

cloridrato de venlafaxina

Medicamento genérico – Lei nº 9.787, de 1999.

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 37,5 mg; caixas contendo 28 comprimidos
Comprimidos de 75 mg; caixas contendo 28 comprimidos

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de cloridrato de venlafaxina 37,5 mg contém:
cloridrato de venlafaxina.....42.413 mg
(equivalente a 37,5 mg)
excipientes.....q.s.p. 1 comprimido

Cada comprimido de cloridrato de venlafaxina 75 mg contém:
cloridrato de venlafaxina84.825 mg
(equivalente a 75 mg)
excipientes.....q.s.p. 1 comprimido

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

O cloridrato de venlafaxina é um medicamento indicado para tratamento da depressão. O cloridrato de venlafaxina deve ser guardado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da umidade.
O prazo de validade é de 24 meses, contados a partir da data de fabricação indicada na embalagem externa. Após esse período, o medicamento não deve ser utilizado. Ao comprar qualquer medicamento, verifique o prazo de validade. Não use medicamento com prazo de validade vencido. Além de não obter o efeito desejado, você poderá prejudicar sua saúde.
Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informar ao médico se está amamentando.
Não se recomenda o uso de antidepressivos, incluindo o cloridrato de venlafaxina, em mulheres grávidas ou em fase de amamentação.
Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Recomenda-se que o cloridrato de venlafaxina não seja interrompido bruscamente. A dose deve ser reduzida progressivamente de acordo com as instruções do seu médico.
O cloridrato de venlafaxina mostrou ser eficaz em tratamentos de médio prazo (até 3 meses) e de longo prazo (até 1 ano ou mais). Deve ser utilizado de acordo com estrita orientação de seu médico. Não deve ser utilizado em dose ou prazo diferente daquele indicado pelo seu médico.
O cloridrato de venlafaxina é bem absorvido após administração oral. Os efeitos benéficos de drogas indicadas no tratamento da depressão, geralmente, fazem-se sentir após as primeiras semanas de medicação.
Recomenda-se que o cloridrato de venlafaxina seja ingerido junto com alimentos para diminuir a ocorrência de sintomas de intolerância digestiva.
Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis durante o tratamento com cloridrato de venlafaxina, tais como: sonolência, insônia, tonturas, nervosismo, tremores, boca seca, náuseas, vômitos, perda de apetite, prisão de ventre, dor de cabeça, fraqueza, bocejos, erupções da pele, sudorese, distúrbios visuais, distúrbios sexuais, bem como quaisquer outros sintomas.

TODOS MEDICAMENTOS DEVE SER SEMPRE UTILIZADO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.
Informar ao médico sobre os medicamentos utilizados concomitantemente ao cloridrato de venlafaxina. O cloridrato de venlafaxina não deve ser utilizado simultaneamente com inibidores da monoaminoxidase (IMAO).
Pare de tomar o IMAO, pelo menos, 14 dias antes de iniciar o tratamento com cloridrato de venlafaxina. Pare de tomar cloridrato de venlafaxina, pelo menos, 7 dias antes de iniciar o tratamento com um IMAO. O cloridrato de venlafaxina é contraindicado em pacientes alérgicos a venlafaxina.
Como acontece com outras drogas psicoativas, os pacientes que fazem uso de cloridrato de venlafaxina devem ser advertidos para não operar máquinas perigosas ou dirigir veículos motorizados até constatar que não apresentam sonolência, tontura ou incoordenação motora.
O cloridrato de venlafaxina deve ser usado com cuidado em pacientes portadores de insuficiência renal ou hepática. Siga rigorosamente a orientação do seu médico.
Foi observada elevação da pressão arterial em alguns pacientes usando altas doses de cloridrato de venlafaxina. Nestes casos, os pacientes devem ser submetidos a monitoramento regular da pressão arterial e manter acompanhamento médico.
Deve-se considerar a possibilidade de suicídio em todos os pacientes com depressão.
Até que novos estudos sejam realizados, o uso de cloridrato de venlafaxina está indicado exclusivamente para adultos.

NÃO TOMAR REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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]ciclohexano] e cloridrato de (+)-1-[α-(dimetilamino)metil]-p-metoxiben-zil]ciclohexano]. O cloridrato de venlafaxina é um sólido cristalino branco e esbranquiado 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.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Farmacodinâmica

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.
A venlafaxina e a ODV não têm afinidade significativa *in vitro* por receptores muscarínicos, histaminérgicos ou α1-adrenérgicos. A atividade farmacológica desses 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).

Farmacocinética

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 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). 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 (AUC) e a variação dos níveis plasmáticos da venlafaxina e da ODV foram equivalentes em esquema de duas ou três tomadas diárias.
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 (Ver "Posologia").

Doença Hepática

Em 9 pacientes com cirrose hepática, a disposição farmacocinética da venlafaxina e da ODV foi significativamente alterada após administração da venlafaxina. A meia-vida de eliminação da venlafaxina foi prolongada em cerca de 30%, e a depuração diminuiu em cerca de 50% em pacientes cirróticos em comparação com os indivíduos normais.
A meia-vida de eliminação da ODV prolongou-se em cerca de 60% e a depuração caiu em cerca de 30% em pacientes cirróticos em comparação com indivíduos normais. Observou-se elevado grau de variabilidade interindividual. Três pacientes com cirrose mais grave apresentaram uma diminuição maior na depuração da venlafaxina (cerca de 90%) em comparação com indivíduos normais. Há necessidade de ajuste de dose para esses pacientes (ver "Posologia").

Doença Renal

Em estudo com pacientes com prejuízo de função 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 pacientes com disfunção renal (TFG=10-70 mL/min), em comparação com indivíduos normais. Em pacientes submetidos à diálise, a meia-vida de eliminação da venlafaxina foi prolongada em cerca de 180% e a depuração ficou reduzida em cerca de 57% em comparação com indivíduos normais. Da mesma forma, a meia-vida de eliminação da ODV foi prolongada em cerca de 40%, embora a depuração tenha permanecido inalterada em pacientes com disfunção renal (TFG=10-70 mL/min) em comparação com indivíduos normais. Nos pacientes submetidos à diálise, a meia-vida de eliminação da ODV foi prolongada em cerca de 142% e a depuração ficou reduzida em cerca de 56%, em comparação com indivíduos normais. Observou-se elevado grau de variabilidade interindividual. Há necessidade de ajuste de dose para esses pacientes (ver "Posologia").

ESTUDOS CLÍNICOS

A eficácia de cloridrato de venlafaxina no tratamento de depressão foi estabelecida em 5 estudos placebo – controlados a curto prazo. Desse 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. Definiram-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. Definiram-se recaída durante a fase duplo-cego 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.

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).

A eficácia de cloridrato de venlafaxina no tratamento da depressão foi estabelecida em estudos controlados de 6 semanas com pacientes ambulatoriais cujos diagnósticos aproximavam-se ao máximo à categoria de depressão maior DSM-III ou DSM-III-R em um estudo controlado de 4 semanas de duração de pacientes internados que atendiam aos critérios diagnósticos de depressão maior com melancolia (ver "Estudos Clínicos").
Um episódio depressivo maior consiste em humor deprimido ou distúrcio predominante e relativamente persistente que, normalmente, interfere com as atividades diárias (quase todos os dias por, no mínimo, 2 semanas); deve incluir, no mínimo, 4 dos 8 seguintes sintomas: alteração do apetite, alteração do sono, agitação ou retardamento psicomotor, perda de interesse nas atividades usuais ou diminuição do desejo sexual, aumento da fadiga, sentimento de culpa ou inutilidade, raciocínio lento ou dificuldade de concentração e idéias suicidas ou tentativa de suicídio.
Um estudo placebo-controlado demonstrou a eficácia da apresentação de *liberação prolongada* de cloridrato de venlafaxina na manutenção da resposta antidepressiva por até 26 semanas após 8 semanas de tratamento agudo. Um segundo estudo placebo-controlado demonstrou a eficácia de cloridrato de venlafaxina na manutenção da resposta antidepressiva em pacientes com depressão recorrente que haviam respondido e continuaram a apresentar melhora nas primeiras 26 semanas de tratamento e que foram acompanhados a seguir, por 52 semanas (ver "Estudos Clínicos"). Contudo, o médico que optar pelo uso de cloridrato de venlafaxina comprimidos/cloridrato de venlafaxina de *liberação prolongada* por períodos prolongados deve periodicamente reavaliar a utilidade do medicamento a longo prazo para cada paciente individualmente.

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 "Advertências").

PRECAUÇÕES

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:

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 (decreto do tratamento foi relacionado 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 significante, 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 relatou-se 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.

Miíriase

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

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 ≤ 150mg/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.

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.

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 sistematicamente 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 1,9 mseg para a apresentação de *liberação prolongada* de cloridrato de venlafaxina e diminuição de 1,7 mseg 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.

Em pacientes com disfunção renal (TFG = 10-70 mL/min) ou cirrose hepática, a depuração da venlafaxina e de seus metabólitos ativos diminuiu, prolongando assim a meia-vida de eliminação dessas substâncias. Uma dose mais baixa pode ser necessária (ver "Posologia"). O cloridrato de venlafaxina, assim como todos os antidepressivos, deve ser usado com cautela nesses pacientes.

Informações aos Pacientes

Recomenda-se aos médicos esclarecer as seguintes questões com os pacientes para os quais receberam cloridrato de venlafaxina:

Interferência com o desempenho cognitivo e psicomotor

Foram conduzidos estudos clínicos a fim de avaliar os efeitos da venlafaxina nas manifestações comportamentais de indivíduos saudáveis. 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 desempenho essas atividades.

Gravidez

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

Amamentação

As pacientes devem ser aconselhadas a informar ao seu médico se elas estiverem amamentando.

Medicamentos concomitantes

Os pacientes devem ser aconselhados a informar aos seus médicos se estiverem tomando, ou planejarem tomar, qualquer medicamento de venda livre ou sob prescrição, visto que existe possibilidade de interações.

Alcool

Embora não se tenha demonstrado que cloridrato de venlafaxina aumente o comprometimento causado pelo álcool sobre a atividade mental e motora, os pacientes devem ser aconselhados a evitar bebidas alcoólicas durante o tratamento com cloridrato de venlafaxina.

Reações alérgicas

Os pacientes devem ser aconselhados a avisar ao seu médico caso apresentem erupções cutâneas, urticárias ou um fenômeno alérgico relacionado.

Exames Laboratoriais

Não há exames laboratoriais específicos recomendados.

ADVERTÊNCIAS

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 incluíam: tremores, espasmos, espasmos musculares crônicos, diaforese, náuseas, vômitos, rubor, tontura, hipertermia com quadro semelhante à síndrome neuroleptica 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 autonoma 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 neuroleptica 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:

Grupo de tratamento	Probabilidade de Aumento Sustentado da SDBP (dados agrupados dos estudos pré-comercialização com a venlafaxina)
Venlafaxina < 100 mg/dia	3%
101-200 mg/dia	5%
201-300 mg/dia	7%
> 300 mg/dia	13%
Placebo	2%

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.

Carcinogênese, Mutagênese, Prejuízo da Fertilidade

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 venlafaxina 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 cromatídeos irmãs 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.

Estudos da fertilidade

Os testes de reprodução e fertilidade 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.

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.

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.

Uso em crianças

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 "Farmacocinética Clínica"). Não se recomenda nenhum ajuste de dose para os idosos com base na idade avançada, embora outras circunstâncias clínicas, algumas das quais mais comuns nos idosos, como disfunção renal ou hepática, possam justificar uma

metabolismo mediado pela CYP3A4 e a venlafaxina é pequeno. 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.

Fármacos metabolizados pela isoenzima 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 dextropropranolol.

CYP2D6: A venlafaxina não altera a farmacocinética da imipramina e da 2-OH-imipramina. Entretanto, a AUC, C_{max} e C_{min} da desipramina aumentaram em cerca de 35% na presença da venlafaxina. A AUC 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.

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 AUC da risperidona. Entretanto, a co-administração 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 meprozolam, 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 AUC de uma dose única oral de 800 mg de indinavir e diminuição de 36% na C_{max} 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 "Contraindicações e Advertências".

Medicamentos com ação sobre o Sistema Nervoso Central (SNC)
O risco do uso da venlafaxina em associação com outros medicamentos com ação sobre o SNC não tem sido sistematicamente avaliado (exceto no caso dos mencionados acima). Conseqüentemente, aconselha-se cautela caso se torne necessária a administração concomitante desses medicamentos com a venlafaxina.

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

ABUSO E DEPENDÊNCIA DO MEDICAMENTO
Dependência Física e Psicológica

Estudos *in vitro* demonstraram que a venlafaxina não possui praticamente qualquer afinidade por receptores opióides, benzodiazepínicos, fenilciclina (PCP) ou do ácido N-metil-D-aspartico (NMDA). 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 incidência de 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: ansiedade, tontura, cefaléia, insônia, náuseas e nervosismo. Portanto, recomenda-se a diminuição gradativa da dose e a monitoração do paciente (ver "Posologia"). 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. Conseqüentemente, 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).

REAÇÕES ADVERSAS
Associadas à interrupção do tratamento

Nos estudos da Fase II-III de depressão (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:

SNC	Venlafaxina	Placebo
Sonolência	3%	1%
Insônia	3%	1%
Tontura	3%	—
Nervosismo	2%	—
Boca seca	2%	—
Ansiedade	2%	1%
Gastrointestinal		
Náuseas	6%	1%
Urogenital		
Ejaculação anormal*	—	—
Outros		
Cefaléia	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 1
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=1.033)	Placebo (n=609)
Corpo como um todo	Cefaléia	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%	—
Gastrointestinal	Náuseas	37%	11%
	Constipação	15%	7%
	Anorexia	11%	2%
	Diarréia	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	Bocajos	3%	—
Órgãos dos sentidos	Visão turva	6%	2%
	Alteração do paladar	2%	—
	Tinido	2%	—
	Miálgia	2%	—
Sistema Urogenital	Ejaculação anormal/orgasmo	16% ⁽²⁾	— ⁽²⁾
	Impotência	6% ⁽²⁾	— ⁽²⁾
	Aumento da frequência urinária	3%	2%
	Comprometimento de micção	2%	— ⁽²⁾
	Distúrbio de orgasmo	2% ⁽²⁾	— ⁽²⁾

- (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, miálgia, 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 bicaudal exato ≤ 0,05) sugeriram dose-dependência para alguns eventos adversos dessa lista, entre eles calafrios, hipertensão, anorexia, náuseas, agitação, tontura, sonolência, tremores, bocajos, sudorese e ejaculação anormal.

Tabela 2
Incidência de Eventos Adversos Decorrentes do Tratamento em um Estudo Comparativo de Doses

Sistema Corpóreo/Termo Preferido	Placebo (n = 92)	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%
Infecção	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	9,1%	19,1%	22,5%	23,9%
Insônia	9,8%	22,5%	20,2%	13,6%
Nervosismo	1,1%	2,2%	1,1%	5,7%
Diminuição da libido	4,3%	21,3%	13,5%	12,5%
Tremores	4,3%	16,9%	18,0%	26,1%
Sonolência	0,0%	1,1%	2,2%	10,2%
Sistema respiratório				
Bocajos	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).

Adaptação nos sinais vitais
O tratamento com cloridrato de venlafaxina (média de todos os grupos de dose) nos estudos clínicos foi

associado a um 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 "Advertências").

Alterações laboratoriais
Entre os parâmetros de bioquímica sérica e hematologia monitorados durante os estudos clínicos com cloridrato de venlafaxina, observou-se diferença estatisticamente significante 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 significante observada foi frequência cardíaca, ou seja, aumento médio de 4 batimentos por minuto em relação aos dados iniciais para cloridrato de venlafaxina (ver "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 estudados 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 sobrestados) 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. Conseqüentemente, não é possível fornecer uma estimativa significante 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.

Nas tabelações que se seguem, foi usada a terminologia padrão COSTART para classificar os eventos adversos relatados. 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 1 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 foram posteriormente classificados por sistema corporal e relacionados em ordem de frequência decrescente, usando as seguintes definições: eventos adversos **Frequentes** são os que ocorreram em uma ou mais ocasiões em pelo menos 1/100 pacientes; eventos adversos **Infrequentes** são os que ocorreram em 1/100 a 1/1.000 pacientes; eventos adversos **Raros** são aqueles que ocorreram em menos de 1/1.000 pacientes.

Corpo como um todo, **Frequentes**: dor torácica substernal, dor no pescoço.
Infrequentes: 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. **Infrequentes**: angina pectoris, arritmia, extrasístoles, hipertensão, distúrbio vascular periférico (principalmente pés frios e/ou mãos frias), síncope, tromboflebite. **Raros**: aneurisma da aorta, artrite, bloqueio atrioventricular de 1º grau, bigemínismo, bradicardia, bloqueio do 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. **Infrequentes**: bruxismo, colite, distúrbio, edema da língua, esofagite gástrica, gastroenterite, úlcera gastrintestinal, gengivite, glossite, hemorragia retal, hemorroidas, melena, estomate, ulceração da boca. **Raros**: queilite, icterícia, colúliose, hematêmese, hemorragia gastrintestinal, hemorragia gengival, hepática, leite, icterícia, obstrução intestinal, monilíase oral, proctite, aumento da salivação, fezes amolecidas, descoloração da língua.

Sistema endócrino, **Raros**: bócio, hipertireoidismo, hipotireoidismo, nódulo da tireóide, tireoideite.

Sistema hematológico e linfático, **Frequente**: equimose. **Infrequentes**: 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. **Infrequentes**: aumento da fosfatase alcalina, glicosúria, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipercalcemia, hipoglicemia, aumento de TGO, sede. **Raros**: intolerância ao álcool, bilirrubinemia, uréia elevada, aumento da creatinina, diabetes mellitus, desidratação, gota, cicatrização anormal, hemacromatose, hipercalcinúria, hipercalcemia, hiperlipemia, hiperfosfatemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoproteinemia, aumento de TGP, uremia.

Sistema músculo-esquelético, **Infrequentes**: artrite, artrose, dor óssea, espicula óssea, bursite, câimbra nas pernas, miastenia, tenossinovite. **Raros**: fratura patológica, miopatia, osteoporose, osteosclerose, artrite reumatóide, ruptura do tendão.

Sistema nervoso, **Frequentes**: labilidade emocional, trismo, vertigem. **Infrequentes**: apatia, ataxia, parestesia circunscrita, estimulação do SNC, euforia, alucinações, hostilidade, hiperreflexia, hipersinesia, hipotonia, descoordenação, libido aumentada, reação da fala, estupor. **Raros**: acatisia, neuropatia, reação paranoica, psicose, convulsões, distúrbios da fala, estupor. **Raros**: acatisia, acinesia, abuso de álcool, afasia, bradicinesia, síndrome buccoglossal, 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, idéia de suicídio, torcicolo.

Sistema respiratório, **Frequentes**: bronquite, dispnéia. **Infrequentes**: asma, congestão torácica, epistaxe, hiperventilação, laringismo, laringite, pneumonia, alterações da voz. **Raros**: atelectasia, hemoptise, hipoventilação, hipóxia, edema de laringe, pleurite, embolia pulmonar, apnéia do sono.

Pele e anexos, **Infrequentes**: 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, leiodermia, erupção cutânea pustular, erupção cutânea vesículo-bolhosa, seborreia, atrofia da pele, estrias da pele.

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

Sistema urogenital, **Frequentes**: metrorragia*, prostatite*, vaginite*. **Infrequentes**: albuminúria, amenorreia*, cistite, disúria, hematuria 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, cristalinia por sais de cálcio, cervicite*, cisto ovariano*, ereção prolongada*, ginecomastia (homens)*, hipomenorreia*, cálculo renal, dor renal, disfunção renal, mastite, menopausa*, pielonefrite, oligúria, salpingite*, 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, anafaxia, anemia aplásica, catatonía, anormalidades congêntas, aumento da creatinina fosfoquinase, tromboflebite de veia profunda, delírio, anormalidade do ECG (como fibrilação atrial, taquicardia supraventricular, extra-sístole ventricular, taquicardia ventricular), necrose epidérmica/Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, sintomas extrapiramidais (incluindo discinesia tardia), hemorragia (incluindo sangramento dos olhos e gastrintestinal), 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 neuroleptica 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 a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (normalmente em idosos).

Houve relatos de níveis elevados de clozapina temporariamente relacionados com eventos adversos, incluindo convulsões, após a adição da venlafaxina. Houve relatos de aumentos do tempo da protrombina ou tempo parcial da trombolastina quando a venlafaxina foi administrada a pacientes tratados com varfarina.

POSOLOGIA
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.

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 "Farmacologia Clínica"), 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 "Farmacologia Clínica"), 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 nem o 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 permaneceram 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 "Estudos Clínicos"). 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 à 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