repouso. Esta situação é mais frequente nas primeiras semanas de tratamento. Nos doentes que desenvolvam estes sintomas, o aumento da dose pode ser prejudicial.

Hiponatremia

Foram descritos casos de hiponatremia e/ou síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH) durante o tratamento com ISRS ou IRSN. Devem ser tomadas precauções ao utilizar desvenlafaxina em doentes em risco de hiponatremia, tais como doentes com hipovolemia ou aqueles que estão desidratados, incluindo doentes idosos e doentes a serem tratados com diuréticos.

Sintomas de privação observados ao interromper o tratamento com ISRS/IRSN

Quando o tratamento é interrompido, é frequente observar sintomas de privação, especialmente se for interrompido subitamente (ver secção 4.8).

Durante a comercialização de ISRS/IRSN, registaram-se notificações espontâneas de efeitos indesejáveis provocados pela descontinuação deste tipo de medicamento, especialmente se for feita subitamente. Os sintomas mais frequentemente notificados incluem: oscilações do humor, irritabilidade, agitação, tonturas, alterações sensoriais (por exemplo, parestesia, incluindo sensação de choque elétrico), ansiedade, confusão, cefaleia, letargia, labilidade emocional, insónia, hipomania, acufenos e convulsões. Embora estes sintomas sejam, geralmente, autolimitados, foram notificados casos de sintomas de privação graves.

Xerostomia

Foi notificada xerostomia em 18% dos doentes tratados com desvenlafaxina. Esta pode aumentar o risco de cáries e os doentes devem ser aconselhados sobre a importância da higiene oral.

Advertências sobre excipientes

Fasilex 100 mg comprimidos de libertação prolongada, pode causar reações alérgicas, pois contém laca de alumínio amarelo sunset FCF (E110).

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibidores da monoamino oxidase (IMAO)

A desvenlafaxina é contraindicada em doentes que estão a tomar IMAOs. A desvenlafaxina é um inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina. A desvenlafaxina não deve ser administrada em associação com inibidores da monoamino oxidase (incluindo IMAOs reversíveis, tais como linezolida ou azul de metileno intravenoso), ou até 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO. Tendo em conta a semivida da desvenlafaxina, o tratamento com IMAO não deve ser iniciado até, pelo menos, 7 dias após a interrupção do tratamento com desvenlafaxina (ver secção 4.3).

Medicamentos que atuam no sistema nervoso central (SNC)

A utilização de desvenlafaxina em associação com outros medicamentos que atuam no SNC não foi estudada pormenorizadamente, exceto nos casos descritos nesta secção. Assim, recomenda-se precaução ao administrar desvenlafaxina em associação com outros medicamentos que atuam no SNC.

Síndrome serotoninérgica

Tal como com outros medicamentos serotoninérgicos, esta síndrome, uma condição potencialmente fatal, pode ocorrer durante o tratamento com desvenlafaxina, especialmente durante a utilização concomitante com outros medicamentos que podem afetar o sistema neurotransmissor serotoninérgico (incluindo triptanos, ISRSs, outros IRSNs, lítio, sibutramina, fentanilo e seus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina e hipericão [*Hypericum perforatum*]), com medicamentos que afetam o metabolismo da serotonina (tais como IMAOs, incluindo linezolida (um antibiótico que é um IMAO reversível não seletivo) e azul de metileno, ou com percussores da serotonina (tal como suplementos de triptofano) (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

Se o tratamento concomitante com desvenlafaxina e um ISRS, um IRSN ou um agonista do recetor da 5-hidroxitriptamina (triptano) for clinicamente justificado, é recomendável monitorizar o doente muito atentamente, especialmente quando inicia o tratamento ou quando a dose é aumentada. A utilização concomitante de desvenlafaxina e percussores da serotonina (tais como suplementos de triptofano) não é recomendada (4.4).

Etanol

Num ensaio clínico, foi demonstrado que a desvenlafaxina não aumenta significativamente o compromisso das capacidades intelectuais e motoras provocado pelo etanol. Contudo, tal como com todos os medicamentos que atuam no SNC, os doentes devem ser aconselhados a evitar o consumo de álcool durante o tratamento com Fasilex.

Potencial de outros medicamentos afetarem a desvenlafaxina

Inibidores da CYP3A4

A CYP3A4 está minimamente envolvida na eliminação da desvenlafaxina. Num ensaio clínico, o cetoconazol (200 mg, duas vezes por dia) aumentou a área sob a curva concentração-tempo (AUC) da desvenlafaxina (400 mg, dose única) em aproximadamente 43%, uma interação fraca, e a C_{max} em aproximadamente 8%. A utilização concomitante de desvenlafaxina e inibidores potentes da CYP3A4 pode levar a concentrações mais elevadas de desvenlafaxina. Portanto, recomenda-se precaução em doentes cujo tratamento inclui um inibidor da CYP3A4 e desvenlafaxina concomitantemente.

