ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Desvenlafaxin Waymade 50 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 50 mg Desvenlafaxin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Hellrosafarbene, rautenförmige, bikonvexe Tabletten, auf einer Seite mit der Prägung „11I“ und auf der anderen glatt. Länge ca. 12 mm und Breite ca. 9 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Major Depression (MDD) bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosis Desvenlafaxin beträgt 50 mg einmal täglich; sie kann mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden. Die therapeutische Dosis beträgt 50 bis 200 mg einmal täglich. Dosiserhöhungen dürfen nur nach klinischer Beurteilung vorgenommen werden und dürfen 200 mg nicht überschreiten. Aufgrund des Risikos für dosisabhängige Nebenwirkungen ist die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden. Ist eine Dosiserhöhung angezeigt, muss diese schrittweise in Intervallen von mindestens 7 Tagen erfolgen.

Allgemein gilt, dass akute Episoden einer Major Depression eine medikamentöse Behandlung über mehrere Monate oder auch länger erfordern. Die Dosis, bei der die Patienten angesprochen haben,

muss beibehalten werden. Die Behandlung ist in regelmäßigen Zeitabständen neu zu überprüfen, um festzustellen, ob sie fortzusetzen ist.

Es wird empfohlen, die Desvenlafaxin-Retardtabletten immer etwa zur gleichen Tageszeit einzunehmen. Die Tabletten sind im Ganzen mit Flüssigkeit einzunehmen, sie dürfen nicht geteilt, zerdrückt, gekaut oder aufgelöst werden.

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (24-Stunden-Creatinin-Clearance [CrCl] <30 ml/min) oder Nierenfunktionsstörung im Endstadium wird eine Anfangsdosis von 50 mg jeden zweiten Tag empfohlen. Da bei diesen Patienten eine große interindividuelle Variabilität der Clearance beobachtet wurde, wird eine individuelle Dosiseinstellung empfohlen. Nach einer Dialyse sollten die Patienten keine zusätzliche Dosis erhalten.

Ältere Patienten
Allein aufgrund des Alters ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei der Festlegung der Dosis für ältere Patienten ist jedoch zu beachten, dass eine geringere renale Desvenlafaxin-Clearance vorliegen kann (siehe „Niereninsuffizienz“). Dosiserhöhungen sind mit Vorsicht vorzunehmen, um das Risiko für orthostatische Hypotonie zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Desvenlafaxin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1).

Beendigung der Behandlung mit Desvenlafaxin
Es wurde über Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung mit Desvenlafaxin, anderen SNRI und SSRI berichtet. Ein plötzliches Absetzen sollte möglichst vermieden werden. Bei Beendigung einer Behandlung mit Desvenlafaxin sollte die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzerscheinungen zu verringern (2 Wochen oder länger bei einer Behandlungsdauer von mehr als 6 Wochen) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Wenn nach Dosisverringerung oder Absetzen des Arzneimittels stark beeinträchtigende Absetzsymptome auftreten, sollte erwogen werden, die zuletzt eingenommene Dosis erneut einzunehmen, um diese dann nach Anweisung des Arztes in nunmehr kleineren Schritten zu reduzieren. Bei manchen Patienten kann das Absetzen der Behandlung mehrere Monate oder sogar länger dauern.

Wechsel von anderen Antidepressiva zu Desvenlafaxin
Bei der Umstellung der Behandlung von anderen Antidepressiva einschließlich Venlafaxin auf Desvenlafaxin ist über Absetzsymptome berichtet worden. Um Absetzsymptome zu reduzieren, kann eine schrittweise Dosisverringerung des zuvor angewendeten Antidepressivums erforderlich sein.

Gleichzeitige Anwendung von Desvenlafaxin mit reversiblen MAOIs wie Linezolid oder Methylenblau
Patienten, die mit einem reversiblen MAOI wie Linezolid behandelt werden oder denen intravenös Methylenblau verabreicht wurde, dürfen aufgrund des erhöhten Risikos eines Serotoninsyndroms nicht mit Desvenlafaxin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Ist infolge einer psychiatrischen Störung eine Behandlung dringend erforderlich, ist eine nicht-pharmakologische Therapie einschließlich Hospitalisierung in Erwägung zu ziehen.

Manchmal müssen Patienten unter Desvenlafaxin-Therapie dringend mit Linezolid oder intravenösem Methylenblau behandelt werden. Gibt es bei einem Patienten keine geeignete alternative Behandlungsform und wird der potenzielle Nutzen einer Behandlung mit Linezolid oder einer intravenösen Gabe von Methylenblau größer als das Risiko eines Serotoninsyndroms eingeschätzt, ist Desvenlafaxin sofort abzusetzen und Linezolid kann gegeben oder Methylenblau intravenös verabreicht werden. Der Patient ist zwei Wochen lang oder bis zu 24 Stunden nach der letzten Dosis Linezolid oder der intravenösen Gabe von Methylenblau auf Symptome eines Serotoninsyndroms zu überwachen, der frühere Zeitpunkt ist maßgebend (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung mit Desvenlafaxin kann 24 Stunden nach der letzten Dosis Linezolid oder der letzten intravenösen Verabreichung von Methylenblau wieder aufgenommen werden.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen

Es wird empfohlen, Desvenlafaxin-Tabletten jeden Tag etwa zur gleichen Zeit einzunehmen. Die Tabletten sollten ganz mit Flüssigkeit geschluckt werden, ohne sie zu zerteilen, zerkleinern, zerkauen oder aufzulösen. Sie können mit oder ohne Essen verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Desvenlafaxin darf nicht zusammen mit Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) angewendet werden; die Behandlung mit dem Arzneimittel darf frühestens 14 Tage nach dem Absetzen des MAOI begonnen werden. Unter Berücksichtigung der Halbwertszeit von Desvenlafaxin darf die Behandlung mit einem MAOI frühestens 7 Tage nach Absetzen von Desvenlafaxin eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.5). Eine Behandlung mit Desvenlafaxin ist zudem aufgrund des erhöhten Risikos eines Serotoninsyndroms bei Patienten, die mit einem reversiblen MAOI wie Linezolid oder Methylenblau (intravenös) behandelt werden, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung
Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.
Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach

Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Mögliche Symptome sind z. B. Angstgefühl, Agitiertheit, Panikattacken, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Feindseligkeit, Aggressivität, Impulsivität, Akathisie (psychomotorische Unruhe), Hypomanie und Manie, insbesondere bei Behandlungsbeginn oder bei Änderungen der Dosis oder des Dosierungsschemas.

Patienten, bei denen das Risiko eines Suizidversuches besteht, sollten die geringste Packungsgröße des Arzneimittels erhalten, um die Gefahr einer Überdosis zu mindern.

Sexuelle Funktionsstörung
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) können Symptome sexueller Funktionsstörungen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden auch Fälle von langfristiger sexueller Funktionsstörung berichtet, bei denen die Symptome trotz Absetzens des SSRI/SNRI fortbestehen.

Kinder und Jugendliche
Desvenlafaxin sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

Manie/Hypomanie
In klinischen Studien sind bei Patienten, die Desvenlafaxin einnahmen, Fälle von Manie aufgetreten. Symptome von Manie/Hypomanie können bei einem kleinen Teil der Patienten mit einer affektiven Störung, die Antidepressiva einschließlich Desvenlafaxin erhalten haben, auftreten. Desvenlafaxin muss bei Patienten mit Manie oder Hypomanie in ihrer oder der familiären Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden.

Serotoninsyndrom oder Reaktionen ähnlich dem malignen neuroleptischen Syndrom (MNS)
Wie bei anderen serotonergen Arzneimitteln können bei der Behandlung mit Desvenlafaxin ein Serotoninsyndrom oder Reaktionen ähnlich dem malignen neuroleptischen Syndrom (MNS), ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, auftreten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung anderer serotonerger Arzneimittel (einschließlich Triptane, SSRI, andere SNRI, Lithium, Sibutramin, Fentanyl und seine Analoga, Tramadol, Dextromethorphan, Tapentadol, Meperidin, Methadon, Pentazocin und Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]), von Arzneimitteln, die den Stoffwechsel von Serotonin beeinträchtigen (wie MAOI einschließlich Linezolid (ein Antibiotikum, bei dem es sich um einen nichtselektiven reversiblen MAOI handelt) und intravenöses Methylenblau), oder von Antipsychotika oder anderen Dopaminagonisten (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5). Symptome eines Serotoninsyndroms können Änderungen des mentalen Zustands (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen und Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labile Hypertonie und Hyperthermie), neuromuskuläre Abweichungen (z. B. Hyperreflexie und Inkoordination) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) einschließen. In seiner schwersten Form kann das Serotoninsyndrom dem malignen neuroleptischen Syndrom (MNS) ähneln, dass Hyperthermie, Muskelsteife, autonome Instabilität mit möglicherweise raschen Schwankungen der Vitalzeichen und Änderungen des seelischen Zustands umfasst (siehe Abschnitt 4.5).

Falls die gleichzeitige Behandlung mit Desvenlafaxin und anderen Wirkstoffen, die das serotonerge und/oder dopaminerge Neurotransmittersystem beeinflussen können, gerechtfertigt ist, ist eine sehr engmaschige Überwachung des Patienten angeraten, insbesondere bei Behandlungsbeginn oder Dosiserhöhung.

Die gleichzeitige Anwendung von Desvenlafaxin und Serotonin-Präkursoren (wie Tryptophan-Nahrungsergänzungsmittel) wird nicht empfohlen.

Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Venlafaxin und/oder Desvenlafaxin enthalten
Desvenlafaxin ist der primäre aktive Metabolit von Venlafaxin, einem Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen, generalisierter Angststörung, sozialer Angststörung und Panikstörung. Arzneimittel, die Desvenlafaxin enthalten, dürfen nicht zusammen mit Arzneimitteln, die Venlafaxin enthalten, oder anderen Arzneimitteln, die Desvenlafaxin enthalten, angewendet werden.

Engwinkelglaukom
Da in Verbindung mit der Einnahme von Desvenlafaxin über Fälle von Mydriasis berichtet wurde, sind Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck oder Patienten mit einem Risiko für ein akutes Engwinkelglaukom sorgfältig zu überwachen.

Blutdruck
In klinischen Studien wurde bei einigen Patienten ein Blutdruckanstieg festgestellt, insbesondere bei Anwendung hoher Dosen. Eine vorbestehende Hypertonie sollte vor der Behandlung mit Desvenlafaxin eingestellt werden. Der Blutdruck von Patienten, die mit Desvenlafaxin behandelt werden, ist regelmäßig zu kontrollieren. Bei der Behandlung mit Desvenlafaxin wurde über Fälle von erhöhtem Blutdruck berichtet, die eine sofortige Behandlung erforderten. Ein anhaltender Blutdruckanstieg kann Nebenwirkungen zur Folge haben. Bei Patienten, deren Blutdruck während der Behandlung mit Desvenlafaxin kontinuierlich ansteigt, ist eine Dosisreduzierung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Bei Patienten, deren Gesundheitszustand durch eine Erhöhung des Blutdrucks beeinträchtigt werden könnte, ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

Kardio-/zerebrovaskuläre Erkrankungen
Bei der Verordnung von Desvenlafaxin an Patienten mit kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen oder Patienten mit Störungen des Lipidstoffwechsels ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien mit Desvenlafaxin wurde ein dosisabhängiger Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz beobachtet.

Desvenlafaxin wurde bei Patienten mit kürzlich erlittenem Myokardinfarkt, instabiler Herzerkrankung, unbehandelter Hypertonie oder zerebrovaskulärer Erkrankung nicht systematisch untersucht. Patienten mit kürzlich erlittenem Myokardinfarkt, instabiler Herzerkrankung oder unbehandelter arterieller Hypertonie waren von allen klinischen Studien ausgeschlossen.

Serumlipide
In klinischen Studien wurden dosisabhängige erhöhte nüchtern gemessene Gesamtcholesterinspiegel, LDL-Cholesterinwerte (LDL - Lipoprotein niedriger Dichte) und Triglyzeridwerte beobachtet. Eine Bestimmung des Lipidspiegels sollte während der Behandlung mit Desvenlafaxin erwogen werden.

Krampfanfälle
In klinischen Studien mit Desvenlafaxin wurde über Krampfanfälle berichtet. Die Anwendung von Desvenlafaxin bei Patienten mit Krampfanfällen wurde nicht systematisch untersucht. Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Wird diesen Patienten Desvenlafaxin verordnet, ist Vorsicht geboten. Entwickeln Patienten Krampfanfälle,

sollte die Behandlung beendet werden.

Aggressivität
Aggressivität kann bei einer kleinen Anzahl von Patienten auftreten, die mit Antidepressiva einschließlich Desvenlafaxin behandelt wurden. Diese Wirkung trat zu Behandlungsbeginn, bei Dosisänderung und bei Beendigung der Behandlung auf. Bei Patienten mit Aggressivität in der Vorgeschichte ist Desvenlafaxin, wie andere Antidepressiva auch, mit Vorsicht anzuwenden.

Abnorme Blutungen
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI) einschließlich Desvenlafaxin können das Risiko von Blutungen erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure, nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAID), Warfarin und anderen Antikoagulantien kann dieses Risiko erhöhen. Blutungen, die mit der Anwendung von SSRI und SNRI assoziiert sind, reichen von Ekchymose, Hämatomen, Epistaxis und Petechien bis hin zu gastrointestinalen und lebensbedrohlichen Blutungen. Patienten sind auf das Risiko von Blutungen bei gleichzeitiger Anwendung von Desvenlafaxin und NSAID, Acetylsalicylsäure und anderen Arzneimitteln, die die Blutkoagulation beeinträchtigen und die Gefahr von Blutungen erhöhen können, hinzuweisen. SNRI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8).

Akathisie/psychomotorische Unruhe
Die Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI/SNRI) wurde mit der Entwicklung von Akathisie in Verbindung gebracht, die charakterisiert ist durch eine subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Ruhelosigkeit und Notwendigkeit, sich zu bewegen, oft zusammen mit der Unfähigkeit, stillzusitzen oder stillzustehen. Dies tritt am ehestens während der ersten Behandlungswochen auf. Für Patienten, bei denen solche Symptome auftreten, kann eine Dosiserhöhung schädlich sein.

Hyponatriämie
Während der Behandlung mit SSRI oder SNRI (einschließlich Desvenlafaxin) können Fälle von Hyponatriämie und/oder des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) auftreten. Vorsicht ist geboten bei der Verordnung von Desvenlafaxin an Patienten mit einem Risiko für Hyponatriämie, wie Patienten mit Volumenmangel oder dehydrierte Patienten einschließlich älterer Patienten und solcher, die Diuretika einnehmen.

Absetzreaktionen bei Beendigung der Behandlung mit SSRI/SNRI

Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf, insbesondere, wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitt 4.8).

Seit der Markteinführung von SSRI/SNRI gab es nach dem Inverkehrbringen Berichte über unerwünschte Ereignisse, die nach dem Absetzen dieser Art von Medikamenten auftraten, insbesondere wenn das Absetzen abrupt erfolgte.
Zu den am häufigsten berichteten Symptomen gehören Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit, Unruhe, Schwindel, Empfindungsstörungen (z. B. Parästhesien, wie stromschlagartige Empfindungen), Angst, Verwirrung, Kopfschmerzen, Lethargie, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Hypomanie, Tinnitus, Krampfanfälle, Sehstörungen und Bluthochdruck.

Im Allgemeinen sind diese Symptome selbstlimitierend, es wurde jedoch auch über schwerwiegende Absetzreaktionen berichtet.

Mundtrockenheit
Über Mundtrockenheit haben 18 % der mit Desvenlafaxin behandelten Patienten berichtet. Dies

kann das Risiko von Karies erhöhen, und die Patienten sollten auf die Wichtigkeit einer Dentalhygiene hingewiesen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI)
Desvenlafaxin ist kontraindiziert bei Patienten, die MAOI einnehmen. Desvenlafaxin ist ein Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor. Desvenlafaxin darf nicht in Kombination mit Monoaminoxidase-Inhibitoren (einschließlich reversibler MAOI wie Linezolid oder intravenös verabreichtem Methylenblau) angewendet werden. Die Behandlung mit Desvenlafaxin darf frühestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem MAOI begonnen werden. Unter Berücksichtigung der Halbwertszeit von Desvenlafaxin darf die Behandlung mit MAOI frühestens 7 Tage nach Absetzen von Desvenlafaxin eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nebenwirkungen, von denen einige schwerwiegend waren, wurden bei Patienten berichtet, die vor kurzem die Behandlung mit einem Monoaminoxidase-Hemmer (einschließlich reversibler MAO-Inhibitoren wie Linezolid oder intravenösem Methylenblau) abgesetzt und mit Antidepressiva mit ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften wie Desvenlafaxin (SNRI oder SSRI) begonnen haben oder bei Patienten, die vor kurzem die Behandlung mit einem SNRI oder SSRI abgesetzt haben, bevor sie eine Behandlung mit einem MAO-Inhibitor begonnen haben (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Auf das zentrale Nervensystem (ZNS) wirkende Arzneimittel
Die Anwendung von Desvenlafaxin in Kombination mit anderen ZNS-aktiven Arzneimitteln wurde mit Ausnahme der im vorliegenden Abschnitt genannten Fälle nicht detailliert evaluiert. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Desvenlafaxin in Kombination mit anderen ZNS-aktiven Arzneimitteln angewendet wird.

Serotoninsyndrom
Wie bei anderen serotonergen Arzneimitteln kann unter der Behandlung mit Desvenlafaxin ein Serotoninsyndrom, ein möglicherweise lebensbedrohlicher Zustand, auftreten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (einschließlich Triptane, SSRI, andere SNRI, Lithium, Sibutramin, Fentanyl und seine Analoga, Tramadol, Dextromethorphan, Tapentadol, Meperidin, Methadon, Pentazocin und Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]), von Arzneimitteln, die den Serotoninstoffwechsel beeinträchtigen (wie MAOI einschließlich Linezolid (ein Antibiotikum, bei dem es sich um einen nichtselektiven reversiblen MAOI handelt) und Methylenblau), oder von Serotonin-Präkursoren (wie Tryptophan-Nahrungsergänzungsmittel) (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).
Wenn aus klinischen Gründen eine gleichzeitige Behandlung mit Desvenlafaxin und einem SSRI, SNRI oder 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoragonisten (Triptan) gerechtfertigt ist, wird zu einer sehr engmaschigen Überwachung des Patienten geraten, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei Dosiserhöhungen. Die gleichzeitige Anwendung von Desvenlafaxin und Serotonin-Präkursoren (wie Tryptophan-Nahrungsergänzungsmittel) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Ethanol
Eine klinische Studie hat gezeigt, dass Desvenlafaxin die durch Ethanol verursachte Beeinträchtigung geistiger und motorischer Fähigkeiten nicht signifikant verstärkt. Jedoch müssen die Patienten wie bei allen ZNS-aktiven Arzneimitteln darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Desvenlafaxin den Konsum von Alkohol zu meiden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Desvenlafaxin
CYP3A4-Inhibitoren

CYP3A4 ist geringfügig an der Elimination von Desvenlafaxin beteiligt. In einer klinischen Studie vergrößerte die Gabe von Ketoconazol (200 mg, zweimal täglich) die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Desvenlafaxin (400 mg, Einzeldosis) um etwa 43 %, was einer schwachen Wechselwirkung entspricht, und erhöhte C_{max} um etwa 8 %. Die gleichzeitige Anwendung von Desvenlafaxin und potenten CYP3A4-Inhibitoren kann zu höheren Desvenlafaxin-Konzentrationen führen. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Patienten gleichzeitig mit einem CYP3A4-Inhibitor und Desvenlafaxin behandelt werden.

Wirkung von Desvenlafaxin auf andere Arzneimittel

Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert werden

Durch die Gabe einer Tagesdosis Desvenlafaxin von 100 mg und einer Einzeldosis von 50 mg Desipramin, einem CYP2D6-Substrat, stieg der AUC-Wert von Desipramin um 17 %. Durch die Gabe von 400 mg stieg der AUC-Wert von Desipramin um etwa 90 %. Die gleichzeitige Gabe von Desvenlafaxin und einem Arzneimittel, das durch CYP2D6 metabolisiert wird, kann die Konzentration dieses Arzneimittels erhöhen. Klinische Studien haben jedoch gezeigt, dass Desvenlafaxin bei einer Tagesdosis von 100 mg keine klinisch relevante Wirkung auf den CYP2D6-Metabolismus hat. Bei Verabreichung von Desvenlafaxin in einer Dosis von 100 mg pro Tag zusammen mit einer Einzeldosis von 60 mg Codein, einem CYP2D6-Substrat, das zu Morphin metabolisiert wird, blieb die AUC von Codein unverändert und die AUC von Morphin sank um etwa 8 %. Die gleichzeitige Einnahme von Desvenlafaxin mit einem durch CYP2D6 metabolisierten Arzneimittel kann zu erhöhten Konzentrationen dieses Arzneimittels und zu verringerten Konzentrationen seiner CYP2D6-Metaboliten führen.

Arzneimittel, die durch CYP3A4 metabolisiert werden

In vitro inhibiert oder induziert Desvenlafaxin die CYP3A4-Isoenzyme nicht.

In einer klinischen Studie wurde durch die Gabe von 400 mg Desvenlafaxin täglich und einer Einzeldosis Midazolam von 4 mg, einem CYP3A4-Substrat, der AUC-Wert von Midazolam um etwa 31 % verringert. In einer zweiten Studie mit einer Tagesdosis von 50 mg Desvenlafaxin und einer Einzeldosis Midazolam von 4 mg verringerte sich der AUC-Wert von Midazolam um etwa 29 % und C_{max} sank um etwa 14 %. Die gleichzeitige Anwendung von Desvenlafaxin und Arzneimitteln, bei denen es sich um CYP3A4-Substrate handelt, kann zu einer geringeren Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln führen.

Arzneimittel, die durch eine Kombination von CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert werden

Zusammen mit Desvenlafaxin (100 mg täglich) wurde eine Einzeldosis von 40 mg Tamoxifen angewendet, das zunächst durch CYP2D6 unter geringer Beteiligung von CYP3A4 zu seinen aktiven Metaboliten 4-Hydroxy-Tamoxifen und Endoxifen metabolisiert wird. Mit der gleichzeitigen Gabe von Desvenlafaxin erhöhte sich der AUC-Wert von Tamoxifen um 3 %. Der AUC-Wert von 4-Hydroxy-Tamoxifen stieg um 9 % und der von Endoxifen verringerte sich um 12 %.Bei einer Tagesdosis von 100 mg Desvenlafaxin und gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis Aripiprazol von 5 mg, einem CYP2D6- und CYP3A4-Substrat, das zu seinem aktiven Metaboliten Dehydro-Aripiprazol metabolisiert wird, stieg der AUC-Wert von Aripiprazol um 6 % und der von Dehydro-Aripiprazol um 3 %.Klinische Studien haben gezeigt, dass eine Tagesdosis von 100 mg Desvenlafaxin keine relevante klinische Wirkung auf Arzneimittel hat, die durch eine Kombination der Enzyme CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert werden.

Metabolisierte Arzneimittel durch CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 und 2C19

In vitro hemmt Desvenlafaxin die Isoenzyme CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19 nicht und es ist nicht zu erwarten, dass es die Pharmakokinetik von Arzneimitteln beeinflusst, die durch diese CYP-Isoenzyme metabolisiert werden.

Beeinflussung von Laboruntersuchungen

Bei Immunoassays zum Nachweis von Phencyclidin (PCP) und Amphetaminen im Urin wurden bei

Patienten, die Desvenlafaxin einnahmen, falsch positive Ergebnisse beobachtet. Dies ist auf eine unzureichende Spezifität der durchgeführten Tests zurückzuführen. Falsch positive Ergebnisse der Tests sind über einen Zeitraum von mehreren Tagen nach Beendigung der Behandlung mit Desvenlafaxin zu erwarten. Mit Verfahren wie Gaschromatographie oder Massenspektrometrie können die Ergebnisse bestätigt und Desvenlafaxin von PCP und Amphetamin unterschieden werden.

Elektrokrampftherapie
Es liegen keine klinischen Daten zu den Risiken und/oder dem Nutzen der Elektrokrampftherapie in Kombination mit einer Behandlung mit Desvenlafaxin vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Desvenlafaxin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Desvenlafaxin darf bei schwangeren Frauen nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen größer ist als die möglichen Risiken.

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN, auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Obwohl es keine Studien gibt, die einen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit SNRI und dem Auftreten von PPHN untersucht haben, kann dieses potenzielle Risiko für Desvenlafaxin nicht ausgeschlossen werden, wenn man den zugehörigen Wirkmechanismus (Inhibition der Wiederaufnahme von Serotonin) berücksichtigt.

Bei Einnahme von Desvenlafaxin während der Schwangerschaft oder kurz vor der Geburt kann das Neugeborene Absetzsymptome entwickeln. Bei Neugeborenen, die nach dem dritten Trimenon SSRI oder SNRI einschließlich Venlafaxin exponiert waren, wurde über Komplikationen berichtet, die eine Unterstützung der Atmung, Sondenernährung oder einen längeren Klinikaufenthalt erforderten. Solche Komplikationen können unmittelbar nach der Geburt auftreten.

Beobachtungsdaten weisen auf ein erhöhtes Risiko (weniger als das 2-fache) für eine postpartale Hämorrhagie infolge einer Exposition gegenüber SSRI/SNRI innerhalb eines Monats vor der Geburt hin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Stillzeit

Desvenlafaxin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund der möglichen schweren Nebenwirkungen für gestillte Kinder, die Desvenlafaxin exponiert werden, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Desvenlafaxin verzichtet werden soll / die Behandlung mit Desvenlafaxin zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Desvenlafaxin kann sedierend wirken und zu Schwindel führen. Deshalb sind Patienten darauf hinzuweisen, dass sie keine potenziell gefährlichen Tätigkeiten wie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen ausüben dürfen, wenn sie diese Nebenwirkungen feststellen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus klinischen Studien zu MDD
Die Sicherheit von Desvenlafaxin wurde in klinische Studien zu MDD mit insgesamt 8453 Patienten untersucht, die Desvenlafaxin-Dosen zwischen 10 und 400 mg/Tag erhielten. Die Langzeitsicherheit wurde bei mehr als 2000 MDD-Patienten, die mindestens 6 Monate lang Desvenlafaxin einnahmen, und bei mehr als 400 Patienten, die das Arzneimittel ein Jahr lang einnahmen, bestimmt.

Die Nebenwirkungen traten in den meisten Fällen am häufigsten in der ersten Behandlungswoche auf und waren leicht bis mäßig schwer. Im Allgemeinen war die Häufigkeit der Nebenwirkungen dosisabhängig.

In der folgenden Tabelle werden die Nebenwirkungen aufgeführt, die in allen vor der Markteinführung durchgeführten klinischen Studien zu MDD im Dosisbereich von 10 bis 400 mg Desvenlafaxin beobachtet wurden.

Die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen wird wie folgt definiert:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10000, < 1/1000)
Sehr selten (< 1/10000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die Nebenwirkungen sind innerhalb der jeweiligen Häufigkeitsgruppe mit abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Systemorganklasse	**Nebenwirkungen**[‡]
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Verminderter Appetit
Selten	Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit
Häufig	Angstgefühl, Nervosität, Anorgasmie, verminderte Libido, Albträume
Gelegentlich	Depersonalisation, abnormer Orgasmus, Absetzerscheinungen
Selten	Halluzinationen, Hypomanie, Manie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
Häufig	Schläfrigkeit, Tremor, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesie, Dysgeusie
Gelegentlich	Synkope
Selten	Krampfanfälle, Dystonie

Nicht bekannt	Serotonin-Syndrom**
Augenerkrankungen	
Häufig	Mydriasis, verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig	Tinnitus, Schwindel
Herzerkrankungen	
Häufig	Tachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hitzewallungen
Gelegentlich	Peripheres Kältegefühl, orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Häufig	Gähnen
Gelegentlich	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Mundtrockenheit, Verstopfung
Häufig	Erbrechen, Diarrhoe
Selten	Akute Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Hyperhidrose
Häufig	Hautausschlag
Gelegentlich	Alopezie
Selten	Angioödem**, Lichtempfindlichkeitsreaktion
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Steifheit der Skelettmuskulatur
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Proteinurie, Harnverhalt, Schwierigkeiten beim Harnausscheiden
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Erektile Dysfunktion*, verzögerte Ejakulation*, Ejakulationsschwäche
Gelegentlich	Sexuelle Dysfunktion, Ejakulationsstörungen*
Nicht bekannt	Postpartale Hämorrhagie***
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Erschöpfung, Asthenie, Schüttelfrost, Nervosität, Reizbarkeit
Untersuchungen	
Häufig	Hoher Blutdruck, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme
Gelegentlich	Änderungen der Leberlaborwerte, erhöhter Triglyceridspiegel im Blut, erhöhter Prolaktinspiegel im Blut, Hypercholesterinämie

‡ Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von <1 % wurden manuell berechnet; Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit ≥1 % sind direkt in der Tabelle aufgeführt.

* Die Häufigkeit wurde nur für Männer berechnet.

** Nebenwirkungen, die nach Zulassung des Wirkstoffs beobachtet wurden

*** Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRI/SNRI berichtet (siehe Abschnitte 4.4, und 4.6).

Ischämische Herzerkrankungen

In klinischen Studien wurde gelegentlich über Fälle ischämischer Herzerkrankungen wie Myokardischämie, Myokardinfarkt und Koronarverschluss, die eine Revaskularisierung

erforderlich machten, berichtet. Diese Patienten wiesen zahlreiche kardiale Risikofaktoren auf. Während der Behandlung mit Desvenlafaxin traten diese Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Placebogruppe bei einer größeren Patientenzahl auf (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen nach Absetzen der Behandlung
Das Absetzen der Behandlung mit SSRI/SNRI einschließlich Desvenlafaxin führt (insbesondere, wenn es abrupt geschieht) häufig zu Absetzreaktionen. Zu den Nebenwirkungen, die in klinischen Studien im Zusammenhang mit einer plötzlichen Beendigung der Behandlung, Dosisreduzierung oder Behandlungsreduzierung bei MDD-Patienten mit einer Häufigkeit von ≥2 % aufgetreten sind, gehören: Schwindelgefühl, Absetzsyndrom, Übelkeit und Kopfschmerzen. Absetzsymptome wurden im Allgemeinen bei höheren Dosen und Langzeitbehandlung beobachtet. Diese Symptome sind leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück. Bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein und/oder länger andauern. Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit Desvenlafaxin nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung geführt haben
Eine kombinierte Analyse placebokontrollierter klinischer Studien zu Major Depression von 8 bis 12 Wochen hat gezeigt, dass 8 % der 3335 Patienten, die Desvenlafaxin einnahmen (10 bis 400 mg), die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen, während es bei den 1873 mit Placebo behandelten Patienten 4 % waren.

Die häufigste Nebenwirkung, die bei mindestens 2 % der mit Desvenlafaxin behandelten Patienten in Kurzzeitstudien (bis 12 Wochen) zum Abbruch geführt hat, war Übelkeit (2 %), während bei der Langzeitstudie (bis 11 Monate) mindestens 2 % der Patienten die Behandlung aus anderen Gründen als den Nebenwirkungen abbrachen. Dieser Prozentsatz war höher als der, der in der Doppelblindphase bei den mit Placebo behandelten Patienten verzeichnet wurde.

Bei der Dosis von 50 mg war die auf Nebenwirkungen zurückzuführende Abbruchrate bei den mit Desvenlafaxin behandelten Patienten (4 %) und den mit Placebo behandelten Patienten (4 %) ähnlich. Bei Desvenlafaxin-Dosen von 100 mg und 200 mg betrugen die durch Nebenwirkungen bedingten Abbruchraten 8 % bzw. 15 %.

Ältere Patienten
Von den 7785 Patienten mit MDD, die in klinischen Studien mit Desvenlafaxin behandelt wurden, waren 5 % 65 Jahre alt und älter. Im Allgemeinen wurden bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit keine Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Patienten festgestellt. In den placebokontrollierten Kurzzeitstudien wurden jedoch bei der Patientengruppe ab 65 Jahren im Vergleich zu den unter 65-Jährigen mehr Fälle von orthostatischer systolischer Hypotonie verzeichnet, und sowohl in den Kurzzeit- als auch den Langzeitstudien, die beide placebokontrolliert erfolgten, wurde bei den Patienten ab 65 Jahren ein höherer systolischer arterieller Druck als bei den unter 65-Jährigen, die mit Desvenlafaxin behandelt wurden, beobachtet.

Nebenwirkungen in Verbindung mit anderen SNRI
Obgleich gastrointestinale Blutungen nicht als Nebenwirkung von Desvenlafaxin selbst gelten, sind sie eine Nebenwirkung anderer SNRI und können auch in Verbindung mit Desvenlafaxin auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit.

Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur weniger klinische Erfahrungen zur Überdosierung von Desvenlafaxin beim Menschen vor. In klinischen Studien vor der Markteinführung wurden keine Fälle von Überdosierungen mit Desvenlafaxin mit tödlichem Ausgang berichtet. Um das Risiko einer Überdosierung zu reduzieren, ist die kleinstmögliche Packungsgröße zu verordnen.

Von den Patienten der klinischen Studien zu MDD nahmen vier Erwachsene Dosen von mehr als 800 mg Desvenlafaxin ein (4000 mg [nur Desvenlafaxin], 900, 1800 und 5200 mg [in Kombination mit anderen Arzneimitteln]); alle Patienten sind genesen. Außerdem wurde der 11 Monate alte Sohn eines Patienten/einer Patientin, der versehentlich 600 mg Desvenlafaxin eingenommen hatte, behandelt; auch er ist genesen.

Die Behandlung einer Überdosis hat mit den allgemeinen Maßnahmen, die bei einer Überdosis von SSRI/SNRI Anwendung finden, zu erfolgen. Es ist für ausreichende Sauerstoffversorgung und Ventilation zu sorgen. Herzfrequenz und Vitalparameter sind zu überwachen. Allgemeine unterstützende und symptomatische Maßnahmen werden ebenfalls empfohlen. Gegebenenfalls ist eine Magenspülung mit einer orogastralen Sonde mit großem Durchmesser und geeignetem Atemwegsschutz durchzuführen, wenn dies unmittelbar nach der Einnahme erfolgen kann oder auch bei symptomatischen Patienten. Zudem ist Aktivkohle zu verabreichen. Es ist kein spezifisches Antidot für Desvenlafaxin bekannt. Das Einleiten von Erbrechen ist nicht zu empfehlen. Aufgrund des mäßigen Verteilungsvolumens des Arzneimittels ist der Nutzen einer forcierten Diurese, Dialyse, Hämoperfusion und Austauschtransfusion fraglich (siehe Abschnitt 5.2).

Bei der Behandlung einer Überdosierung ist auch die Möglichkeit in Erwägung zu ziehen, dass der Patient verschiedene Arzneimittel eingenommen hat. Der Arzt muss entscheiden, ob die Notwendigkeit besteht, sich bezüglich weiterer Informationen zur Behandlung der Überdosierung an ein toxikologisches Informationszentrum zu wenden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidepressiva ATC-Code: N06AX23.

Wirkmechanismus
Präklinische Studien haben gezeigt, dass Desvenlafaxin ein selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) ist. Es wird angenommen, dass die Wirksamkeit von Desvenlafaxin mit einer Erhöhung der Aktivität der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin im Zentralnervensystem assoziiert ist.

Desvenlafaxin zeigt *in vitro* keine signifikante Affinität zu vielen Rezeptoren einschließlich

muskarinisch-cholinerger Rezeptoren, Histamin-H1-Rezeptoren und 1-adrenerger Rezeptoren. Die gleiche Studie zum Bindungsprofil zeigt, dass Desvenlafaxin auch keine signifikante Affinität zu mehreren Ionenkanälen, einschließlich Kalzium-, Chlorid-, Kalium- und Natriumkanälen, sowie zur Aktivität von Monoaminoxidase-Hemmern (MAOI) aufweist. Bei In-vitro-Tests zeigt Desvenlafaxin keine signifikante Wirkung auf den Herz-Kalium-Kanal (hERG).

Studien zur Major Depression

Die Wirksamkeit von Desvenlafaxin bei der Behandlung der Major Depression wurde bei Patienten untersucht, die die Diagnosekriterien nach DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) für eine Major Depression erfüllten. Im Allgemeinen wurde die Wirksamkeit bei Tagesdosen von 50 bis 400 mg in vier randomisierten, doppelt-verblindeten, placebokontrollierten Kurzzeitstudien (8 Wochen) und zwei Studien zur Rezidivprophylaxe bei erwachsenen ambulanten Patienten mit Major Depression nachgewiesen. Dabei erwies sich Desvenlafaxin als dem Placebo überlegen, gemessen an der Verbesserung des Gesamtwertes auf der 17-Punkte umfassenden *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) und der *Clinical Global Impressions Improvement Scale* (CGI-I). Die gemeinsame Analyse dieser Studien ergab eine durchschnittliche Differenz zum Placebo bei der Änderung gegenüber dem Ausgangswert auf der HAM-D17-Skala von 1,5 (0,9, 2,1), 2,2 (1,4, 2,9) und 2,4 (1,2, 3,6) für Tagesdosen von 50 mg, 100 mg und 200 mg.

Der Prozentsatz der Patienten mit einem CGI-I-Wert von 1 (sehr starke Verbesserung) oder 2 (starke Verbesserung) lag bei Desvenlafaxin (Tagesdosis von 50 bis 200 mg) zwischen 55 und 61 %, während er bei der mit einem Placebo behandelten Patientengruppe bei 45 % lag.

Von den 7785 Patienten, die in den vor der Markteinführung durchgeführten klinischen Studien mit Desvenlafaxin evaluiert wurden, waren 5 % 65 Jahre alt und älter. Im Allgemeinen waren hinsichtlich der Wirksamkeit keine Unterschiede zwischen diesen und jüngeren Patienten erkennbar.

In einer Langzeitstudie (Rezidivprävention) wurden erwachsene ambulante Patienten, welche die DSM-IV-Kriterien für eine Major Depression erfüllten und auf eine 8-wöchige offene, akute Behandlung mit 50 mg Desvenlafaxin pro Tag angesprochen und sich während der Behandlung mit Desvenlafaxin über 12 Wochen stabil gezeigt hatten, nach einer Doppelblindmethode randomisiert, und über einen Zeitraum von bis zu 26 Wochen entweder weiter mit Desvenlafaxin behandelt oder auf Placebo umgestellt, um ein Wiederauftreten der Beschwerden zu beurteilen.

Als Ansprechen auf die Behandlung während der offenen Phase galt ein Gesamtwert von ≤ 11 auf der HAM-D17-Skala und von ≤ 2 auf der CGI-I-Skala bei der Evaluierung am Tag 56; Patienten, die an keinem der Evaluierungstage einen Gesamtwert von ≥ 16 auf der HAM-D17-Skala aufwiesen, galten als auf die Behandlung angesprochen und stabil. Ein Wiederauftreten während der Doppelblindphase wurde wie folgt definiert: (1) ein Gesamtwert von ≥ ° %16 auf der HAM-D17- Skala an einem beliebigen Evaluierungstag, (2) Abbruch der Behandlung aufgrund eines unzureichenden Ansprechens, (3) Hospitalisierung aufgrund einer Depression, (4) Suizidversuch oder (5) Suizid. Die Patienten, die kontinuierlich mit Desvenlafaxin behandelt wurden, zeigte über einen signifikant längeren Zeitraum kein Wiederaftreten der Beschwerden als die Patienten, die Placebo erhielten. Nach 26 Wochen wurde die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv für die Behandlung mit Desvenlafaxin nach dem Kaplan-Meier-Verfahren mit 14 % und für die Behandlung mit Placebo mit 30 % bewertet.

Bei einer zweiten randomisierten Langzeitstudie (Rezidivprävention) wurden Patienten, die in einer Open-Label-Studie auf eine Akutbehandlung mit Desvenlafaxin (200 bis 400 mg einmal täglich) über 12 Wochen angesprochen hatten, randomisiert und erhielten über weitere 6 Monate entweder Desvenlafaxin oder Placebo. Als angesprochen auf die Behandlung während der offenen Phase galt ein Gesamtwert von ≤ 11 auf der HAM-D17-Skala bei der Evaluierung an Tag 84. Ein während der Doppelblindphase aufgetretenes Rezidiv wurde wie folgt definiert: (1) ein Gesamtwert von ≥ 16 auf der HAM-D17-Skala an einem beliebigen Evaluierungstag, (2) ein Gesamtwert von ≥ 6 auf der

CGI-I-Skala (im Vergleich zu Tag 84) an einem beliebigen Evaluierungstag oder (3) Studienabbruch aufgrund eines unzureichenden Ansprechens. Bei Patienten, die mit Desvenlafaxin behandelt wurden, trat die Major Depression deutlich später wieder auf als bei den Patienten, die während der Doppelblindphase der Studie ein Placebo erhalten hatten ($p<0,0001$). Während der sechsmonatigen doppelt verblindeten Folgestudie betrug die Rezidivrate 24 % bzw. 42 % für die Desvenlafaxin- bzw. Placebogruppe

Zwei Studien zum Vergleich von Desvenlafaxin und Venlafaxin retard gegenüber Placebo wurden mit variablen Dosen Desvenlafaxin von 200 bis 400 mg pro Tag durchgeführt. In einer Studie zeigte weder Desvenlafaxin (200 bis 400 mg/Tag) noch Venlafaxin (75 bis 150 mg/Tag) Unterschiede im Vergleich zum Placebo. In der zweiten Studie wurden mit retardiertem Venlafaxin (150 bis 225 mg/Tag) bessere Ergebnisse als mit Placebo erzielt, während für Desvenlafaxin (200 bis 400 mg/Tag) kein Unterschied gegenüber dem Placebo verzeichnet wurde.

In einer weiteren Studie wurden Desvenlafaxin (50 bis100 mg/Tag) und Duloxetin (60 mg/Tag) mit Placebo verglichen. Bei einer unbereinigten Analyse von Mehrfachvergleichen war Desvenlafaxin 100 mg/Tag mit einer Wirksamkeit ähnlich Duloxetin dem Placebo überlegen. Bei dieser Studie unterschied sich Desvenlafaxin 50 mg/Tag nicht von Placebo.

Änderungen im EKG
Hinsichtlich der QT-, QTc-, PR- und QRS-Intervalle wurden im Vergleich zu der Probandengruppe, die Placebo erhielt, keine klinisch relevanten Unterschiede verzeichnet. In einer speziellen Studie zum QTc-Intervall, bei der bestimmte prospektiv festgelegte Kriterien zugrunde gelegt wurden, wurde keine desvenlafaxinbedingte Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt. Im Hinblick auf das QRS-Intervall wurden keine Unterschiede für die Behandlung mit Desvenlafaxin im Vergleich zur Behandlung mit Placebo beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik nach einer Einzeldosis Desvenlafaxin ist im Bereich von 50 bis 600 mg linear und dosisproportional. Die mittlere terminale Halbwertszeit $t_{½}$ beträgt etwa 11 Stunden. Nach Gabe einer Tagesdosis werden die Steady-State-Plasmakonzentrationen nach etwa 4 bis 5 Tagen erreicht.

Resorption und Verteilung
Im Steady State ist die Akkumulation nach mehreren Dosen Desvenlafaxin linear und auf Basis des pharmakokinetischen Profils nach Einzeldosen bestimmbar.

Desvenlafaxin wird gut resorbiert und hat eine absolute orale Bioverfügbarkeit von 80 % (Variationskoeffizient [CV] von 20 %). Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird 7,5 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Nach wiederholter Gabe von Dosen von jeweils 100 mg wurden ein AUC-Wert und eine maximale Plasmakonzentration von 6747 ng h/ml (CV von 23 %) bzw. 376 ng/ml (CV von 23 %) beobachtet.

Die Einnahme mit einer Mahlzeit hat nur einen geringen Einfluss auf die Resorption des Arzneimittels. Nach der Einnahme zusammen mit Nahrungsmitteln mit geringem, mittlerem und hohem Fettgehalt wurde nach dem Verzehr von Lebensmitteln mit hohem Fettgehalt eine Erhöhung von C_{max} von etwa 16 % beobachtet. Der AUC-Wert änderte sich bei keinem der Lebensmittel. Die Plasmaproteinbindung von Desvenlafaxin ist gering (30 %) und unabhängig von der Wirkstoffkonzentration. Das Verteilungsvolumen von Desvenlafaxin beträgt im Steady State 3,4 l/kg nach intravenöser Gabe, was auf eine Verteilung auf nichtvaskuläre Kompartimente schließen lässt.

Biotransformation und Elimination

Etwa 45 % des Desvenlafaxins werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Desvenlafaxin wird primär durch Konjugation mit O-Glukuronid und in geringerem Umfang durch oxidative Verstoffwechselung metabolisiert.

Etwa 19 % der eingenommenen Dosis werden als Glukuronidmetabolit und ein Anteil von <5 % als oxidativer Metabolit (N,O-Didesmethylvenlafaxin) im Urin ausgeschieden. CYP3A4 ist das Isoenzym des prädominanten P450-Cytochroms, das im oxidativen Metabolismus (N-Demethylierung) von Desvenlafaxin vermittelt. Der Stoffwechselweg von CYP2D6 wird nicht beeinträchtigt, sodass die Pharmakokinetik von Desvenlafaxin nach der Gabe von 100 mg bei Patienten des langsamen und schnellen CYP2D6-Metaboliser-Phänotyps ähnlich war.

In vitro inhibiert Desvenlafaxin weder die Isoenzyme CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19 und 3A4, noch induziert es die Expression von CYP3A4 oder anderer Isoenzyme. *In-vitro*-Daten haben gezeigt, dass Desvenlafaxin weder ein Substrat noch ein Inhibitor des P-Glykoprotein-Transporters ist.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
In einer Studie mit gesunden Probanden, die eine Dosis von maximal 300 mg erhielten, wurde eine altersabhängige Reduzierung der Desvenlafaxin-Clearance beobachtet, die bei den über 75-jährigen Probanden im Vergleich zu den 18-bis 45-Jährigen zu einer Zunahme der C_{max} um 32 % und einem Anstieg des AUC-Wertes um 55 % führte. In der Probandengruppe der 65- bis 75-Jährigen wurden keine veränderten C_{max}-Werte festgestellt; allerdings wurde im Vergleich zu den 18- bis 45-jährigen Probanden ein Anstieg der AUC-Werte um etwa 32 % beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche
Für Kinder und Jugendliche liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

Eingeschränkte Leberfunktion
Die Pharmakokinetik von Desvenlafaxin 100 mg wurde bei Probanden mit leichter (Child-Pugh A, n = 8), mäßiger (Child-Pugh B, n = 8) und schwerer (Child-Pugh C, n = 8) Leberfunktionsstörung sowie bei gesunden Probanden untersucht (n = 12).

Der mittlere AUC-Wert stieg bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu den gesunden Probanden um 31 % bzw. 35 %. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung waren die mittleren AUC-Werte mit denen der gesunden Probanden vergleichbar (Differenz <5 %).

Die systemische Clearance (CL/F) sank bei den Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu den gesunden Probanden (CL/F) um etwa 20 % bzw. 36 %. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung waren die CL/F-Werte mit denen der gesunden Probanden vergleichbar (Differenz <5 %).

Der mittlere $t_{½}$-Wert änderte sich von etwa 10 Stunden bei gesunden Probanden und Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen auf 13 bzw. 14 Stunden bei Patienten mit mäßigen und schweren Leberfunktionsstörungen.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Die Pharmakokinetik von Desvenlafaxin 100 mg wurde bei Probanden mit leichter (n = 9), mäßiger (n = 8) und schwerer (n = 7) Nierenfunktionsstörung, bei dialysepflichtigen Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium (TKD) (n = 9) und bei einer altersangepassten gesunden Kontrollgruppe (n = 8) untersucht. Die Elimination korrelierte deutlich mit der Kreatinin-Clearance (CrCl). Die Gesamtkörper-Clearance war bei den Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 24 h <30 ml/min) im Vergleich zur gesunden Probandengruppe um

29 %, 39 % bzw. 51 %, und bei den Patienten mit TKD um 58 % vermindert. Die geringere Clearance führte bei Patienten mit leichter (24h CrCl=50-80 ml/min), mäßiger (24h CrCl=30-50 ml/min) und schwerer (24h CrCl<30 ml/min) Nierenfunktionsstörung zu einem Anstieg des AUC-Wertes um 42 %, 56 % bzw. 108 %; bei Patienten mit TKD stieg der AUC-Wert um 116 %.

Die mittlere terminale Halbwertszeit verlängerte sich von 11,1 Stunden bei den Probanden der Kontrollgruppe auf 13,5, 15,5 und 17,6 Stunden bei den Patienten mit leichter, mäßiger bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung und bei den Patienten mit TKD auf 22,8 Stunden.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (24h CrCl<30 ml/min) oder TKD sollte eine Dosisanpassung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).
Während einer normalen Hämodialyse von 4 Stunden wurde weniger als 5% des Wirkstoffs aus dem Körper eliminiert. Daher müssen Patienten nach einer Dialyse keine zusätzlichen Dosen erhalten.

Linearität/Nicht-Linearität
Die Pharmakokinetik nach einer Einzeldosis Desvenlafaxin ist im Bereich von 50 bis 600 mg linear und dosisproportional. Im Steady State ist die Akkumulation nach mehreren Dosen Desvenlafaxin linear und auf Basis des pharmakokinetischen Profils nach Einzeldosen bestimmbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine Abnahme der Fertilität wurde in einer Studie beobachtet, in der männliche und weibliche Ratten Desvenlafaxin erhielten. Diese Wirkung trat bei oralen Dosen von etwa dem 30-fachen und 5-fachen der maximalen Tagesdosis für den Menschen von 200 mg auf.

Nach der oralen Gabe von maternal toxischen Desvenlafaxin-Dosen an trächtige weibliche Ratten und Kaninchen während der Organogenese wurde während der ersten 4 Tage des Säugens ein vermindertes Fötengewicht und ein Anstieg der Todesfälle der Jungtiere beobachtet. Die Ursache für diese Todesfälle bei einer Exposition des 5- bis 30-fachen der maximalen Tagesdosis für den Menschen von 200 mg ist nicht bekannt.
Es gab keine Hinwiese auf Teratogenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Alginsäure (F120 NM)
Citronensäure-Monohydrat
Hypromellose (Methocel K100 M Premium CR)
Mikrokristalline Cellulose (PH 101)
Povidon K30
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Opadry Pink 03F84770

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung mit Aluminium-Deckfolie und klaren, durchsichtigen PVC/PVdC-Blistern in Schachtel mit 20, 50 und 100 Tabletten für Desvenlafaxin Waymade 50 mg Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Waymade B.V.
Herikerbergweg 88
1101 CM Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

7015277.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION