

cloridrato de venlafaxina

RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA.

Comprimidos

37,5 mg e 75 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de venlafaxina

Medicamento genérico – Lei nº 9.787 de 1999.

APRESENTAÇÕES

cloridrato de venlafaxina 37,5 mg embalagem com 28 comprimidos.

Cloridrato de venlafaxina 75 mg: embalagens com 28 ou 30 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 37,5 mg contém:

Cloridrato de venlafaxina.....42,413 mg
(equivalente a 37,5 mg de venlafaxina)

Excipientes.....q.s.p. 1 comprimido

Cada comprimido de 75 mg contém:

cloridrato de venlafaxina.....84,825 mg
(equivalente a 75 mg de venlafaxina)

Excipientes.....q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: lactose, amidoglicolato de sódio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, estearato de magnésio, celulose microcristalina, talco e dióxido de silício.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de venlafaxina é indicado para o tratamento da depressão, incluindo depressão associada com ansiedade, tanto em pacientes hospitalizados como ambulatoriais.

A venlafaxina mostrou ser eficaz em tratamento de médio (até 3 meses) e de longo prazo (até 12 meses).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de cloridrato de venlafaxina no tratamento de depressão foi estabelecida em 5 estudos placebo – controlados a curto prazo. Desses 5 estudos, 4 eram estudos de 6 semanas de duração em pacientes ambulatoriais que atendiam aos critérios DSM-III ou DSM-III-R de depressão maior: dois com titulação da dose de cloridrato de venlafaxina no intervalo de 75 a 225 mg/dia (esquema 3 vezes/dia), o terceiro estudo com doses fixas de cloridrato de venlafaxina de 75, 225 e 375 mg/dia (esquema 3 vezes/dia) e o quarto estudo com doses de 25, 75 e 200 mg/dia (esquema 2 vezes/dia). O quinto estudo foi de 4 semanas de duração com pacientes internados que atendiam aos critérios DSM-III-R de depressão maior com melancolia com doses de cloridrato de venlafaxina tituladas no intervalo de 150 a 375 mg/dia (esquema 3 vezes ao dia). Nesses 5 estudos, demonstrou-se que cloridrato de venlafaxina é significativamente superior ao placebo, em no mínimo 2 das 3 seguintes medidas: Escala de Classificação da Depressão de

Hamilton (pontuação total), item de humor deprimido da Escala de Hamilton e Gravidade da Doença – Impressão Clínica Global (CGI). Doses de 75 a 225 mg/dia foram superiores ao placebo em estudos em pacientes ambulatoriais em uma dose média de cerca de 350 mg/dia foi eficaz em pacientes internados. Dados de 2 estudos de dose fixa em pacientes ambulatoriais sugeriram uma relação dose-resposta no intervalo de 75 a 225 mg/dia. Não houve indícios de aumento da resposta com doses maiores que 225 mg/dia.

Embora não tenham sido realizados estudos de eficácia planejados especificamente para avaliação da população idosa, foram incluídos indivíduos idosos entre os pacientes estudados. No total, aproximadamente 2/3 de todos os pacientes nesses estudos eram mulheres. Análises exploratórias quanto aos efeitos da idade e do sexo sobre o resultado não indicaram diferença de resposta.

Em um estudo a longo prazo, pacientes ambulatoriais que atendiam aos critérios DSM – IV de depressão maior que haviam apresentado resposta em um estudo aberto de 8 semanas de duração com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada (75, 150 ou 225 mg/dia, pela manhã), foram randomizados para continuação do tratamento na mesma dose de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada ou placebo por até 26 semanas de observação de recaída. Definiu-se resposta durante a fase aberta como pontuação de Gravidade da Doença – CGI ≤ 3 e pontuação total HAM-D-21 ≤ 10 na avaliação do Dia 56. Definiu-se recaída durante a fase duplo-cega como:

- (1) reaparecimento de depressão maior, definida pelos critérios DSM – IV e pontuação de Gravidade da Doença – CGI ≥ 4 (doença moderada) ou
- (2) duas pontuações consecutivas da Gravidade da Doença – CGI ≥ 4 ou
- (3) pontuação final de Gravidade da Doença – CGI ≥ 4 para qualquer paciente que descontinuou o estudo por qualquer motivo. No período de 26 semanas posteriores, os pacientes que receberam tratamento contínuo com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada apresentaram taxas de recaída significativamente menores do que os que receberam placebo.

Em um segundo estudo a longo prazo, os pacientes ambulatoriais que atendiam aos critérios DSM-III-R e depressão maior, tipo recorrente, que haviam respondido (pontuação total HAM-D-21 ≤ 12 na avaliação do Dia 56) e continuaram a apresentar melhora [definida como a apresentação dos seguintes critérios do Dia 56 ao 180: (1) nenhuma pontuação total HAM-D-21 ≥ 20 , (2) no máximo, 2 pontuações totais HAM-D-21 > 10 e (3) nenhuma pontuação da Gravidade da Doença – CGI ≥ 4 (doença moderada)] durante período inicial de 26 semanas de tratamento com cloridrato de venlafaxina (100-200 mg/dia, 2 vezes/dia) foram randomizados para continuação do tratamento na mesma dose de cloridrato de venlafaxina ou placebo. O período de seguimento para observar os pacientes quanto à recaída, definida como pontuação de Gravidade da Doença – CGI ≥ 4 , foi de até 52 semanas. Nas 52 semanas posteriores, os pacientes que receberam tratamento contínuo com cloridrato de venlafaxina apresentaram taxas de recaída significativamente menores do que os que receberam placebo.

Referências

- HAMILTON M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23(1):56-62.
- MONTGOMERY SA, ASBERG M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979;134:382-389.
- ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised. DHEW Pub. At the. (ADM) 76-338. Rockville, MD: National Institutes of Mental Health, 1976;217-222.

KELSEY JE. Dose-response relationship with venlafaxine. J Clin Psychopharmacol. 1996;16(3 Suppl 2):21S-28S.

MENDELS J, JOHNSTON R, MATTES J, RIESENBERG R. Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in a dose-response study. Psychopharmacol Bull. 1993;29(2):169-174.

SHRIVASTAVA RK, COHN C, CROWDER J, et al. Long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression. J Clin Psychopharmacol. 1994;14(5):322-329.

SCHWEIZER E, FEIGHNER J, MANDOS LA, RICKELS K. Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. J Clin Psychiatry. 1994;55(3):104-108.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

• Descrição

O cloridrato de venlafaxina é um antidepressivo estruturalmente novo para administração oral. Não está quimicamente relacionado aos antidepressivos tricíclicos, tetracíclicos ou outros antidepressivos disponíveis. Seu nome químico é cloridrato de (R/S)-1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil] ciclohexanol ou cloridrato de (+)-1-[α -[(dimetilamino)metil]-p-metoxibenzil] ciclohexanol.

O cloridrato de venlafaxina é um sólido cristalino branco a esbranquiçado com uma solubilidade de 572 mg/mL em água (ajustado a um teor iônico de 0,2 M com cloreto de sódio). Seu coeficiente de separação octanol: água (cloreto de sódio 0,2 M) é de 0,43.

• Mecanismo de Ação

Acredita-se que o mecanismo da ação antidepressiva da venlafaxina em seres humanos esteja relacionado com a potencialização de sua atividade neurotransmissora no Sistema Nervoso Central (SNC). Estudos pré-clínicos têm demonstrado que a venlafaxina e seu metabólito ativo, O-desmetilvenlafaxina (ODV), são potentes inibidores da recaptação neuronal de serotonina e norepinefrina e inibidores fracos da recaptação de dopamina.

• Propriedades Farmacodinâmicas

A venlafaxina e a ODV não têm afinidade significativa *in vitro* por receptores muscarínicos, histaminérgicos ou α 1-adrenérgicos. A atividade farmacológica nesses receptores pode estar relacionada com vários efeitos anticolinérgicos, sedativos e cardiovasculares observados em outros medicamentos psicotrópicos. A venlafaxina e a ODV não possuem atividade inibitória da monoaminoxidase (MAO).

• Propriedades Farmacocinéticas

Foram atingidas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio da venlafaxina e da ODV em até 3 dias de tratamento com dose múltipla. A cinética da venlafaxina e da ODV foi linear no intervalo de dose de 75 a 450 mg por dia (administrada em esquema a cada 8 horas).

Absorção e Distribuição

A venlafaxina é bem absorvida e amplamente metabolizada no fígado. A O-desmetilvenlafaxina (ODV) é o único metabólito ativo importante.

Com base nos estudos de equilíbrio da massa, no mínimo 92% de uma dose única da venlafaxina é absorvida. Aproximadamente 87% da dose da venlafaxina é recuperada na urina em até 48 horas como venlafaxina inalterada (5%), ODV não-conjugada (29%), ODV conjugada (26%) ou outros metabólitos inativos secundários (27%). A principal via de excreção é a eliminação renal da venlafaxina e seus metabólitos. A biodisponibilidade relativa da venlafaxina em comprimido foi 100% em comparação à solução oral. A presença de alimentos não exerce efeito significativo sobre a absorção da venlafaxina ou a formação da ODV.

A taxa de ligação da venlafaxina às proteínas plasmáticas em humanos é de 27% + 2% nas concentrações de 2,5 a 2,215 ng/mL. A taxa de ligação da ODV às proteínas plasmáticas em humanos é de 30% + 12% nas concentrações de 100 a 500 ng/mL. Não é esperado que ocorram interações medicamentosas induzidas pela ligação a proteínas com a venlafaxina.

A depuração plasmática, a meia-vida de eliminação e o volume de distribuição da venlafaxina e da ODV no estado de equilíbrio não foram alterados após dose múltipla.

A média + DP da depuração plasmática no estado de equilíbrio da venlafaxina e da ODV é de 1,3 + 0,6 e 0,4 + 0,2 L/h/kg respectivamente; a meia-vida de eliminação é de 5 + 2 e 11 + 2 horas, respectivamente; e o volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 7,5 + 3,7 L/kg e 5,7 + 1,8 L/kg, respectivamente. Após a administração de doses diárias iguais de venlafaxina, a exposição ao fármaco (ASC) e a variação dos níveis plasmáticos da venlafaxina e da ODV foram equivalentes em esquema de duas ou três tomadas diárias.

• Populações especiais

Idade e Sexo

Uma análise farmacocinética de 404 pacientes, tratados com venlafaxina de dois estudos que utilizaram esquemas de 2 e 3 tomadas diárias, mostrou que os níveis plasmáticos mínimos ajustados pela dose, tanto da venlafaxina como da ODV, não variaram com diferenças de idade ou sexo do paciente. Em geral, não há necessidade de ajustes de doses com base na idade ou sexo do paciente.

Metabolizadores Extensivos/Pobres: as concentrações plasmáticas de venlafaxina foram maiores nos metabolizadores pobres de CYP2D6 do que nos metabolizadores extensivos. Como a exposição total (ASC) da venlafaxina e ODV foi semelhante nos grupos de metabolizador pobres e extensivos, não há nenhuma necessidade de diferentes regimes de dosagem de venlafaxina para estes dois grupos.

Doença hepática: Em 9 indivíduos com cirrose hepática, a disposição farmacocinética da venlafaxina e ODV foi alterada de forma significativa após a administração oral de venlafaxina. A meia-vida de eliminação da venlafaxina foi prolongada em cerca de 30% e a depuração diminuiu cerca de 50% em indivíduos com cirrose hepática em comparação com indivíduos normais. A meia-vida de eliminação da ODV aumentou cerca de 60% e a depuração diminuiu cerca de 30% em indivíduos com cirrose hepática em comparação com indivíduos normais. Um elevado grau de intervariabilidade foi notado. Três pacientes com cirrose mais grave tiveram uma diminuição mais substancial na depuração da venlafaxina (cerca de 90%) em comparação com indivíduos normais.

Em um segundo estudo, a venlafaxina foi administrada por via oral e por via intravenosa em indivíduos normais (n = 21), e em indivíduos *Child-Pugh A* (n = 8) e *Child-Pugh B* (n = 11) (levemente e moderadamente deficientes, respectivamente).

A biodisponibilidade oral de Venlafaxina foi aumentada de 2 a 3 vezes, a meia-vida de eliminação oral foi aproximadamente o dobro do tempo e a depuração oral foi reduzida em mais da metade, em comparação com indivíduos normais. Em indivíduos com insuficiência hepática, a meia-vida de eliminação oral da ODV foi prolongada em cerca de 40%, enquanto que a depuração oral da ODV foi semelhante ao de indivíduos normais. Um elevado grau de intervariabilidade foi notado.

É necessário o ajuste da dose nestes pacientes com insuficiência hepática (ver item **8. Posologia e modo de usar**).

Doença renal: Num estudo de insuficiência renal, a meia-vida de eliminação da venlafaxina após administração oral foi prolongada em cerca de 50% e a depuração foi reduzida em cerca de 24% em doentes com insuficiência renal (TFG = 10 a 70 mL/min), em comparação com indivíduos normais. Nos pacientes em diálise, a meia-vida de eliminação da venlafaxina foi prolongada em cerca de 180% e a depuração foi reduzida em cerca de 57% em comparação com indivíduos normais. Do mesmo modo, a meia-vida de eliminação de ODV foi prolongada em cerca de 40%, apesar do clearance não ter sido alterado em doentes com insuficiência renal (TFG = 10 a 70 mL/min) em comparação com indivíduos normais. Nos pacientes em diálise, a meia-vida de eliminação da ODV foi prolongada em cerca de 142% e a depuração foi reduzida em cerca de 56% em comparação com indivíduos normais. Um alto grau de intervariabilidade individual foi observado. É necessário o ajuste da dose nestes pacientes (ver item **8. Posologia e modo de usar**).

- **Dados de Segurança Pré-Clínicos**

Estudos em animais jovens

Carcinogênese

A venlafaxina foi administrada por sonda oral a camundongos durante 18 meses, em doses de até 120 mg/kg/dia, o que representa 16 vezes, em mg/kg e 1,7 vezes, em mg/m², a dose máxima recomendada para humanos. Venlafaxina também foi administrada em ratos por sonda oral, durante 24 meses, em doses de até 120 mg/kg/dia. Nos ratos que receberam a dose de 120 mg/kg, os níveis plasmáticos de venlafaxina foram 1 vez (machos) e 6 vezes (fêmeas) os de pacientes que receberam a dose máxima recomendada em humanos. Os níveis plasmáticos do metabólito O- desmetil foram menores em ratos do que pacientes que receberam a dose máxima recomendada. Não houve aumento de tumores com o tratamento com venlafaxina em camundongos ou em ratos.

Mutagênese

A venlafaxina e seu principal metabólito no homem, a O-desmetilvenlafaxina (ODV), não apresentaram efeitos mutagênicos nos testes de mutação reversa de Ames em bactérias *Salmonella* ou no teste de mutação de gene avançado em células de mamíferos HGPRT e de ovário de hamster chinês. A venlafaxina tampouco apresentou efeitos mutagênicos nos testes *in vitro* de transformação em células de camundongos BALB/C-3T3, nos testes de troca de cromátide irmã em cultura de células de ovário de hamster chinês ou no teste *in vivo* de aberração cromossômica em medula óssea de ratos. A ODV não apresentou efeitos mutagênicos no teste da aberração cromossômica de célula de ovário de hamster chinês *in vitro*. Houve resposta clastogênica no teste *in vivo* de aberração cromossômica na medula óssea

de ratos machos tratados com doses 200 vezes, em mg/kg, ou 50 vezes, em mg/m², a dose diária máxima em humanos. A dose sem efeito foi 67 vezes (mg/kg) ou 17 vezes (mg/m²) a dose humana.

Fertilidade

Os estudos de reprodução e fertilidades em ratos não mostraram efeitos sobre a fertilidade masculina ou feminina com doses orais de até 8 vezes a dose máxima diária recomendada em humanos em mg/kg ou até duas vezes em mg/m².

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em paciente com hipersensibilidade conhecida ao cloridrato de venlafaxina.

É contraindicado o uso concomitante por pacientes que estão sendo tratados com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) (ver item **5. Advertências e precauções**).

Atenção: este medicamento contém leite.

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Potencial de interação com inibidores da Monoaminoxidase

Foram relatadas reações adversas, algumas sérias, em pacientes que interromperam recentemente o tratamento com um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) e iniciaram o tratamento com venlafaxina ou que recentemente interromperam a terapia com venlafaxina antes do início do tratamento com um IMAO. Essas reações incluíram: tremores, espasmos, espasmos musculares crônicos, diaforese, náuseas, vômitos, rubor, tontura, hipertermia com quadro semelhante à síndrome neuroléptica maligna, convulsões e morte. No caso de pacientes tratados com antidepressivos com propriedades farmacológicas semelhantes às da venlafaxina em associação com IMAO, existem também relatos de reações sérias, às vezes fatais.

Para um inibidor seletivo da recaptação da serotonina, essas reações foram hipertermia, rigidez, espasmos musculares crônicos, instabilidade autônoma com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais e alterações do estado mental que incluem agitação extrema evoluindo para delírio e coma.

Alguns casos apresentaram quadros semelhantes à síndrome neuroléptica maligna. Foram relatados casos de hipertermia grave e convulsões, algumas vezes fatais, relacionadas com o uso combinado de antidepressivo tricíclicos e IMAOs. Essas reações também foram relatadas em pacientes que interromperam recentemente o tratamento com esses medicamentos e iniciaram o tratamento com um IMAO. Portanto, recomenda-se que cloridrato de venlafaxina não seja usado em associação com um IMAO, ou que seja observado um intervalo de, pelo menos, 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO. Com base na meia vida de cloridrato de venlafaxina, recomenda-se intervalo de, pelo menos, 7 dias após a interrupção do uso do cloridrato de venlafaxina, antes de iniciar o tratamento com um IMAO.

Hipertensão Sustentada

O tratamento com a venlafaxina está associado a aumentos constantes da pressão arterial. (1) Em um estudo realizado na fase pré-comercialização comparativo com 3 doses fixas da venlafaxina (75, 225, 375 mg por dia) e placebo, observou-se aumento médio da pressão arterial diastólica na posição supina (SDBP) de 7,2 mmHg no grupo 375 mg/dia na Semana 6 em comparação a basicamente nenhuma alteração nos grupos 75 e 225 mg/dia e diminuição média da SDBP de 2,2 mmHg no grupo placebo. (2) Uma análise dos pacientes que atendiam aos critérios de hipertensão sustentada (definida como SDBP concomitantes ao tratamento ≥ 90 mmHg e ≥ 10 mmHg acima dos dados iniciais por 3 visitas consecutivas) revelou um aumento dose-dependente da incidência de hipertensão sustentada para a venlafaxina:

TABELA 1: Incidência (%) de aumentos persistentes da hipertensão diastólica em estudos com comprimidos de cloridrato de venlafaxina (dados pré-comercialização)

Venlafaxina mg/dia	Incidência
< 100	3%
> 100 a ≤ 200	5%
> 200 a ≤ 300	7%
> 300	13%

Uma análise dos pacientes com hipertensão sustentada e dos 19 pacientes tratados com venlafaxina que descontinuaram o tratamento devido à hipertensão (< 1% de todos os pacientes do grupo venlafaxina) revelou que a maioria dos aumentos da pressão arterial encontraram-se em um intervalo moderado (10-15 mmHg, SDBP). Contudo, aumentos sustentados dessa magnitude poderiam ter consequências adversas. Portanto, recomenda-se que os pacientes tratados com a venlafaxina sejam monitorados regularmente quanto à pressão arterial. Para pacientes que apresentarem aumento sustentado da pressão arterial durante o tratamento com a venlafaxina, deve-se considerar redução da dose ou interrupção do medicamento.

Gerais

Ansiedade e insônia

Ansiedade, nervosismo e insônia decorrentes do tratamento foram relatados com maior frequência entre os pacientes tratados com a venlafaxina do que entre os tratados com placebo em uma análise agrupada de estudos de depressão placebo-controlados, duplo-cegos a curto prazo:

TABELA 2 – Incidência de ansiedade, nervosismo e insônia em pacientes tratados com venlafaxina e com placebo.

Sintoma	Venlafaxina (n = 1.033)	Placebo (n = 609)
Ansiedade	6%	3%
Nervosismo	13%	6%
Insônia	18%	10%

Ansiedade, nervosismo e insônia resultaram em interrupção do medicamento em 2%, 2% e 3%, respectivamente, dos pacientes tratados com venlafaxina nos estudos de depressão de Fase II-III.

Alterações de apetite e peso

Anorexia decorrente do tratamento foi relatada com maior frequência pelos pacientes do grupo venlafaxina (11%) do que do grupo placebo (2%) nos estudos agrupados de depressão, placebo-controlados, duplo-cegos e a curto prazo. Observou-se com frequência, perda de peso dose-dependente em pacientes tratados com venlafaxina por várias semanas. Perda de peso significativa, sobretudo em pacientes deprimidos abaixo do peso, pode ser um resultado indesejado do tratamento com a venlafaxina. Observou-se perda de peso corpóreo de 5% ou mais em 6% dos pacientes tratados com venlafaxina em comparação a 1% dos pacientes do grupo placebo e a 3% dos pacientes tratados com outro antidepressivo. No entanto, a interrupção devido à perda de peso associada à venlafaxina foi incomum (0,1% dos pacientes do grupo venlafaxina nos estudos de depressão de fase II e III).

Ativação da mania/Hipomania

Durante os estudos de Fase II-III, observou-se hipomania ou mania em 0,5% dos pacientes tratados com a venlafaxina. Também foi relatada a ativação da mania/hipomania em uma pequena proporção de pacientes com transtorno afetivo maior, tratados com antidepressivos disponíveis no mercado. Assim como todos antidepressivos, cloridrato de venlafaxina deve ser utilizado com cuidado em pacientes com história de mania.

Reações semelhantes à Síndrome da Serotonina ou Síndrome Maligna Neuroléptica (SMN)

O desenvolvimento de reações de potencial risco à vida tipo Síndrome da Serotonina ou Síndrome Maligna Neuroléptica (SMN) tem sido relatado com o uso de IRSN (Inibidores da Recaptação da Norepinefrina e Serotonina, como, por exemplo, venlafaxina e duloxetine) e ISRS (Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina, como, por exemplo, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina) sozinhos, incluindo o tratamento com cloridrato de venlafaxina, mas particularmente com o uso concomitante de drogas serotoninérgicas (incluindo triptanos), com drogas que prejudicam o metabolismo da serotonina (incluindo IMAO) ou com antipsicóticos ou outros antagonistas da dopamina. Os sintomas da síndrome de serotonina podem incluir mudanças no estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (por exemplo, taquicardia, pressão sanguínea lábil, hipertermia), aberrações neuromusculares (por exemplo, hiperreflexia, descoordenação) e/ou sintomas gastrointestinais (por exemplo, náusea, vômitos, diarreia).

A Síndrome da serotonina, em suas formas mais graves, pode se assemelhar à Síndrome maligna neuroléptica, que inclui hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica, com possível flutuação rápida dos sinais vitais e mudanças no estado mental. Os pacientes devem ser monitorados quanto ao aparecimento de sinais e sintomas como os da síndrome de serotonina ou SMN.

É contraindicado o uso concomitante de cloridrato de venlafaxina com IMAO com a intenção de tratar a depressão. Se o tratamento concomitante de cloridrato de venlafaxina com agonistas dos receptores da 5-hidroxitriptamina (triptanos) for justificado clinicamente, recomenda-se uma observação cuidadosa do paciente, particularmente durante o início do tratamento e ao aumentar as doses.

Não é recomendando o uso de cloridrato de venlafaxina com precursores da serotonina (como o triptofano).

O tratamento com cloridrato de venlafaxina e qualquer outro agente serotoninérgico ou antidopaminérgico concomitante, incluindo antipsicóticos, deve ser interrompido imediatamente se os eventos acima ocorrerem, e deve ser iniciado um tratamento de suporte sintomático.

Alterações de olfato

Foram identificados anosmia e hiposmia como potenciais riscos associados ao uso de IRSN e ISRS, incluindo a venlafaxina.

Midríase

Foi relatada a ocorrência de midríase em associação ao uso da venlafaxina; dessa forma, pacientes com pressão intraocular elevada ou que apresentam risco de glaucoma de ângulo estreito agudo devem ser monitorados.

Fraturas ósseas

Estudos epidemiológicos mostraram um risco aumentado de fraturas ósseas em pacientes que utilizam inibidores da recaptação da serotonina (IRS), incluindo venlafaxina. O mecanismo que leva a este risco não é inteiramente conhecido.

Hiponatremia

A hiponatremia pode ocorrer como um resultado de tratamento com IRSS e IRSN, incluindo cloridrato de venlafaxina. Em muitos casos, a hiponatremia parece ser o resultado da síndrome da secreção do hormônio antidiurético inadequado (SSHAI). Casos com sódio sérico inferior a 110 mmol/L foram relatados. Pacientes idosos podem ter maior risco de desenvolver hiponatremia com IRSS e IRSN. Além disso, os pacientes que tomam diuréticos ou que são depletados de volume de outra maneira podem estar em maior risco. A descontinuação do cloridrato de venlafaxina deve ser considerada em pacientes com hiponatremia sintomática e intervenção médica apropriada deve ser instituída.

Sinais e sintomas de hiponatremia incluem dor de cabeça, dificuldade de concentração, perda de memória, confusão, fraqueza e instabilidade, o que pode levar a quedas. Sinais e sintomas associados com casos mais graves e/ou agudos incluíram alucinações, síncope, convulsões, coma, parada respiratória e morte.

Convulsões

Durante as avaliações pré-comercialização, foram relatadas convulsões em 0,26% (8/3.082) dos pacientes tratados com a venlafaxina. A maioria dos casos (5 de 8) ocorreu em pacientes que recebiam doses $\leq 150\text{mg/dia}$. O cloridrato de venlafaxina deve ser utilizado com cuidado em pacientes com história de convulsões. O tratamento deve ser interrompido em qualquer paciente que apresentar convulsões.

Sangramento Anormal

IRSS e IRSN, incluindo cloridrato de venlafaxina, podem aumentar o risco de eventos hemorrágicos. O uso concomitante de aspirina, anti-inflamatórios não esteroidais, varfarina e outros anticoagulantes pode aumentar este risco. Os relatos de caso e estudos epidemiológicos (caso-controle e desenho de coorte) demonstraram uma associação entre o uso de drogas que interferem com a recaptação da serotonina e a ocorrência de sangramento gastrointestinal. Os episódios hemorrágicos relacionados com o uso de IRSS e IRSN variaram entre equimoses, hematomas, epistaxe, petéquias e hemorragias fatais.

Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de sangramento associado ao uso concomitante de cloridrato de venlafaxina e AINE, aspirina ou outras drogas que afetam a coagulação.

Elevação do Colesterol Sérico

Aumentos clinicamente relevantes no colesterol sérico foram registrados em 5,3% dos pacientes tratados com venlafaxina e 0% dos pacientes tratados com placebo durante pelo menos 3 meses em estudos controlados com placebo. A medição dos níveis de colesterol sérico deve ser considerada durante o tratamento de longo prazo.

Doença pulmonar intersticial e pneumonia eosinofílica

Doença pulmonar intersticial e pneumonia eosinofílica associadas à terapia com venlafaxina têm sido raramente relatadas. A possibilidade destas reações adversas deve ser considerada em pacientes tratados com venlafaxina que se apresentam com dispneia progressiva, tosse ou desconforto no peito. Esses pacientes devem ser submetidos a uma avaliação médica imediata e interrupção da terapia com a venlafaxina deve ser considerada.

Overdose

Os pacientes devem ser aconselhados a não consumir álcool, tendo em conta os seus efeitos no SNC e o potencial de agravamento clínico de situações psiquiátricas, bem como o potencial de interações adversas com a venlafaxina, incluindo efeitos depressores do SNC. Foi notificada sobredosagem com venlafaxina predominantemente em combinação com álcool e/ou outros medicamentos, incluindo casos com desfecho fatal.

As prescrições de venlafaxina devem ser escritas para a menor quantidade compatível com o bom manejo do paciente, a fim de reduzir o risco de superdosagem.

Suicídio

A possibilidade de uma tentativa de suicídio é inerente da depressão e pode persistir até que ocorra uma remissão significativa da mesma. Pacientes de alto risco devem receber acompanhamento cuidadoso no início da terapia com o medicamento. As prescrições de cloridrato de venlafaxina devem ser feitas para a quantidade mínima possível de comprimidos tendo em vista o tratamento adequado do paciente, a fim de reduzir o risco de superdosagem.

Foi observado aumento dos registros de tentativa de suicídio, ideação suicida e automutilação em pacientes jovens (até 25 anos) em uso de antidepressivos. Ao prescrever antidepressivos, os profissionais de saúde devem ter cuidado extra em relação à dosagem para equilibrar efetivamente os benefícios e riscos para pacientes individuais. Além disso, os pacientes e seus familiares devem ser instruídos sobre o risco de ideação suicida, especialmente no primeiro mês de terapia, e os benefícios e riscos gerais da farmacoterapia.

Todos os pacientes tratados com antidepressivos por alguma indicação devem ser monitorados adequadamente e observados cuidadosamente quanto à piora clínica, tendências suicidas ou mudanças incomuns em seu comportamento, especialmente durante os meses iniciais da terapia medicamentosa, ou no momento de mudar a dose, quer seja ela aumentada ou diminuída.

Uso em pacientes com Doença Concomitante

A experiência clínica com cloridrato de venlafaxina em pacientes com doença sistêmica concomitante é limitada. É aconselhável cautela na administração de cloridrato de venlafaxina a pacientes com doenças ou condições que possam alterar as respostas hemodinâmicas ou o metabolismo.

O cloridrato de venlafaxina não foi avaliado ou suficientemente usado em pacientes com uma história recente de infarto do miocárdio ou doença cardíaca instável. Pacientes com esses diagnósticos foram sistematicamente excluídos de muitos estudos clínicos durante os testes pré-comercialização do produto. A avaliação dos eletrocardiogramas de 769 pacientes que receberam cloridrato de venlafaxina em estudos duplo-cegos, placebo-controlado, de 4 a 6 semanas mostrou que não há diferença de incidência de anormalidades de condução decorrentes do tratamento em relação aos pacientes tratados com placebo. A frequência cardíaca média dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina aumentou em cerca de 4 batimentos por minuto em relação aos dados iniciais.

Foram analisados os eletrocardiogramas de 357 pacientes que receberam a apresentação de liberação prolongada de cloridrato de venlafaxina e de 285 pacientes que receberam placebo em estudos duplo-cegos, placebo-controlados e de 8 a 12 semanas. A alteração média em relação aos dados iniciais nos intervalos QT corrigidos (QTc) para os pacientes tratados com a apresentação de liberação prolongada de cloridrato de venlafaxina aumentou em relação aos pacientes tratados com placebo (aumento de 4,7 msec para a apresentação de liberação prolongada de cloridrato de venlafaxina e diminuição de 1,9 msec para placebo). Nesses mesmos estudos, a alteração média em relação aos dados iniciais na frequência cardíaca dos pacientes tratados com a apresentação de liberação prolongada de cloridrato de venlafaxina foi significativamente maior do que no grupo placebo (um aumento médio de 4 batimentos por minuto com a apresentação de liberação prolongada de cloridrato de venlafaxina e um batimento por minuto com placebo). Não se conhece a significância clínica dessas alterações.

Exames laboratoriais

Não há exames laboratoriais específicos recomendados.

Disfunção Sexual

O uso de IRSN, incluindo cloridrato de venlafaxina, pode causar sintomas de disfunção sexual em pacientes do sexo masculino e feminino (veja item **9. Reações adversas**). Em pacientes do sexo masculino, o uso de IRSN pode resultar em disfunção ejaculatória (atraso ou falha), diminuição da libido e disfunção erétil. Em pacientes do sexo feminino, o uso de IRSN pode resultar em diminuição da libido e orgasmo atrasado ou ausente.

Recomenda-se que, antes do início do tratamento com cloridrato de venlafaxina, os pacientes sejam informados sobre as mudanças na função sexual durante o tratamento, já que as mesmas podem não ser relatadas espontaneamente. Ao avaliar as mudanças na função sexual, é importante obter uma história detalhada (incluindo o momento do início dos sintomas) porque os sintomas sexuais podem ter outras causas, incluindo o transtorno psiquiátrico subjacente. Discuta estratégias de gerenciamento potenciais para apoiar os pacientes na tomada de decisões informadas sobre o tratamento.

Uso na insuficiência hepática

Em pacientes com cirrose do fígado, as liberações de venlafaxina e do seu metabólito ativo (ODV – O-desmetilvenlafaxina) foram reduzidas, prolongando assim o tempo de meia-vida destas substâncias. Um elevado grau de intervariabilidade foi notado. Uma dose mais baixa e individualização da dose podem ser necessárias. Cloridrato de venlafaxina, como todos os medicamentos eficazes no tratamento do

transtorno depressivo maior, deve ser usado com precaução nestes doentes (ver item **8. Posologia e modo de usar**).

Uso na insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal (TFG = 10 a 70 mL/min), as liberações de venlafaxina e os seus metabolitos ativos foram diminuídas, prolongando assim a meia-vida dessas substâncias. Recomenda-se que a dose diária total seja reduzida em 25% a 50% em doentes com insuficiência renal. Como houve muita variabilidade individual na depuração entre doentes com insuficiência renal, a individualização da dose pode ser desejável em alguns pacientes. Em pacientes submetidos a hemodiálise, é recomendável que a dose diária total seja reduzida em 50%. Cloridrato de venlafaxina, como todos os medicamentos eficazes no tratamento do transtorno depressivo maior, deve ser usado com precaução nestes doentes (ver item **8. Posologia e modo de usar**).

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Efeitos teratogênicos

A venlafaxina não causou malformações em filhotes de ratos ou coelhos que receberam doses de até 11 vezes (ratos) ou 12 vezes (coelhos) a dose máxima diária recomendada em humanos em mg/kg ou 2,5 vezes (ratos) ou 4 vezes (coelhos) a dose diária recomendada por humanos em mg/m². Entretanto, em ratos, houve uma diminuição do peso dos filhotes, um aumento dos natimortos e um aumento na morte de filhotes durante os primeiros cinco dias de lactação, quando a administração do medicamento havia iniciado durante a gravidez e continuou até o desmame. A causa dessas mortes não é conhecida. Esses efeitos ocorreram com doses equivalentes a 10 vezes (mg/kg) ou a 2,5 vezes (mg/m²) a dose máxima diária em humanos. A dose que não apresentou efeitos sobre a mortalidade dos filhotes de rato foi 1,4 vez a dose humana em mg/kg ou 0,25 vezes a dose humana em mg/m². Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Visto que os estudos de reprodução em animais de laboratório nem sempre correspondem à resposta em humanos, este medicamento só deverá ser usado durante a gravidez se for muito necessário.

Parto e nascimento

O efeito da venlafaxina sobre o trabalho de parto e o nascimento em seres humanos não é conhecido.

As pacientes devem ser aconselhadas a informar ao seu médico caso engravidem ou se tiverem a intenção de engravidar durante o tratamento.

O cloridrato de venlafaxina é um medicamento classificado na categoria C de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Venlafaxina e ODV são excretadas no leite humano. Por causa da possibilidade de cloridrato de venlafaxina causar reações adversas sérias em lactentes, deve-se decidir entre interromper a lactação ou o uso do medicamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a mãe.

As pacientes devem ser aconselhadas a informar o seu médico se elas estiveram amamentando.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Estudos em animais sobre a fertilidade

Não há dados de ensaios clínicos sobre a fertilidade. Os estudos de reprodução e fertilidades em ratos não mostraram efeitos sobre a fertilidade masculina ou feminina com doses orais de até 8 vezes a dose máxima diária recomendada em humanos em mg/kg ou até duas vezes em mg/m².

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Foram conduzidos estudos clínicos a fim de avaliar os efeitos da venlafaxina nas manifestações comportamentais de indivíduos sadios. Os resultados revelaram que não há comprometimento clinicamente significativo dos desempenhos psicomotor, cognitivo ou de comportamento complexo. Entretanto, como qualquer medicamento psicoativo pode interferir na capacidade de julgamento, pensamento nas atividades motoras, os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de operar máquinas perigosas inclusive automóveis, até que esteja razoavelmente seguros de que o tratamento com cloridrato de venlafaxina não apresenta efeitos adversos sobre a sua capacidade de desempenhar essas atividades.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas até que ele saiba como o cloridrato de venlafaxina o afeta, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia em pacientes com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas.

Uso geriátrico

Dos 2.897 pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina nos estudos de fase II-III, 12% (357) estavam com 65 anos ou mais. Não foram observadas em geral, diferenças quanto à eficácia ou segurança entre pacientes idosos e pacientes mais jovens, e outras experiências clínicas relatadas não têm detectado diferenças na resposta entre pacientes idosos e mais jovens. Entretanto, uma maior sensibilidade de alguns indivíduos mais velhos não pode ser descartada. Como no caso de outros antidepressivos, foram relatados vários episódios de hiponatremia e síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH), normalmente em idosos.

A farmacocinética da venlafaxina e da ODV não foi substancialmente alterada em idosos (ver item 3. **Características farmacológicas**). Não se recomenda nenhum ajuste de dose para os idosos com base na idade apenas, embora outras circunstâncias clínicas, algumas das quais mais comuns nos idosos, como disfunção renal ou hepática, possam justificar uma redução da dose (ver item 8. **Posologia e modo de usar**).

Abuso e Dependência física

Estudos in vitro demonstraram que a venlafaxina não possui praticamente qualquer afinidade por receptores opiáceos, benzodiazepínicos, fenciclidina (PCP) ou do ácido N-metil-D-aspartico (NMDA). A venlafaxina não apresentou qualquer atividade estimulante significativa sobre o SNC em roedores. Nos estudos de discriminação de medicamento com primatas, a venlafaxina não demonstrou nenhum risco significativo de abuso por efeitos estimulantes ou depressores.

Embora os efeitos de interrupção de cloridrato de venlafaxina não tenham sido sistematicamente avaliados em estudos clínicos controlados, um levantamento retrospectivo de novos eventos ocorridos durante a diminuição gradativa da dose ou após a interrupção revelou os seguintes 6 eventos ocorridos em incidências de pelo menos 5% e para os quais a incidência com cloridrato de venlafaxina foi, no mínimo, o dobro da incidência com placebo: astenia, tontura, cefaleia, insônia, náuseas e nervosismo. Portanto, recomenda-se a diminuição gradativa da dose e a monitoração do paciente (ver item 8. **Posologia e modo de usar**).

Embora a venlafaxina não tenha sido sistematicamente estudada em estudos clínicos com respeito ao seu potencial de abuso, não houve indicação de comportamento de dependência do medicamento nos estudos clínicos. Entretanto, não é possível prever, com base nas experiências pré-comercialização, até que ponto um medicamento com ação com SNC será usado de forma inadequada, desviado e/ou usado abusivamente quando comercializado. Consequentemente, os médicos devem avaliar cuidadosamente a história dos pacientes no que se refere a abuso de medicamentos e acompanhar esses pacientes rigorosamente, observando sinais de uso inadequado ou de abuso da venlafaxina (ex.: desenvolvimento de tolerância, aumento da dose, comportamento de dependência do medicamento).

Atenção: contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

• Álcool

Uma dose única de etanol (0,5 g/kg) não teve efeito sobre a farmacocinética da venlafaxina ou da O-desmetilvenlafaxina (ODV) após administração da venlafaxina na dose de 150 mg/dia a 15 indivíduos saudáveis do sexo masculino.

Os pacientes devem ser aconselhados a não usar álcool, considerando seus efeitos no SNC e potencial de piora clínica de condições psiquiátricas, e o potencial para interações adversas com a venlafaxina, incluindo efeitos depressores do SNC.

• Cimetidina

A administração concomitante de cimetidina e de venlafaxina, ambas em estado de equilíbrio, resultou na inibição do metabolismo de primeira passagem da venlafaxina em 18 indivíduos saudáveis. A depuração oral da venlafaxina ficou reduzida em cerca de 43% e a exposição (ASC) e a concentração máxima ($C_{máx}$) do fármaco aumentaram em cerca de 60%. Entretanto, a coadministração de cimetidina não teve efeito aparente sobre a farmacocinética da ODV, a qual está presente em quantidade muito maior na circulação do que a venlafaxina. A expectativa é de que a atividade geral da venlafaxina mais ODV aumente apenas ligeiramente, e nenhum ajuste de dose seja necessário para a maioria dos adultos normais. Entretanto, para pacientes com hipertensão preexistente e para pacientes idosos ou pacientes com disfunção hepática, não se sabe se há interação relacionada com o uso concomitante de venlafaxina

e cimetidina e potencialmente pode ser mais pronunciada. Dessa forma, aconselha-se cautela com tais pacientes.

- **Diazepam**

Com venlafaxina administrada na dose de 150 mg/dia em estado de equilíbrio, uma dose única de 10 mg de diazepam não parece ter alterado a farmacocinética tanto da venlafaxina como da ODV em 18 indivíduos saudáveis do sexo masculino. A venlafaxina também não tem qualquer efeito sobre a farmacocinética do diazepam ou de seu metabólito ativo, desmetildiazepam, nem interfere nos efeitos psicomotores e psicométricos induzidos por diazepam.

- **Haloperidol**

A venlafaxina administrada em estado de equilíbrio na dose de 150mg/dia a 24 indivíduos saudáveis diminuiu a depuração total da dose oral (CI/F) de uma dose única de 2 mg de haloperidol em 42%, o que resultou em um aumento da ASC do haloperidol de 70%. Além disso, a $C_{\text{máx}}$ do haloperidol aumentou 88% quando coadministrado com venlafaxina, mas, a meia-vida de eliminação do haloperidol ($t_{1/2}$) permaneceu inalterada. Não se conhece o mecanismo que explica este resultado.

- **Lítio**

A farmacocinética em estado de equilíbrio da venlafaxina administrada na dose de 150 mg/dia não foi alterada após administração de dose única oral de 600 mg de lítio a 12 indivíduos saudáveis do sexo masculino. A farmacocinética da ODV também não foi alterada. A venlafaxina não alterou a farmacocinética do lítio.

- **Fármacos com alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas**

A taxa de ligação da venlafaxina às proteínas plasmáticas não é elevada; dessa forma, a administração de cloridrato de venlafaxina a um paciente em tratamento com outro fármaco que tenha alta taxa de ligação às proteínas não deve causar aumento das concentrações livres do outro fármaco.

- **Fármacos que inibem as isoenzimas do citocromo P450**

Os efeitos do uso concomitante de venlafaxina com fármaco(s) que tenha(m) o potencial de inibir a CYP2D6 e CYP3A4, as principais enzimas que metabolizam a venlafaxina, não foram estudados. Dessa forma, é aconselhável cautela no caso de o tratamento incluir venlafaxina e qualquer substância que produza inibição simultânea potente desses dois sistemas enzimáticos.

Inibidores da CYP2D6: estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que a venlafaxina é metabolizada, dando origem ao seu metabólito ativo, ODV, pela CYP2D6, a isoenzima responsável pelo polimorfismo genético observado no metabolismo de vários antidepressivos.

Portanto, existe potencial para interação entre fármacos que inibem o metabolismo da venlafaxina mediado pela CYP2D6.

Entretanto, embora a imipramina iniba parcialmente o metabolismo mediado pela CYP2D6 da venlafaxina, resultando em aumento das concentrações plasmáticas de venlafaxina e diminuição das concentrações da ODV, a concentração total de compostos ativos (venlafaxina e ODV) não foi alterada. Além disso, em um estudo clínico com metabolizadores lentos e rápidos para a CYP2D6, a concentração

total de compostos ativos (venlafaxina e ODV) foi semelhante nos dois grupos de metabolizadores. Portanto, não é necessário ajuste de dose quando a venlafaxina é coadministrada com um inibidor da CYP2D6.

Cetoconazol: Um estudo farmacocinético com cetoconazol 100 mg duas vezes ao dia com uma única dose de venlafaxina 50 mg em metabolizadores extensivos (ME, n = 14) e 25 mg em metabolizadores fracos (MF, n = 6) de CYP2D6, resultou em maiores concentrações plasmáticas de venlafaxina e de O-desmetilvenlafaxina (ODV), na maioria dos indivíduos após a administração de cetoconazol. O $C_{\text{máx}}$ da venlafaxina aumentou em 26% em indivíduos EM e 48% em indivíduos PM. Valores $C_{\text{máx}}$ para ODV aumentaram em 14% e 29% na EM e PM, respectivamente.

A ASC da venlafaxina aumentou 21% em indivíduos EM e 70% em indivíduos PM (variação de PM em -2% a 206%), e os valores da ASC para ODV aumentaram em 23% e de 33% em indivíduos EM e PM (intervalo na PM de -38% a 105%), respectivamente.

A ASC de combinados de venlafaxina e ODV aumentaram, em média, cerca de 23% nos EM e 53% nos PM, (faixa de PM em 4% a 134%).

O uso concomitante de inibidores do CYP3A4 e venlafaxina pode aumentar os níveis de venlafaxina e ODV. Portanto, recomenda-se cautela se o tratamento de um paciente incluir um inibidor do CYP3A4 (como por exemplo, antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, propofol, quinidina, imatinibe, inibidores da protease, isoniazida, nefazodona, nicardipino, telitromicina e verapamil) e venlafaxina concomitantemente.

- **Fármacos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450**

CYP2D6

Estudos *in vitro* indicam que a venlafaxina é um inibidor relativamente fraco da CYP2D6. Esses resultados têm sido confirmados em um estudo clínico de interação medicamentosa comparando o efeito da venlafaxina ao da fluoxetina no metabolismo mediado pela CYP2D6 do dextrometorfano para o dextrorfanol.

Imipramina - A venlafaxina não altera a farmacocinética da imipramina e da 2-OH-imipramina. Entretanto, a ASC, $C_{\text{máx}}$ e $C_{\text{mín}}$ da desipramina aumentaram em cerca de 35% na presença da venlafaxina. A ASC da 2-OH-desipramina aumentou pelo menos 2,5 vezes (com venlafaxina 37,5 mg a cada 12 horas) e 4,5 vezes (com venlafaxina 75mg a cada 12 horas). A imipramina não alterou a farmacocinética da venlafaxina e da ODV. Não se conhece a significância clínica do nível elevado de 2- OH desipramina.

Metoprolol - A administração concomitante de venlafaxina (50 mg a cada 8 horas, durante 5 dias) e metoprolol (100 mg a cada 24 horas, durante 5 dias) a 18 indivíduos saudáveis do sexo masculino em um estudo de interação farmacocinética de ambas as drogas resultou em um aumento das concentrações plasmáticas de metoprolol por aproximadamente 30 a 40%, sem alterar as concentrações plasmáticas de seu metabólito ativo, α -hidroximetoprolol. O metoprolol não alterou o perfil farmacocinético da venlafaxina ou do seu metabólito ativo, O-desmetilvenlafaxina. Neste estudo venlafaxina pareceu reduzir o efeito de metoprolol na diminuição da pressão arterial. A relevância clínica deste achado para os pacientes hipertensos é desconhecida. Cuidado deve ser exercido com a administração concomitante de venlafaxina e metoprolol.

O tratamento com venlafaxina tem sido associado a aumentos da pressão arterial em alguns pacientes. Recomenda-se que os pacientes que receberam cloridrato de venlafaxina tenham acompanhamento regular da pressão arterial.

Risperidona - A venlafaxina administrada em dose de 150 mg/dia em estado de equilíbrio inibiu levemente o metabolismo mediado pela CYP2D6 da risperidona (administrada em dose única oral de 1mg) que dá origem ao seu metabólito ativo, 9-hidroxisperidona, resultando em um aumento aproximado de 32% na ASC da risperidona. Entretanto, a coadministração da venlafaxina não alterou significativamente o perfil farmacocinético da parte ativa (risperidona mais 9- hidroxisperidona).

CYP3A4

A venlafaxina não inibe a CYP3A4 *in vitro*.

Este resultado foi confirmado *in vivo* pelos estudos clínicos de interações medicamentosas nos quais a venlafaxina não inibiu o metabolismo de vários substratos CYP3A4, incluindo alprazolam, diazepam e terfenadina.

Indinavir – Em um estudo com 9 voluntários saudáveis, a venlafaxina, administrada em estado de equilíbrio em dose de 150 mg/dia, resultou em diminuição de 28% da ASC de uma dose única oral de 800 mg de indinavir e diminuição de 36% na C_{máx} do indinavir. A farmacocinética da venlafaxina e da ODV não foi alterada pelo indinavir. Não se conhece a significância clínica deste resultado.

CYP1A2

A venlafaxina não inibe a CYP1A2 *in vitro*. Esse resultado foi confirmado *in vivo* num estudo clínico de interação medicamentosa no qual a venlafaxina não inibiu o metabolismo da cafeína, um substrato da CYP1A2.

CYP2C9

A venlafaxina não inibe a CYP2C9 *in vitro*. Não se sabe qual o significado clínico desse resultado. CYP2C19: A venlafaxina não inibe o metabolismo do diazepam, que é parcialmente metabolizado pela CYP2C19 (ver “Diazepam” acima).

• Inibidores da Monoaminoxidase

Ver itens 4. Contraindicações e 5. Advertências e precauções.

• Medicamentos com ação sobre o Sistema Nervoso Central (SNC)

O risco de uso de venlafaxina em combinação com outros fármacos que atuam no SNC (como por exemplo: analgésicos narcóticos (morfina e petidina); sedativos (levomepromazina); hipnóticos (fenobarbital, flurazepam e midazolam); psicotrópicos (haloperidol, clorpromazina, flufenazina, clordiazepóxido, diazepam, bromazepam e lorazepam); antiparkinsonianos (biperideno e levodopa com benzerazida); antiepiléticos (fenitoína e carbamazepina) não foi avaliado sistematicamente. Consequentemente, recomenda-se cautela caso seja necessária a administração concomitante de venlafaxina e tais drogas.

Drogas serotoninérgicas

Com base no mecanismo de ação de cloridrato de venlafaxina e o potencial de desenvolver a síndrome da serotonina, recomenda-se cautela quando comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada são coadministradas com outros medicamentos que podem afetar os sistemas neurotransmissores serotoninérgicos, tais como triptanos, ISRS (Inibidores seletivos da recaptação de serotonina como, por exemplo, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina) e outros IRSN (Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina como, por exemplo, venlafaxina e duloxetine), linezolida (um antibiótico que é um IMAO reversível não-seletivo), lítio e tramadol. Se o tratamento concomitante de cloridrato de venlafaxina com estas drogas é clinicamente justificado, a observação cuidadosa do paciente é aconselhada, particularmente no início do tratamento e nos aumentos da dose. O uso concomitante de cloridrato de venlafaxina com suplementos de triptofano não é recomendado.

Triptanos

Houve relatos pós-comercialização raros de síndrome da serotonina com o uso de um ISRS e triptanos. Se o tratamento concomitante de cloridrato de venlafaxina com triptanos é clinicamente justificado, a observação cuidadosa do paciente é aconselhada, particularmente no início do tratamento e nos aumentos da dose.

- **Drogas que interferem com a hemostasia (por exemplo, anti-inflamatórios não esteroidais, aspirina e varfarina)**

A liberação de serotonina pelas plaquetas desempenha um papel importante na hemostase. Estudos epidemiológicos de desenho de grupo e caso controle têm demonstrado uma associação entre o uso de drogas psicotrópicas que interferem com a recaptação da serotonina e da ocorrência de hemorragia digestiva alta. Esses estudos também têm demonstrado que o uso concomitante de um AINE ou aspirina pode potencializar o risco de hemorragia. Efeitos anticoagulantes alterados, incluindo aumento de hemorragia, foram relatados quando ISRS e IRSN são coadministrados com a varfarina. Os pacientes que recebem tratamento com varfarina devem ser cuidadosamente monitorados quando cloridrato de venlafaxina for iniciado ou descontinuado.

- **Tratamento eletroconvulsivo**

Não há dados clínicos que estabeleçam o benefício do tratamento eletroconvulsivo em associação com o tratamento com cloridrato de venlafaxina.

- **Interação com medicamentos de testes laboratoriais**

Falso-positivos em urina nos testes de imunoensaio de fenciclidina (PCP) e anfetaminas têm sido relatados em pacientes que tomam venlafaxina devido à falta de especificidade dos testes. Resultados falso-positivos podem ser esperados durante vários dias após interrupção da terapêutica com a venlafaxina. Os testes confirmatórios, tais como cromatografia gasosa / espectrometria de massa, vão distinguir a venlafaxina de PCP e anfetaminas.

- **Relatos espontâneos de interações medicamentosas pós-comercialização**

Houve relatos de níveis elevados de clozapina que foram temporalmente associados com reações adversas, incluindo convulsões, após a adição da venlafaxina. Houve relatos de aumento do tempo de

protrombina e tempo de tromboplastina parcial quando a venlafaxina foi dada a pacientes que recebem tratamento com varfarina.

- **Drogas que prolongam o intervalo QT**

O cloridrato de venlafaxina pode ocasionar o prolongamento do intervalo QT. Por este motivo, deve-se evitar o uso de cloridrato de venlafaxina com outras drogas que prolongam o intervalo QT, como por exemplo: quinidina, amiodarona, procainamida, disopiramida, cisaprida, zolmitriptan, naratriptan, terfenadrina, sotalol, droperidol e haloperidol.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes” que é potencialmente fatal (morte súbita).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O cloridrato de venlafaxina deve ser guardado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (de 15 a 30°C), protegido da umidade, e seu prazo de validade é de 24 meses, contados a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Comprimidos de 37,5 mg: comprimido de cor de pêssego, manchado, não revestido, em forma de escudo, gravado com “V” e “2” de um lado e liso do outro.

Comprimidos de 75 mg: comprimido de cor de pêssego, manchado, não revestido, em forma de escudo, gravado com “V” e “4” de cada lado do vinco, com uma linha de quebra no outro lado.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Recomenda-se que o cloridrato de venlafaxina seja ingerido junto com alimentos para diminuir a ocorrência de sintomas de intolerância digestiva.

- **Tratamento inicial**

A dose inicial recomendada de cloridrato de venlafaxina é de 75 mg/dia, dividida em 2 ou 3 administrações com alimentos.

Dependendo da tolerabilidade e da necessidade de mais efeito clínico, a dose pode ser aumentada para 150 mg/dia. Se necessário, a dose deve ser aumentada até 225 mg/dia. O aumento da dose deve ser feito em incrementos de até 75 mg/dia em intervalos de, no mínimo, 4 dias.

Em pacientes ambulatoriais, não houve evidências de utilidade de doses maiores que 225 mg/dia para pacientes com depressão moderada; entretanto, pacientes internados com depressão mais grave responderam à dose média de 350 mg/dia. Alguns pacientes, inclusive pacientes com depressão mais grave, podem, portanto, apresentar resposta maior a doses mais elevadas, até o máximo de 375 mg/dia, normalmente divididas em 3 administrações.

- **Populações especiais**

Pacientes com insuficiência hepática

Considerando a redução da depuração e o aumento da meia-vida de eliminação tanto para venlafaxina como para ODV que se observa em pacientes com cirrose hepática em comparação com indivíduos normais (ver item **3. Características farmacológicas**), recomenda-se que a dose inicial seja reduzida em 50% para pacientes com insuficiência hepática moderada. Como há muita variabilidade individual na depuração entre pacientes com cirrose, pode ser necessário reduzir a dose em até mais de 50% e pode ser desejável um ajuste às necessidades individuais.

Pacientes com insuficiência renal

Considerando a redução da depuração da venlafaxina e o aumento da meia-vida de eliminação tanto para venlafaxina como para ODV que se observa em pacientes com insuficiência renal (TFG = 10-70 mL/min) em comparação com indivíduos normais (ver item **3. Características farmacológicas**), recomenda-se que a dose diária total seja reduzida em 25% em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Em pacientes submetidos à hemodiálise, recomenda-se que a dose total diária seja reduzida em 50% e que seja ministrada só após o término da diálise (4 horas). Visto que a depuração apresenta muita variabilidade individual entre pacientes com insuficiência renal, o ajuste da dose às necessidades individuais pode ser desejável em alguns casos.

Pacientes idosos

Não se recomenda nenhum ajuste da posologia normal para pacientes com base na idade. Entretanto, como qualquer outro antidepressivo, deve-se tomar cuidado no tratamento de pacientes idosos. Ao aumentar a dose, deverão ser tomadas precauções adicionais para atender às necessidades individuais.

- **Tratamento de manutenção**

Há consenso que episódios agudos de depressão exigem vários meses ou mais de tratamento farmacológico após a resposta ao episódio agudo. Demonstrou-se eficácia por período mais prolongado em um estudo em que os pacientes que responderam durante 8 semanas de tratamento agudo com a apresentação de liberação prolongada de cloridrato de venlafaxina (75, 150 ou 225 mg/dia, todas as manhãs) que haviam recebido durante a fase de estabilização aguda durante 26 semanas de tratamento de manutenção. Um segundo estudo de duração mais prolongada demonstrou a eficácia de cloridrato de venlafaxina comprimidos na manutenção da resposta antidepressiva em pacientes com depressão recorrente que haviam respondido e continuaram a apresentar melhora durante as 26 semanas iniciais de tratamento e foram, a seguir, randomizados para placebo ou cloridrato de venlafaxina comprimidos por um período de até 52 semanas na mesma dose (100-200 mg/dia, 2 vezes/dia) (ver item **2. Resultados de eficácia**). Com base nesses dados limitados, não se sabe se a dose de cloridrato de venlafaxina comprimidos/ cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada necessária para a manutenção do tratamento é idêntica a dose necessária para atingir uma resposta inicial. Os pacientes devem ser reavaliados periodicamente para determinar a necessidade de manutenção no tratamento e a dose adequada para esse tratamento.

- **Interrupção do tratamento com cloridrato de venlafaxina**

Quando o uso de cloridrato de venlafaxina for interrompido após mais de 1 semana de tratamento, recomenda-se, em geral, que a dose seja diminuída gradativamente para minimizar o risco do

aparecimento de sintomas de abstinência. A dose de cloridrato de venlafaxina em pacientes tratados por no mínimo, 6 semanas devem ser diminuídas gradativamente por um período de 2 semanas.

- **Trocando o tratamento de ou para um inibidor da Monoaminoxidase (IMAO)**

Pelo menos 14 dias devem transcorrer entre a interrupção de um IMAO e o início da terapia com cloridrato de venlafaxina. Além disso, deve haver, pelo menos, 7 dias de intervalo após a interrupção do tratamento com cloridrato de venlafaxina e o início do tratamento com um IMAO (ver item 5. **Advertências e precauções**).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- **Associadas à interrupção do tratamento**

Nos estudos da Fase II-III de depressão 19% (537/2.897) dos pacientes tratados com a venlafaxina interromperam o tratamento devido a um evento adverso. Os eventos mais comuns (>1%) associados à interrupção e considerados relacionados ao medicamento (ou seja, eventos associados à interrupção da venlafaxina com taxa aproximadamente > 2 vezes a observada para o placebo) incluíram:

TABELA 3 – Incidência de Eventos Adversos Decorrentes da Interrupção do Tratamento

Sistema Corpóreo	Venlafaxina	Placebo
Sistema Nervoso Central		
Sonolência	3%	1%
Insônia	3%	1%
Tontura	3%	-
Nervosismo	2%	-
Boca seca	2%	-
Ansiedade	2%	1%
Gastrintestinais		
Náuseas	6%	1%
Urogenital		
Ejaculação anormal*	3%	-
Outros		
Cefaleia	3%	1%
Astenia	2%	-
Sudorese	2%	-

*Porcentagens calculadas com base no número de homens

- < 1%

- **Incidência em estudos controlados**

Eventos adversos comumente observados em estudos clínicos controlados

Os eventos adversos mais observados associados ao uso de cloridrato de venlafaxina (incidência > 5%) e não observados com incidência equivalente entre os pacientes tratados com placebo (ou seja, incidência de cloridrato de venlafaxina, no mínimo, 2 vezes a do placebo), destacados a partir da tabela de

incidência de 1% a seguir, foram astenia, sudorese, náuseas, constipação, anorexia, vômitos, sonolência, boca seca, tontura, nervosismo, ansiedade, tremores e visão turva, assim como ejaculação/orgasmo anormal e impotência em homens.

Eventos adversos ocorridos em incidência > 1% entre os pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina

A tabela a seguir relaciona os eventos adversos ocorridos em incidência >1% e que foram mais frequentes do que no grupo placebo entre os pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina em doses no intervalo de 75 a 375 mg/dia que participaram de estudos placebo-controlados a curto prazo (4 a 8 semanas de duração). Esta tabela mostra o percentual de pacientes em cada grupo que apresentou, pelo menos, um episódio de um evento em determinado momento durante o seu tratamento. Os eventos adversos relatados foram classificados usando a terminologia padrão COSTART.

O médico prescritor deve estar ciente de que esses dados não podem ser usados para prever a incidência de efeitos colaterais na prática clínica habitual, em que as características do paciente e outros fatores são diferentes dos presentes nos ensaios clínicos. Da mesma forma, as frequências citadas não podem ser comparadas com os dados obtidos em outras pesquisas clínicas envolvendo tratamentos, usos e pesquisadores diferentes. Os dados citados, entretanto, fornecem ao médico prescritor uma base para avaliar o impacto relativo do medicamento e de outros fatores sobre a incidência de efeitos colaterais na população em estudo.

TABELA 4. Incidência de Eventos Adversos Decorrentes do Tratamento em Estudos Clínicos Placebo-Controlados de 4 a 8 Semanas ⁽¹⁾

Sistema Corpóreo	Termo Preferido	cloridrato de venlafaxina (n = 1033)	Placebo (n = 609)
Corpo como um todo	Cefaleia	25%	24%
	Astenia	12%	6%
	Infecção	6%	5%
	Calafrios	3%	-
	Dor torácica	2%	1%
	Trauma	2%	1%
Cardiovascular	Vasodilatação	4%	3%
	Aumento da pressão arterial / hipertensão	2%	-
	Taquicardia	2%	-
	Hipotensão postural	1%	-
Dermatológico	Sudorese	12%	3%
	Erupções cutâneas	3%	2%
	Prurido	1%	-
Gastrintestinais	Náuseas	37%	11%
	Constipação	15%	7%
	Anorexia	11%	2%
	Diarreia	8%	7%

	Vômitos	6%	2%
	Dispepsia	5%	4%
	Flatulência	3%	2%
Metabólico	Perda de peso	1%	-
Sistema Nervoso	Sonolência	23%	9%
	Boca seca	22%	11%
	Tontura	19%	7%
	Insônia	18%	10%
	Nervosismo	13%	6%
	Ansiedade	6%	3%
	Tremores	5%	1%
	Sonhos anormais	4%	3%
	Hipertonia	3%	2%
	Parestesia	3%	2%
	Diminuição da libido	2%	-
	Agitação	2%	-
	Confusão	2%	1%
	Raciocínio anormal	2%	1%
	Despersonalização	1%	-
	Depressão	1%	-
	Retenção urinária	1%	-
	Fibrilações musculares	1%	-
Respiração	Bocejos	3%	-
Órgãos dos sentidos	Visão turva	6%	2%
	Alteração do paladar	2%	-
	Tinido	2%	-
	Midríase	2%	-
Sistema urogenital	Ejaculação anormal/orgasmo	12% ⁽²⁾	- ⁽²⁾
	Impotência	6% ⁽²⁾	- ⁽²⁾
	Aumento da frequência urinária	3%	2%
	Comprometimento de micção	2%	- ⁽³⁾
	Distúrbio de orgasmo	2% ⁽³⁾	- ⁽³⁾

(1) Eventos relatados por, no mínimo, 1% dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina foram incluídos e arredondados para a porcentagem mais próxima. Os eventos para os quais a incidência com cloridrato de venlafaxina foi igual ou menor do que a com placebo não foram apresentados na tabela, mas, são os seguintes: dor abdominal, dor, dor nas costas, síndrome de gripe, febre, palpitação, aumento do apetite, mialgia, artralgia, amnésia, hipestesia, rinite, faringite, sinusite, aumento da tosse e dismenorréia.⁽³⁾ — Incidência < 1%.

(2) Incidência calculada com base no número de pacientes do sexo masculino.

(3) Incidência calculada com base no número de pacientes do sexo feminino

Dependência dos eventos adversos em relação à dose

Uma comparação das taxas de eventos adversos em um estudo de dose fixa comparativo de cloridrato de venlafaxina 75, 225 e 375 mg/dia com placebo revelou dose-dependência para alguns dos eventos

adversos mais comuns associados ao uso de cloridrato de venlafaxina, conforme apresentado na tabela a seguir. A regra para inclusão de eventos foi enumerar os que ocorreram com incidência > 5% em, pelo menos, 1 dos grupos venlafaxina e cuja incidência tenha sido, no mínimo, o dobro da incidência com placebo em, pelo menos, 1 grupo cloridrato de venlafaxina. Os testes para avaliação de uma possível relação desses eventos com a dose (Teste de Cochran-Armitage, com um critério de valor de p bicaudal exato < 0,05) sugeriram dosedependência para alguns eventos adversos dessa lista, entre eles calafrios, hipertensão, anorexia, náuseas, agitação, tontura, sonolência, tremores, bocejos, sudorese e ejaculação anormal.

Tabela 5. Incidência de Eventos Adversos Decorrentes de Tratamento em Um Estudo Comparativo de Doses

Sistema corpóreo	Placebo	Cloridrato de venlafaxina (mg/dia)		
		75 (n = 89)	225 (n = 89)	375 (n = 88)
Corpo como um todo				
Dor abdominal	3,3%	3,4%	2,2%	8,0%
Astenia	3,3%	16,9%	14,6%	14,8%
Calafrios	1,1%	2,2%	5,6%	6,8%
Infecções	2,2%	2,2%	5,6%	2,3%
Sistema Cardiovascular				
Hipertensão	1,1%	1,1%	2,2%	4,5%
Vasodilatação	0,0%	4,5%	5,6%	2,3%
Sistema Digestivo				
Anorexia	2,2%	14,6%	13,5%	17,0%
Dispepsia	2,2%	6,7%	6,7%	4,5%
Náuseas	14,1%	32,6%	38,2%	58,0%
Vômitos	1,1%	7,9%	3,4%	6,8%
Sistema Nervoso				
Agitação	0,0%	1,1%	2,2%	4,5%
Ansiedade	4,3%	11,2%	4,5%	2,3%
Tontura	4,3%	19,1%	22,5%	23,9%
Insônia	9,8%	22,5%	20,2%	13,6%
Diminuição da libido	1,1%	2,2%	1,1%	5,7%
Nervosismo	4,3%	21,3%	13,5%	12,5%
Sonolência	4,3%	16,9%	18,0%	26,1%
Tremores	0,0%	1,1%	2,2%	10,2%
Sistema Respiratório				
Bocejos	0,0%	4,5%	5,6%	8,0%
Pele e anexos				
Sudorese	5,4%	6,7%	12,4%	19,3%
Órgãos dos sentidos				
Anormalidade de acomodação visual	0,0%	9,1%	7,9%	5,6%
Sistema urogenital				
Ejaculação anormal/orgasmo	0,0%	4,5%	2,2%	12,5%

Impotência	0,0%	5,8%	2,1%	3,6%
(número de homens)	(n = 63)	(n = 52)	(n = 48)	(n = 56)

Adaptação a certos eventos adversos

Por um período de 6 semanas, houve evidências de adaptação a alguns eventos adversos com a continuação do tratamento (p.ex., tontura e náuseas), mas menos para outros efeitos (p.ex., ejaculação anormal e boca seca).

Alteração nos sinais vitais

O tratamento com cloridrato de venlafaxina (média de todos os grupos de dose) nos estudos clínicos foi associado a aumento médio da frequência de pulso de aproximadamente 3 batimentos por minuto em comparação a ausência de alteração no grupo placebo. O tratamento com cloridrato de venlafaxina foi associado ao aumento médio da pressão arterial diastólica de 0,7 a 2,5 mmHg em todos os grupos de dose, em comparação a diminuição média de 0,9 a 3,8 mmHg para o grupo placebo. No entanto, existe dose-dependência para aumento da pressão arterial (ver item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Alterações laboratoriais

Entre os parâmetros de bioquímica sérica e hematologia monitorados durante os estudos clínicos com cloridrato de venlafaxina, observou-se diferença estatisticamente significativa com placebo apenas para colesterol sérico, ou seja, pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina apresentaram aumento médio de 3mg/dL em relação aos dados iniciais, uma alteração de significado clínico desconhecido.

Alterações de ECG

Em uma análise dos ECGs de 769 pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina e 450 pacientes do grupo placebo em estudos clínicos controlados, a única diferença estatisticamente significativa observada foi frequência cardíaca, ou seja, aumento médio de 4 batimentos por minuto em relação aos dados iniciais para cloridrato de venlafaxina (ver item **5. Advertências e precauções**).

• Outros eventos adversos observados na avaliação pré-comercialização de venlafaxina

Durante a avaliação pré-comercialização, doses múltiplas de cloridrato de venlafaxina foram administradas a 2.897 pacientes estudos de Fase II-III. Além disso, na avaliação pré-comercialização da apresentação de liberação prolongada de cloridrato de venlafaxina foram administradas doses múltiplas a 705 pacientes em estudos de Fase III de depressão, enquanto cloridrato de venlafaxina comprimidos foi administrado a 96 pacientes. Durante a avaliação pré-comercialização da apresentação de liberação prolongada de cloridrato de venlafaxina para transtorno de Ansiedade Generalizada, foram administradas doses múltiplas a 476 pacientes nos estudos da Fase III. As condições e a duração da exposição à venlafaxina em ambos os programas de desenvolvimento variaram muito e incluíram (em tipos sobrepostos) estudos abertos e duplo-cegos, controlados e não controlados, com pacientes hospitalizados (apenas cloridrato de venlafaxina) e ambulatoriais, dose fixa e titulação. Os eventos desfavoráveis associados a essa exposição foram registrados pelos pesquisadores clínicos usando terminologia de sua própria escolha. Consequentemente, não é possível fornecer uma estimativa significativa da proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos sem antes agrupá-los em tipos semelhantes de efeitos indesejáveis dentro de um número menor de categorias padronizadas de eventos.

Para classificar os eventos adversos relatados, foi usada a terminologia padrão COSTART. Dessa forma, as frequências apresentadas representam a proporção dos 4.174 pacientes expostos a doses múltiplas das duas formulações de venlafaxina que apresentaram um evento do tipo citado em, pelo menos, uma ocasião durante o tratamento com a venlafaxina. Todos os eventos relatados estão incluídos, exceto os já mencionados na Tabela 4 e os eventos para os quais uma relação com o medicamento era remota. Se um termo COSTART para um evento fosse tão genérico a ponto de tornar-se pouco esclarecedor, foi substituído por um termo mais adequado. É importante enfatizar que, embora os eventos relatados tenham sido observados durante o tratamento com a venlafaxina, eles não foram necessariamente causados pelo medicamento.

Os eventos adversos foram posteriormente classificados por sistema corporal e relacionados em ordem de frequência decrescente, usando as seguintes definições: **Frequentes** são os que ocorreram em uma ou mais ocasiões em pelo menos 1/100 pacientes; **Não frequentes** são os que ocorreram em 1/100 a 1/1.000 pacientes; **Raros** são aqueles que ocorreram em menos de 1/1.000 pacientes.

Corpo como um todo

Frequentes: dor torácica subesternal, dor no pescoço.

Não frequentes: edema facial, lesão intencional, mal-estar, monilíase, rigidez do pescoço, dor pélvica, reações de fotossensibilidade, tentativa de suicídio. **Raros:** apendicite, bacteremia, carcinoma, celulite, síndrome de abstinência.

Sistema cardiovascular

Frequente: enxaqueca. **Não frequentes:** angina pectoris, arritmia extrassístoles, hipotensão, distúrbio vascular periférico (principalmente pés frios e/ou mãos frias), síncope, tromboflebite. **Raros:** aneurisma da aorta, artrite, bloqueio atrioventricular de 1º grau, bigeminismo, bradicardia, bloqueio de ramo, fragilidade capilar, isquemia cerebral, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, parada cardíaca, disfunção da válvula mitral, hemorragia mucocutânea, infarto do miocárdio, palidez.

Sistema Digestivo

Frequentes: eructação. **Não frequentes:** bruxismo, colite, disfagia, edema da língua, esofagite, gastrite, gastroenterite, úlcera gastrintestinal, gengivite, glossite, hemorragia retal, hemorróidas, melena, estomatite, ulceração da boca. **Raros:** queilite, colecistite, colelitíase, hematêmese, hemorragia gastrintestinal, hemorragia gengival, hepatite, ileíte, icterícia, obstrução intestinal, monilíase oral, proctite, aumento da salivação, fezes amolecidas, descoloração da língua.

Sistema endócrino

Raros: bócio, hipertireoidismo, hipotireoidismo, nódulo da tireoide, tireoidite.

Sistema hematológico e linfático

Frequente: equimose. **Não frequentes:** anemia, leucocitose, leucopenia, linfadenopatia, trombocitemia, trombocitopenia. **Raros:** basofilia, aumento do tempo de sangramento, cianose, eosinofilia, linfocitose, mieloma múltiplo, púrpura.

Sistema metabólico e nutricional

Frequentes: edema, ganho de peso. **Não frequentes:** aumento da fosfatase alcalina, glicosúria, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hipoglicemia, aumento de TGO, sede. **Raros:** intolerância ao álcool, bilirrubinemia, uréia elevada, aumento da creatinina, diabetes mellitus, desidratação, gota, cicatrização anormal, hemacromatose, hipercalcinúria, hipercalemia, hiperlipemia, hiperfosfatemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoproteinemia, aumento de TGP, uremia.

Sistema musculoesquelético

Não frequentes: artrite, artrose, dor óssea, espícula óssea, bursite, câimbra nas pernas, miastenia, tenossinovite. **Raros:** fratura patológica, miopatia, osteoporose, osteosclerose, artrite reumatóide, ruptura do tendão.

Sistema nervosa

Frequentes: labilidade emocional, trismo, vertigem. **Não frequentes:** apatia, ataxia, parestesia circunscrita, estimulação do SNC, euforia, alucinações, hostilidade, hiperestesia, hipercinesia, hipotonia, descoordenação, libido aumentada, reação maníaca, mioclonia, neuralgia, neuropatia, reação paranóica, psicose, convulsões, distúrbios da fala, estupor. **Raros:** acatisia, acinesia, abuso de álcool, afasia, bradicinesia, síndrome buco-glossal, acidente vascular cerebral, perda de consciência, delírios, demência, distonia, paralisia facial, andar anormal, Síndrome de Guillain-Barré, hipocinesia, neurite, nistagmo, paresia, depressão psicótica, diminuição dos reflexos, aumento dos reflexos, ideia de suicídio, torcicolo.

Sistema respiratório

Frequentes: bronquite, dispneia. **Não frequentes:** asma, congestão torácica, epistaxe, hiperventilação, laringismo, laringite, pneumonia, alterações da voz. **Raros:** atelectasia, hemoptise, hipoventilação, hipóxia, edema de laringe, pleurite, embolia pulmonar, apneia do sono.

Pele e anexos

Não frequentes: acne, alopecia, unhas quebradiças, dermatite de contato, pele seca, eczema, hipertrofia da pele, erupção cutânea, máculo-papular, psoríase, urticária. **Raros:** eritema nodoso, dermatite esfoliativa, dermatite liquenóide, descoloração capilar, descoloração da pele, furunculose, hirsutismo, leocoderma, erupção cutânea pustular, erupção cutânea vesículo-bolhosa, seborreia, atrofia da pele, estrias da pele.

Órgãos dos sentidos

Frequentes: anormalidade na acomodação visual, visão anormal. **Não frequentes:** catarata, conjuntivite, lesão da córnea, diplopia, olhos secos, exoftalmia, dor ocular, hiperacusia, otite média, parosmia, fotofobia, perda do paladar, defeitos do campo visual. **Raros:** blefarite, cromatopsia, edema conjuntivo, surdez, glaucoma, hemorragia da retina, hemorragia subconjuntival, ceratite, labirintite, miose, papiledema, diminuição do reflexo pupilar, otite externa, esclerite, uveíte.

Sistema urogenital

Frequentes: metrorragia*, prostatite*, vaginite*. **Não frequentes:** albuminúria, amenorreia*,

cistite, disúria, hematúria lactação*, leucorreia*, menorragia*, noctúria, dor na bexiga, dor nas mamas, poliúria, piúria, incontinência urinária, urgência miccional, hemorragia vaginal*. **Raros:** aborto*, anúria, secreção das mamas, endurecimento mamário, aumento das mamas, endometriose*, mama fibrocística, cristalúria por sais de cálcio, cervicite*, cisto ovariano*, ereção prolongada*, ginecomastia (homens)*, hipomenorreia*, cálculo renal, dor renal, disfunção renal, mastite, menopausa*, pielonefrite, oligúria, salpiogite*, urolitíase, hemorragia uterina*, espasmo uterino*.

*Com base no número de homens ou mulheres, conforme o caso.

Relatos pós-comercialização

Relatos voluntários de outros eventos adversos temporariamente relacionados com o uso de cloridrato de venlafaxina recebidos desde a introdução no mercado e que podem não ter qualquer relação causal com o seu uso são os seguintes: agranulocitose, anafilaxia, anemia aplástica, catatonia, anormalidades congênitas, aumento da creatinina fosfoquinase, tromboflebite de veia profunda, delírio, anormalidade do ECG (como fibrilação atrial, taquicardia supraventricular, extrassístole ventricular, taquicardia ventricular), necrose epidérmica/ Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise tóxica epidérmica, eritema multiforme, sintomas extrapiramidais (incluindo discinesia tardia), hemorragia (incluindo sangramento dos olhos e gastrointestinal), eventos hepáticos (incluindo elevação da GGT; anormalidades não especificadas de testes de função hepática; dano hepático, necrose ou insuficiência; e esteatose hepática), movimentos involuntários, aumento da HDL, eventos semelhantes aos da síndrome neuroléptica maligna (incluindo um caso de um paciente com 10 anos de idade que pode ter tomado metilfenidato e que foi tratado e recuperou-se), pancreatite, pânico, aumento da prolactina, insuficiência renal, síndrome da serotonina, sensações semelhantes às de choque elétrico (em alguns casos, após a interrupção do cloridrato de venlafaxina comprimidos ou diminuição gradativa da dose) e síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (normalmente em idosos).

Anosmia e hiposmia foram identificados como potenciais riscos.

Houve relatos de níveis elevados de clozapine temporariamente relacionados com eventos adversos, incluindo convulsões, após a adição da venlafaxina.

Houve relatos de aumentos do tempo da protrombina ou tempo parcial da tromboplastina quando a venlafaxina foi administrada a pacientes tratados com varfarina.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Houve 14 relatos de superdosagem aguda com cloridrato de venlafaxina em monoterapia ou em associação com outros medicamentos e/ou álcool, entre os pacientes incluídos na avaliação pré-comercialização. A maioria dos relatos envolveu ingestão com dose total de cloridrato de venlafaxina estimada em, no máximo, algumas vezes maior do que a dose terapêutica usual. Estimou-se que as doses dos 3 pacientes que ingeriram as doses mais altas foram aproximadamente 6,75 g, 2,75 g e 2,5 g. Os níveis plasmáticos máximos resultantes da venlafaxina para os pacientes que ingeriram 2,75 g e 2,5 g foram de 6,24 e 2,35 µg/mL, respectivamente, e os níveis plasmáticos máximos da O-desmetilvenlafaxina foram de 3,37 e 1,30 µg/mL, respectivamente. Os níveis plasmáticos de venlafaxina

não foram obtidos para o paciente que ingeriu 6,75 g de venlafaxina. Os 14 pacientes recuperaram-se sem sequelas.

A maioria dos pacientes não relatou sintomas. Entre outros pacientes sonolência foi o sintoma relatado mais comum. O paciente que ingeriu 2,75 g de venlafaxina apresentou 2 convulsões generalizadas e prolongamento do intervalo QTc para 500 mseg. Em comparação ao valor inicial de 405 mseg. Relatou-se taquicardia sinusal leve em 2 dos outros pacientes.

Na experiência pós-comercialização, a superdosagem com venlafaxina ocorreu predominantemente em associação com álcool e/ou outras drogas, incluindo desfechos fatais. Foram relatados taquicardia, níveis de consciência alterados (variando de sonolência a coma), midríase e vômito, alterações no eletrocardiograma (por exemplo, prolongamento do intervalo QT, bloqueio de ramo, prolongamento QRS), taquicardia sinusal e ventricular, bradicardia, hipotensão, hipoglicemia, convulsões, vertigem e morte. Podem ocorrer sintomas graves de envenenamento em adultos após a ingestão de aproximadamente 3 gramas de venlafaxina.

Estudos retrospectivos publicados relatam que a superdosagem de venlafaxina pode estar associada a um risco aumentado de resultados fatais em comparação com o observado com produtos antidepressivos ISRS, mas menor do que com antidepressivos tricíclicos. Estudos epidemiológicos demonstraram que os pacientes tratados com venlafaxina apresentam uma carga maior de fatores de risco de suicídio do que os pacientes com ISRS. Não está claro até que ponto o achado de um risco aumentado de desfechos fatais pode ser atribuído à toxicidade da venlafaxina em superdosagem, em oposição a algumas características dos pacientes tratados com venlafaxina.

Tratamento da superdosagem

O tratamento deve consistir nas medidas gerais empregadas normalmente no tratamento da superdosagem com qualquer antidepressivo.

Deve-se garantir oxigenação e ventilação adequada nas vias respiratórias. Recomenda-se monitorização do ritmo cardíaco e dos sinais vitais. Medidas gerais de suporte e tratamento sintomático são recomendadas. Quando houver risco de aspiração, a indução de vômito não é recomendada. A lavagem gástrica pode ser indicada se realizada logo após a ingestão ou em pacientes sintomáticos. A administração de carvão ativado também pode limitar a absorção da substância ativa. É improvável que diurese forçada, diálise, hemoperfusão e transfusão de troca sejam benéficas. Não são conhecidos antídotos específicos para a venlafaxina. No tratamento da superdosagem, deve-se considerar a possibilidade de envolvimento de múltiplas medicamentos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro.:	1.2352.0205
Produzido por:	Sun Pharmaceutical Ind. Ltd. Village Ganguwala, Paonta Sahib, 173 025, District Sirmour, Himachal Pradesh - 173 025, Índia
Importado e Registrado por:	Ranbaxy Farmacêutica Ltda. R. Francisco de S e Melo, 252, Armazéns 1 e 2 Anexo parte 1B, Cordovil, Rio de Janeiro - RJ CEP: 21.010-410 CNPJ: 73.663.650/0001-90
SAC:	0800 704 7222

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.



VEN_VPS_04
06/2024

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/06/2024	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VP / VPS	37,5 mg e 75 mg: embalagens com 28 ou 30 comprimidos
09/01/2024	0026541/24-6-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/10/2023	1152815/23-7	70798 - AFE - ALTERAÇÃO - Medicamentos e/ou Insumos Farmacêuticos - Endereço Matriz	12/12/2023	DIZERES LEGAIS VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8.Quais os males que este medicamento pode me causar? 9.O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? VPS 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VP / VPS	37,5 mg e 75 mg: embalagens com 28 ou 30 comprimidos

							10. Superdose		
19/08/2022	4575148/22-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VP / VPS	37,5 mg e 75 mg: embalagens com 28 ou 30 comprimidos
04/05/2022	2673662/22-7	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. Adequação à RDC 47/2009 e texto de bula do medicamento de referência.	VP / VPS	37,5 mg e 75 mg: embalagens com 28 ou 30 comprimidos