Inibidores de outras enzimas CYP

Com base em estudos *in vitro*, não é exetável que os medicamentos que inibem as isoenzimas CYP1A1, 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2E1 tenham um impacto significativo na farmacocinética da desvenlafaxina.

Potencial da desvenlafaxina para afetar outros medicamentos

Medicamentos metabolizados pela CYP2D6

Ao administrar desvenlafaxina numa dose de 100 mg por dia juntamente com uma dose única de 50 mg de desipramina, um substrato da CYP2D6, a AUC da desipramina aumentou em 17%. Ao administrar 400 mg, a AUC da desipramina aumentou em, aproximadamente, 90%. A utilização concomitante de desvenlafaxina e um medicamento metabolizado pela CYP2D6 pode levar a concentrações mais elevadas do referido medicamento. Contudo, ensaios clínicos demonstraram que a desvenlafaxina não tem nenhum efeito clinicamente relevante no metabolismo da CYP2D6 a uma dose de 100 mg por dia.

Medicamentos metabolizados pela CYP3A4

In vitro, a desvenlafaxina não inibe nem induz as isoenzimas CYP3A4.

Num ensaio clínico, aquando da administração de 400 mg por dia de desvenlafaxina com uma dose única de 4 mg de midazolam, um substrato da CYP3A4, a AUC do midazolam diminuiu em, aproximadamente, 31%. Num segundo ensaio, no qual foram administrados 50 mg por dia de desvenlafaxina com uma dose única de 4 mg de midazolam, a AUC e a C_{max} do midazolam diminuíram em, aproximadamente, 29% e 14%, respetivamente.

A utilização concomitante de desvenlafaxina e medicamentos substratos da CYP3A4 pode levar a menos exposição aos referidos medicamentos.

Medicamentos metabolizados por uma associação de CYP2D6 e CYP3A4

Foi administrada uma dose única de 40 mg de tamoxifeno, inicialmente metabolizado para os seus metabolitos ativos 4-hidroxitamoxifeno e endoxifeno pela CYP2D6 com uma pequena contribuição da CYP3A4, juntamente com desvenlafaxina (100 mg por dia). A AUC do tamoxifeno aumentou em 3% com a administração concomitante de desvenlafaxina. A AUC do 4-hidroxitamoxifeno aumentou em 9% e a do endoxifeno diminuiu em 12%.

Quando a desvenlafaxina foi administrada numa dose de 100 mg por dia juntamente com uma dose única de 5 mg de aripiprazol, um substrato da CYP2D6 e da CYP3A4, metabolizado para o metabolito ativo dehidro-aripiprazol, a AUC do aripiprazol aumentou em 6% e a do dehidro-aripiprazol aumentou em 3%.

Ensaio clínico mostraram que a desvenlafaxina usada numa dose de 100 mg por dia não tem efeitos clínicos relevantes nos medicamentos metabolizados por uma combinação das enzimas CYP2D6 e CYP3A4.

Interferências com testes laboratoriais

Foram notificados falsos positivos em imunoensaios na urina para fenciclidina (PCP) e anfetaminas em doentes que estão a tomar desvenlafaxina. Isto deve-se à falta de especificidade dos testes realizados. Os falsos positivos são expectáveis em testes durante vários dias após a descontinuação do tratamento com desvenlafaxina. Testes de confirmação, tais como cromatografia gasosa e espectrometria de massa, irão distinguir a desvenlafaxina da PCP e anfetamina.

Terapia eletroconvulsivante

Não existem dados clínicos que estabeleçam os riscos e/ou benefícios da terapia eletroconvulsivante em associação com o tratamento com desvenlafaxina.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de desvenlafaxina em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A desvenlafaxina só deve ser administrada a mulheres grávidas se os benefícios esperados superarem os riscos possíveis.

Dados epidemiológicos sugeriram que a utilização de ISRS na gravidez, especialmente perto do final da gravidez, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HTPPRN). Embora nenhum estudo tenha investigado a associação entre HTPPRN e o tratamento com IRSN, o possível risco com desvenlafaxina não pode ser excluído, tendo em conta o mecanismo de ação relacionado (inibição da recaptação da serotonina).

Se a desvenlafaxina for usada durante a gravidez ou imediatamente antes do parto, podem desenvolver-se sintomas de privação no recém-nascido. Foram descritas complicações que requereram suporte respiratório, alimentação através de sonda ou hospitalização prolongada em recém-nascidos expostos a ISRS ou IRSN, incluindo venlafaxina, após o terceiro trimestre. Estas complicações podem ocorrer imediatamente após o parto.

Dados observacionais indicam um risco aumentado (menos de 2 vezes) de hemorragia pós-parto na sequência da exposição a ISRS/IRSN no último mês antes do parto (ver secções 4.4 e 4.8).

Amamentação

A desvenlafaxina é excretada no leite materno. Devido ao potencial para reações adversas graves em bebés amamentados, tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da

amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Fasilex tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A desvenlafaxina pode causar sedação e tonturas. Consequentemente, os doentes devem ser informados de que se sentirem sedação ou tonturas devem evitar a realização de tarefas potencialmente perigosas, tais como conduzir ou utilizar máquinas.

4.8. Efeitos indesejáveis

Efeitos indesejáveis em ensaios clínicos sobre PDM

A segurança da desvenlafaxina foi estabelecida em ensaios clínicos sobre PDM com um total de 7.785 doentes que foram expostos a uma dose de desvenlafaxina dentro do intervalo situado entre, pelo menos, 10 a 400 mg/dia. A segurança a longo prazo foi avaliada em mais de 2.000 doentes com PDM que foram expostos à desvenlafaxina durante, pelo menos, 6 meses e em mais de 400 doentes que foram expostos durante 1 ano.

Na maioria dos casos, os efeitos indesejáveis foram mais frequentes durante a primeira semana de tratamento, e foram ligeiros ou moderados. No geral, a frequência dos efeitos indesejáveis estava relacionada com a dose.

A tabela seguinte indica os efeitos indesejáveis observados em todos os ensaios clínicos pré-comercialização sobre PDM realizados em toda o intervalo de doses estudadas, desde 10 a 400 mg de desvenlafaxina.

A frequência dos efeitos indesejáveis classifica-se da seguinte forma:

Muito frequentes $\geq 1/10$

Frequentes $\geq 1/100$, $< 1/10$

Pouco frequentes $\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$

Raros $\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$

Muito raros $\leq 1/10.000$

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Os efeitos indesejáveis estão organizados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada intervalo de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis [‡]
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes	hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	apetite diminuído
Raros	hiponatremia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Muito frequentes	insónia
Frequentes	ansiedade, nervosismo, anorgasmia, libido diminuída, pesadelos
Pouco frequentes	despersonalização, orgasmo anormal,

	síndrome de privação
Raros	alucinações, hipomania, mania
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	tonturas, cefaleia
Frequentes	sonolência, tremor, déficit de atenção, parestesia, disgeusia
Pouco frequentes	síncope
Raros	convulsões, distonia
Frequência desconhecida	Síndrome serotoninérgica**
Afeções oculares	
Frequentes	midríase, visão turva
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes	acufenos, vertigens
Cardiopatias	
Frequentes	taquicardia, palpitações
Vasculopatias	
Frequentes	afrontamentos
Pouco frequentes	algidez periférica, hipotensão ortostática
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	bocejar
Pouco frequentes	epistaxe
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	náuseas, xerostomia, obstipação
Frequentes	vômitos, diarreia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	hiperidrose
Frequentes	erupção cutânea
Pouco frequentes	alopecia
Raros	angioedema**, reação de fotossensibilidade
Frequência desconhecida	síndrome de Stevens-Johnson**
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes	rigidez musculoesquelética
Doenças renais e urinárias	

Pouco frequentes	proteinúria, retenção urinária, dificuldade em urinar
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes	disfunção erétil*, ejaculação retardada*, insuficiência ejaculatória
Pouco frequentes	disfunção sexual, perturbação da ejaculação*
Frequência desconhecida	hemorragia pós-parto***
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	fadiga, astenia, calafrios, nervosismo, irritabilidade
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	pressão arterial alta, aumento de peso, diminuição de peso
Pouco frequentes	provas funcionais do fígado alteradas, triglicéridos no sangue aumentados, prolactinemia aumentada, hipercolesterolemia

‡Os efeitos indesejáveis com uma frequência de <1% foram calculados manualmente; aqueles ≥1% são apresentados diretamente na tabela

*Frequência calculada apenas com base em homens

**Efeitos indesejáveis identificados durante a utilização pós-comercialização

***Este acontecimento foi notificado para a classe terapêutica de ISRS/IRSN (ver secções 4.4 e 4.6).

Acontecimentos cardíacos isquémicos adversos

Foram notificados casos pouco frequentes de acontecimentos cardíacos isquémicos adversos em ensaios clínicos, tais como isquemia miocárdica, enfarte do miocárdio e oclusões da coronária com necessidade de revascularização. Estes doentes apresentavam muitos fatores de risco cardíaco subjacentes. Um número mais elevado de doentes sofreu estes acontecimentos durante o tratamento com desvenlafaxina do que com placebo (ver secção 4.4).

Reações após interrupção do tratamento

A interrupção do tratamento com ISRS/IRSN, incluindo a desvenlafaxina, (especialmente se repentina) está frequentemente associada a sintomas de privação. Os efeitos indesejáveis notificados em associação com a interrupção repentina, a redução da dose ou a redução do tratamento em ensaios clínicos sobre PDM dentro de um intervalo de ≥2% incluíram: tonturas, síndrome de privação, náuseas e cefaleia. No geral, os sintomas de privação foram mais frequentemente observados com doses mais elevadas e no tratamento prolongado. Estes sintomas são ligeiros a moderados, e autolimitados; contudo, em alguns doentes, podem ser graves e/ou prolongados. Consequentemente, quando o tratamento com venlafaxina deixar de ser necessário é aconselhável que se proceda à sua descontinuação de forma gradual através da redução da dose (ver secções 4.2 e 4.4).

Efeitos indesejáveis notificados como razões para descontinuar o tratamento

Numa análise combinada de ensaios clínicos controlados com placebo e com duração de 8-12 semanas para perturbação depressiva major, 8% dos 3.335 doentes que receberam desvenlafaxina (10 a 400 mg) descontinuaram o tratamento devido a efeitos indesejáveis, em comparação com 4% dos 1.873 doentes tratados com placebo.

O efeito indesejável mais frequente a levar à descontinuação em pelo menos 2% dos doentes tratados com desvenlafaxina em ensaios de curto prazo (até 12 semanas) foi náuseas (2%); enquanto no ensaio de longo prazo (até 11 meses) a descontinuação que não se deveu a efeitos indesejáveis foi de, pelo menos, 2% dos doentes e mais elevada do que com o placebo na fase de dupla ocultação.

Para a dose de 50 mg, a taxa de descontinuação devido a efeitos indesejáveis com desvenlafaxina (4%) foi similar à taxa com o placebo (4%). Para as doses de 100 mg e 200 mg de desvenlafaxina, as taxas de descontinuação devido a efeitos indesejáveis foram de 8% e 15%, respetivamente.

Utilização em doentes idosos

Dos 7.785 doentes com PDM tratados com desvenlafaxina em ensaios clínicos, 5% tinham 65 anos ou mais. No geral, não foram observadas diferenças na segurança e eficácia entre estes doentes e os mais jovens. Contudo, em ensaios de curto prazo controlados com placebo, observou-se uma incidência mais elevada de hipotensão sistólica ortostática e, tanto nos ensaios de curto prazo como de longo prazo, ambos controlados com placebo, observou-se pressão arterial sistólica mais elevada em doentes com 65 anos ou mais do que nos doentes com menos de 65 anos tratados com desvenlafaxina.

Reações adversas notificadas com outros IRSN

Embora a hemorragia gastrointestinal não seja considerada uma reação adversa da desvenlafaxina em si, é uma reação adversa de outros IRSN e também pode ocorrer com a desvenlafaxina.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente através do INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9. Sobredosagem

Há pouca experiência clínica de sobredosagem com desvenlafaxina em seres humanos. Nos ensaios clínicos pré-comercialização, não foram notificados casos de sobredosagem fatal com desvenlafaxina. Deve ser prescrito o número de comprimidos mais baixo possível para reduzir o risco de sobredosagem.

Dos doentes incluídos nos ensaios clínicos de PDM, 4 adultos tomaram doses superiores a 800 mg de desvenlafaxina (4.000 mg [desvenlafaxina isoladamente], 900, 1.800 e 5.200 mg [em associação com outros medicamentos]); todos os doentes recuperaram. Além disso, o filho de 11 meses de um dos doentes ingeriu acidentalmente 600 mg de desvenlafaxina, foi tratado e recuperou.

O tratamento de uma sobredosagem deve implicar a tomada de medidas gerais usadas para sobredosagem com qualquer ISRS/IRSN. Devem ser fornecidas oxigenação e ventilação adequadas. A frequência cardíaca e os sinais vitais devem ser monitorizados. Medidas gerais de suporte e sintomáticas também são recomendadas. Se necessário, a lavagem gástrica usando um tubo orogástrico de grande calibre com proteção adequada das vias respiratórias poderá ser indicada se for feita imediatamente após a ingestão ou em doentes sintomáticos. Também deve ser administrado carvão ativado. Não se conhecem antídotos específicos da desvenlafaxina. Não se recomenda a indução do vômito. Devido ao volume de distribuição moderado deste medicamento, o benefício da diurese forçada, diálise, hemoperfusão e exsanguineotransfusão é questionável (ver secção 5.2).

No tratamento da sobredosagem, a possibilidade de o doente poder ter ingerido vários medicamentos deve ser considerada. O médico deve decidir se é necessário contactar um serviço de informação toxicológica para mais informação sobre como tratar uma sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.3 – Antidepressores, Outros antidepressivos, código ATC: N06AX23.

Mecanismo de ação

Ensaio não clínicos demonstraram que a desvenlafaxina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina e da noradrenalina (IRSN). Crê-se que a eficácia da desvenlafaxina está relacionada com a promoção dos neurotransmissores serotonina e noradrenalina no sistema nervoso central.

In vitro, a desvenlafaxina carece de afinidade significativa por muitos recetores, incluindo os recetores muscarínicos-colinérgicos, histaminérgicos-H1 ou α_1 -adrenérgicos. O mesmo ensaio de perfil de ligação mostra que a desvenlafaxina também carece de afinidade significativa por vários canais de iões, incluindo os canais de cálcio, cloro, potássio e sódio, bem como de atividade inibitória da monoamino oxidase (MAO).

Ensaio sobre perturbação depressiva major

A eficácia de desvenlafaxina no tratamento da PDM foi estudada em doentes que cumpriam os critérios de diagnóstico DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) para perturbação depressiva major. No geral, doses de 50-400 mg/dia mostraram eficácia em quatro estudos aleatorizados, de dupla ocultação, controlados com placebo e de curto prazo (8 semanas) e dois ensaios de prevenção de recaída conduzidos em doentes adultos em ambulatório com perturbação depressiva major. A desvenlafaxina demonstrou superioridade em relação ao placebo, medida através da melhoria na pontuação total na *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) de 17 itens e na *Clinical Global Impressions Scale – Improvement* (CGI-I). A análise conjunta destes estudos mostrou uma diferença média em comparação com o placebo na alteração em relação à pontuação da linha de base na escala de HAM-D17 de 1,5 (0,9; 2,1), 2,2 (1,4; 2,9) e 2,4 (1,2; 3,6) para doses de 50 mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia, respetivamente.

A percentagem de doentes com pontuações CGI-I de 1 (melhorou muitíssimo) ou 2 (melhorou bastante) variou entre 55 e 61% para desvenlafaxina (dose de 50 a 200 mg/dia) em comparação com 45% no grupo do placebo.

Dos 7.785 doentes avaliados nos ensaios clínicos de pré-comercialização com desvenlafaxina,

5% tinham 65 anos ou mais. No geral, não foram observadas diferenças na eficácia entre estes doentes e os mais jovens.

Num ensaio de longo prazo (prevenção de recaída), os doentes adultos que cumpriram os critérios DSM-IV para perturbação depressiva major, que responderam a um tratamento agudo e aberto de 8 semanas com 50 mg/dia de desvenlafaxina e que permaneceram estáveis durante 12 semanas com desvenlafaxina, foram selecionados aleatoriamente através de um método de dupla ocultação para permanecerem em tratamento ativo ou mudarem para o placebo durante um período máximo de 26 semanas para avaliação de recaídas. A resposta ao tratamento durante a fase aberta foi definida como uma pontuação total de ≤ 11 na escala HAM-D17 e ≤ 2 na escala CGI-I na avaliação do dia 56; a não apresentação de uma pontuação total de ≥ 16 na escala HAM-D17 em qualquer uma das visitas foi definida como uma resposta estável. A recaída durante a fase de dupla ocultação foi definida como se segue: (1) uma pontuação total de ≥ 16 na escala HAM-D17 em qualquer uma das visitas, (2) descontinuação do tratamento devido a resposta insatisfatória, (3) hospitalização devido a depressão, (4) tentativa de suicídio, ou (5) suicídio. Os doentes que receberam tratamento contínuo com desvenlafaxina ficaram significativamente mais tempo sem uma recaída do que os doentes tratados com placebo. Às 26 semanas, a probabilidade de recaída estimada de Kaplan-Meier foi de 14% com o tratamento com desvenlafaxina, em comparação com 30% com o tratamento com placebo.

Num segundo ensaio aleatorizado de longa duração (prevenção de recaída), os doentes que responderam após tratamento agudo de 12 semanas com 200-400 mg de desvenlafaxina uma vez por dia num desenho aberto foram selecionados aleatoriamente para receberem desvenlafaxina durante mais 6 meses. A resposta ao tratamento durante a fase aberta foi definida como uma pontuação total de ≤ 11 na escala HAM-D17 na avaliação do dia 84. A recaída durante a fase de dupla ocultação foi definida da seguinte forma: (1) uma pontuação total de ≥ 16 na escala HAM-D17 em qualquer uma das visitas, (2) uma pontuação total na escala CGI-I de ≥ 6 (*versus* dia 84) em qualquer visita, ou (3) desistência do ensaio devido a resposta insatisfatória. Os doentes que receberam desvenlafaxina levaram significativamente mais tempo a observar uma recaída da PDM do que os doentes que receberam placebo durante a fase de dupla ocultação do ensaio ($p < 0.0001$). A incidência de recaída no período de acompanhamento em dupla ocultação, com duração de 6 meses, foi de 24% e 42% para desvenlafaxina e placebo, respetivamente.

Dois estudos que compararam desvenlafaxina e venlafaxina *retard versus* placebo foram realizados com doses flexíveis de desvenlafaxina entre 200 a 400 mg por dia. Num deles, nem a desvenlafaxina (200-400 mg/dia) nem a venlafaxina (75-150 mg/dia) foram diferentes do placebo. Num outro estudo, a venlafaxina *retard* (150-225 mg/dia) foi superior ao placebo, enquanto que a desvenlafaxina (200-400 mg/dia) não foi diferente do placebo.

Um estudo comparou a desvenlafaxina (50-100 mg/dia) e a duloxetina (60 mg/dia) com placebo. Na análise não ajustada para múltiplas comparações, 100 mg/dia de desvenlafaxina foi superior ao placebo, com uma magnitude de efeito semelhante à duloxetina. Neste estudo, desvenlafaxina 50 mg/dia não foi diferente do placebo.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética após a administração de uma dose única de desvenlafaxina é linear e proporcional à dose entre 50 e 600 mg. A semivida terminal média, $t_{1/2}$, é aproximadamente 11 horas. Administrando uma dose diária, as concentrações plasmáticas em estado estacionário são atingidas após, aproximadamente, 4-5 dias.

Absorção e distribuição

Em estado estacionário, a acumulação após várias doses de desvenlafaxina é linear e previsível a partir do perfil farmacocinético de dose única.

Desvenlafaxina é bem absorvida, com uma biodisponibilidade oral absoluta de 80% (coeficiente de variação [CV] de 20%). As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são observadas 7,5 horas após a administração oral. Depois da administração de doses repetidas de 100 mg, observa-se uma AUC e concentrações plasmáticas máximas de 6.747 ng·h/ml (CV de 23%) e 376 ng/ml (CV de 23%), respetivamente.

Administrar com alimentos influencia minimamente a absorção do medicamento. Após a administração com alimentos com teor de gordura baixo, médio e alto, são observados aumentos na C_{max} de, aproximadamente, 16% após o consumo de alimentos ricos em gordura. Não foram registadas alterações nos valores da AUC para qualquer um dos alimentos. A ligação de desvenlafaxina às proteínas plasmáticas é baixa (30%) e independente da concentração do medicamento. O volume de distribuição da desvenlafaxina no estado estacionário, após administração intravenosa, é de 3,4 l/kg, o que indica que é distribuída para compartimentos não vasculares.

Biotransformação e eliminação

Aproximadamente 45% da desvenlafaxina é eliminada na urina sob a forma inalterada. A desvenlafaxina é principalmente metabolizada através de conjugação com O-glucoronido e, em menor grau, através de metabolismo oxidativo.

Aproximadamente 19% da dose administrada é eliminada sob a forma de um metabolito glucoronido e uma quantidade <5% sob a forma de metabolito oxidativo (N,O-didesmetilvenlafaxina) na urina. A CYP3A4 é a isoenzima do citocromo P450 predominante que atua como intermediária no metabolismo oxidativo (N-desmetilação) da desvenlafaxina. A via metabólica da CYP2D6 não é afetada, por isso, após a administração de 100 mg, a farmacocinética da desvenlafaxina foi semelhante em indivíduos com um fenótipo metabólico CYP2D6 lento e rápido.

In vitro, a desvenlafaxina não inibe as isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19 e 3A4 nem induz a expressão da CYP3A4 ou de outras isoenzimas. De acordo com dados obtidos *in vitro*, a desvenlafaxina não é um substrato nem um inibidor do transportador glicoproteína P.

Populações especiais

Doentes idosos

Num estudo com voluntários saudáveis que receberam uma dose de até 300 mg, foi observada uma redução dependente da idade na depuração da desvenlafaxina, o que levou a um aumento de 32% na C_{max} e a um aumento de 55% nos valores da AUC em indivíduos com mais de 75 anos, em comparação com indivíduos entre os 18 e os 45 anos. Os indivíduos entre os 65 e os 75 anos não apresentaram alterações na C_{max} , mas revelaram um aumento de, aproximadamente, 32% na AUC, em comparação com indivíduos entre os 18 e os 45 anos (ver secção 4.2).

População pediátrica

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis para crianças.

Compromisso hepático

A farmacocinética de 100 mg de desvenlafaxina foi estudada em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A, n = 8), moderado (Child-Pugh B, n = 8) e grave (Child-Pugh C, n = 8) e em voluntários saudáveis (n = 12).

A AUC média aumentou em, aproximadamente, 31% e 35% em doentes com compromisso hepático moderado e grave, respetivamente, em comparação com os voluntários saudáveis. Os valores de AUC médios foram comparáveis em indivíduos com compromisso hepático ligeiro e em voluntários saudáveis (diferença <5%).

A depuração sistémica (CL/F) diminuiu, aproximadamente, 20% e 36% em doentes com compromisso hepático moderado e grave, respetivamente, em comparação com voluntários saudáveis. Os valores de CL/F em indivíduos com compromisso hepático ligeiro foram comparáveis aos dos voluntários saudáveis (diferença <5%).

A $t_{1/2}$ média mudou de, aproximadamente, 10 horas em voluntários saudáveis e em indivíduos com compromisso hepático ligeiro para 13 e 14 horas em indivíduos com compromisso hepático moderado e grave, respetivamente.

Compromisso renal

A farmacocinética de 100 mg de desvenlafaxina foi estudada em indivíduos com compromisso renal ligeiro (n = 9), moderado (n = 8) e grave (n = 7), em indivíduos com doença renal terminal (DRT) com necessidade de diálise (n = 9) e em controlos voluntários saudáveis da mesma idade (n = 8). A eliminação apresentou uma correlação significativa com a depuração da creatinina (CrCl). A depuração corporal total foi reduzida em 29%, 39% e 51% em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave (CrCl 24 h <30 ml/min), respetivamente, e em 58% em indivíduos com DRT, em comparação com voluntários saudáveis. Esta redução na depuração levou a aumentos na AUC de 42%, 56% e 108% em doentes com compromisso renal ligeiro (24hCrCl=50-80 ml/min), moderado (24hCrCl=30-50 ml/min) e grave (24hCrCl<30 ml/min), respetivamente, e 116% em indivíduos com DRT.

A semivida terminal média foi prolongada de 11,1 horas nos indivíduos do grupo de controlo para 13,5, 15,5 e 17,6 horas nos doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, e 22,8 horas em indivíduos com DRT.

Para doentes com compromisso renal grave (24h CrCl<30 ml/min) ou DRT, recomenda-se o ajuste da dose (ver secção 4.2).

Durante um procedimento de hemodiálise normal de 4 horas, menos de 5% do medicamento foi eliminado do organismo. Assim, não é necessário administrar doses adicionais em doentes após diálise.

Alterações no ECG

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes em comparação com o placebo, em termos de intervalos QT, QTc, PR e QRS. Num estudo específico do intervalo QTc utilizando determinados critérios prospectivamente determinados, a desvenlafaxina não provocou prolongamento do intervalo QT. Não foram observadas diferenças entre o tratamento com placebo e desvenlafaxina quanto ao intervalo QRS.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Observou-se uma redução na fertilidade num estudo em que ratos machos e fêmeas receberam desvenlafaxina. Este efeito foi observado em doses orais aproximadamente 30 vezes e 5 vezes a dose humana máxima de 200 mg/dia.

Depois da administração oral de desvenlafaxina em ratos e coelhos fêmeas grávidas em doses maternotóxicas durante o período de organogénese, observou-se uma redução do peso fetal e da sobrevivência das ninhadas nos primeiros 4 dias de lactação. Desconhece-se a causa da morte observada com exposição 5 a 30 vezes maior que a dose máxima em seres humanos de 200 mg/dia.

Não foi observada qualquer evidência de teratogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

50 mg:	100 mg:
Excipientes	Excipientes
Hipromelose Tipo 2208, 100 Pa.s (E464)	Hipromelose Tipo 2208, 100 Pa.s (E464)
Celulose, microcristalina (E460)	Celulose, microcristalina (E460)
Talco (E553b)	Talco (E553b)
Ácido esteárico (E570)	Ácido esteárico (E570)
Estearato de magnésio (E470b)	Estearato de magnésio (E470b)
Sílica, coloidal anidra (E551)	Sílica, coloidal anidra (E551)
<i>Núcleo total do comprimido</i>	<i>Núcleo total do comprimido</i>
Material de revestimento composto por:	Material de revestimento composto por:
Álcool (poli)vinílico (E1203)	Álcool (poli)vinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)	Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350 (E1521)	Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)	Talco (E553b)
Óxido de ferro amarelo (E172)	Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)	Laca de alumínio amarelo sunset FCF (E110)

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3. Prazo de validade

3 anos

6.4. Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de Alumínio-PVC/PE/PVdC ou blisters de Alumínio-OPA/Alu/PVC.

50 mg: Blisters contendo 10, 20, 28, 30, 50, 100 comprimidos

100 mg: Blisters contendo 10, 28, 50, 30, 100 comprimidos

6.6. Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neuraxpharm Spain S.L.U.
Avda. Barcelona, 69
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
Espanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo 5843156 – Fasilex 50 mg comprimidos de libertação prolongada, blister PVC/PE/PVDC-Alu de 10 comprimidos
N.º de registo 5843164 – Fasilex 50 mg comprimidos de libertação prolongada, blister OPA/Alu/PVC-Alu de 10 comprimidos
N.º de registo 5833926 – Fasilex 50 mg comprimidos de libertação prolongada, blister PVC/PE/PVDC-Alu de 20 comprimidos
N.º de registo 5833934 – Fasilex 50 mg comprimidos de libertação prolongada, blister OPA/Alu/PVC-Alu de 20 comprimidos
N.º de registo 5833900 – Fasilex 50 mg comprimidos de libertação prolongada, blister PVC/PE/PVDC-Alu de 28 comprimidos
N.º de registo 5833918 – Fasilex 50 mg comprimidos de libertação prolongada, blister OPA/Alu/PVC-Alu de 28 comprimidos
N.º de registo 5843123 – Fasilex 50 mg comprimidos de libertação prolongada, blister PVC/PE/PVDC-Alu de 30 comprimidos
N.º de registo 5843131 – Fasilex 50 mg comprimidos de libertação prolongada, blister OPA/Alu/PVC-Alu de 30 comprimidos
N.º de registo 5833942 – Fasilex 50 mg comprimidos de libertação prolongada, blister PVC/PE/PVDC-Alu de 50 comprimidos
N.º de registo 5833959 – Fasilex 50 mg comprimidos de libertação prolongada, blister OPA/Alu/PVC-Alu de 50 comprimidos
N.º de registo 5833967 – Fasilex 50 mg comprimidos de libertação prolongada, blister PVC/PE/PVDC-Alu de 100 comprimidos
N.º de registo 5833975 – Fasilex 50 mg comprimidos de libertação prolongada, blister OPA/Alu/PVC-Alu de 100 comprimidos
N.º de registo 5843305 – Fasilex 100 mg comprimidos de libertação prolongada, blister PVC/PE/PVDC-Alu de 10 comprimidos
N.º de registo 5843313 – Fasilex 100 mg comprimidos de libertação prolongada, blister OPA/Alu/PVC-Alu de 10 comprimidos
N.º de registo 5834007 – Fasilex 100 mg comprimidos de libertação prolongada, blister PVC/PE/PVDC-Alu de 28 comprimidos
N.º de registo 5834015 – Fasilex 100 mg comprimidos de libertação prolongada, blister OPA/Alu/PVC-Alu de 28 comprimidos
N.º de registo 5843115 – Fasilex 100 mg comprimidos de libertação prolongada, blister PVC/PE/PVDC-Alu de 30 comprimidos
N.º de registo 5843107 – Fasilex 100 mg comprimidos de libertação prolongada, blister OPA/Alu/PVC-Alu de 30 comprimidos
N.º de registo 5834023 – Fasilex 100 mg comprimidos de libertação prolongada, blister PVC/PE/PVDC-Alu de 50 comprimidos
N.º de registo 5834031 – Fasilex 100 mg comprimidos de libertação prolongada, blister

OPA/Alu/PVC-Alu de 50 comprimidos

N.º de registo 5834049 – Fasilex 100 mg comprimidos de libertação prolongada, blister
PVC/PE/PVDC-Alu de 100 comprimidos

N.º de registo 5834056 – Fasilex 100 mg comprimidos de libertação prolongada, blister
OPA/Alu/PVC-Alu de 100 comprimidos

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de Março de 2022

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO