Venlaxin

cloridrato de venlafaxina

Eurofarma

Cápsula de liberação controlada

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Cápsula de liberação controlada, 75 mg. Embalagem contendo 14 cápsulas.
Cápsula de liberação controlada, 150 mg. Embalagem contendo 14 cápsulas.

USO ADULTO
VIA ORAL

Composição:
Cada cápsula de **VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina)** 75 mg contém:
84,75 mg de cloridrato de venlafaxina, que equivalem a 75 mg de venlafaxina base
Excipiente q.s.p. ..... 1 cápsula
Excipientes: Esferas de açúcar, amido de milho, talco purificado, hipromelose, etilcelulose e triacetina.

Cada cápsula de **VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina)** 150 mg contém:
169,50 mg de cloridrato de venlafaxina, que equivalem a 150 mg de venlafaxina base
Excipiente q.s.p. ..... 1 cápsula
Excipientes: Esferas de açúcar, amido de milho, talco purificado, hipromelose, etilcelulose e triacetina.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento
VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina) está indicado para o tratamento da depressão, incluindo depressão com ansiedade associada, para prevenção de recaída e recorrência da depressão. Também está indicado para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG), incluindo tratamento a longo prazo, e tratamento do transtorno de ansiedade social (TAS), também conhecido como fobia social.

Cuidados de armazenamento
Conservar o medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30 ºC). Proteger da umidade.

Prazo de validade
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. Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Gravidez e lactação
Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.
Não se recomenda o uso de antidepressivos, incluindo **VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina),** em mulheres grávidas ou em fase de amamentação, a menos que o médico considere que os benefícios superem os riscos. O uso de medicamento próximo ao parto obriga a observar o recém-nascido para eventuais efeitos da retirada de venlafaxina.

Cuidados de administração
Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento
Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Recomenda-se que **VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina)** não seja interrompido bruscamente. A dose deve ser reduzida progressivamente de acordo com as instruções do seu médico.

Reações adversas
As cápsulas de **VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina)** contêm pequenos grânulos que liberam o medicamento lentamente no intestino. A parte destes grânulos que não é absorvida pelo organismo é eliminada e pode ser vista nas fezes.
Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis durante o tratamento com **VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina)**, tais como: sonolência, insônia, tontura, nervosismo, tremor, boca seca, náuseas, vômitos, perda de apetite, prisão de ventre, hipertensão, ondas de calor, perda de peso, sonhos alterados, fraqueza, bocejos, sudorese, distúrbios visuais, distúrbios sexuais, tensão muscular, elevação do colesterol no sangue, dificuldade de urinar, bem como quaisquer outros sintomas.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Ingestão concomitante com outras substâncias
Recomenda-se que **VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina)** seja ingerido com alimentos pela manhã ou à noite, em dose única, aproximadamente na mesma hora todos os dias. Não mastigue, divida, esmague nem coloque a cápsula em água.

Contra-indicações e precauções
Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.
VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina) não deve ser utilizado simultaneamente com inibidores da monoaminoxidase (IMAO). É necessário um intervalo não inferior a 14 dias entre a interrupção de qualquer IMAO e o início do tratamento com **VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina)**. É necessário um período mínimo de 7 dias antes de iniciar tratamento com um IMAO após a interrupção do uso de **VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina)**.
VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina) é contra-indicado em pacientes alérgicos a qualquer componente da formulação e a pacientes recebendo inibidores da monoaminoxidase (IMAO).
Como acontece com outras drogas psicoativas, os pacientes tomando **VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina)** devem ser advertidos para não operar maquinaria perigosa ou dirigir veículos motorizados, até constatar que não apresentam sonolência, tontura ou incoordenação motora.
VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina) deve ser usado com cuidado em pacientes portadores de insuficiência renal ou hepática. Siga rigorosamente a orientação do seu médico.
Foi observado elevação da pressão arterial em alguns pacientes usando altas doses de **VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina)**; por este motivo, deve-se fazer monitoramento regular da pressão arterial e acompanhamento médico.
Até que novos estudos sejam realizados, o uso de **VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina)** está indicado exclusivamente para adultos.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características farmacológicas
Descrição
VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina) é uma cápsula de liberação prolongada para administração oral que contém cloridrato de venlafaxina, um antidepressivo estruturalmente novo. O cloridrato de venlafaxina não está quimicamente relacionado aos antidepressivos tricíclicos, tetracíclicos ou outros antidepressivos disponíveis e outros fármacos usados no tratamento do Transtorno da Ansiedade Generalizada (TAG). Seu nome químico é cloridrato de (R/S) –1- [(2-dimetilamino) – 1 –(4-metoxifenil)etil] ciclohexanol ou cloridrato de (±) – [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.
VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina) é formulado como cápsula de liberação prolongada para administração oral uma vez ao dia. A liberação do fármaco é controlada por difusão através da membrana de cobertura nas esferóides e não é pH - dependente. As cápsulas contêm cloridrato de venlafaxina em quantidade equivalente a 75 mg ou 150 mg de venlafaxina.

Mecanismo de ação e farmacodinâmica
A venlafaxina e a O-desmetilvenlafaxina, seu metabólito ativo, são inibidores potentes da recaptação neuronal de serotonina e norepinefrina e inibidores fracos da recaptação da dopamina. Acredita-se que a atividade antidepressiva da venlafaxina esteja relacionada a potencialização de sua atividade neurotransmissora no Sistema Nervoso Central (SNC). A venlafaxina e a O-desmetilvenlafaxina não tem afinidade significante *in vitro* por receptores muscarínicos, histaminérgicos ou α1-adrenérgicos. A atividade nesses receptores pode estar relacionada com vários efeitos anticolinérgicos, sedativos e cardiovasculares observados com outros medicamentos psicotrópicos.

Farmacocinética
• Absorção
No mínimo 92% da dose de venlafaxina é absorvida após doses únicas orais de venlafaxina de liberação imediata. A biodisponibilidade absoluta é de 40% a 45% devido ao metabolismo pré-sistêmico. Em estudos de dose única com 25 a 150 mg de venlafaxina de liberação imediata, as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) médias variam de 37 a 163 ng/ml, respectivamente, e são alcançadas em 2,1 a 2,4 horas (T_{max}). Após a administração de venlafaxina cápsula de liberação controlada, as concentrações plasmáticas máximas de venlafaxina e O-desmetilvenlafaxina são alcançadas em 5,5 horas e 9 horas respectivamente. Após a administração de venlafaxina de liberação imediata, as concentrações plasmáticas máximas de venlafaxina e O-desmetilvenlafaxina são alcançadas em 2 e 3 horas, respectivamente.
Venlafaxina cápsulas de liberação controlada e comprimido de liberação imediata apresentam a mesma extensão de absorção.
• Distribuição
As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio da venlafaxina e da O-desmetilvenlafaxina são atingidas em 3 dias de tratamento em dose múltipla com venlafaxina de liberação imediata. Ambas apresentam cinética linear no intervalo de dose de 75 a 450 mg/dia após a administração a cada 8 horas. As respectivas taxas de ligação às proteínas plasmáticas humanas da venlafaxina e da O-desmetilvenlafaxina são de aproximadamente 27% e 30%. Como essa ligação não depende das respectivas concentrações do fármaco até 2.215 e 500 ng/ml, tanto a venlafaxina como a O-desmetilvenlafaxina apresentam baixo potencial de interações medicamentosas significantes que envolvem deslocamento do fármaco das proteínas séricas. O volume de distribuição da venlafaxina no estado de equilíbrio é de 4,4 (± 1,9 l/kg após a administração intravenosa.
• Metabolismo
A venlafaxina sofre extenso metabolismo hepático. Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que a venlafaxina é biotransformada no seu metabólito ativo, a O-desmetilvenlafaxina, pela isoenzima CYP2D6 do P450. Embora a atividade relativa da CYP2D6 possa ser diferente entre os pacientes, não há necessidade de modificação do esquema posológico da venlafaxina. A exposição do fármaco (AUC) e a variação nos níveis plasmáticos da venlafaxina e da O-desmetilvenlafaxina foram equivalentes após a administração de doses diárias iguais em esquema 2x/dia ou 3x/dia de venlafaxina de liberação imediata.
• Eliminação
A venlafaxina e seus metabólitos são excretados principalmente pelos rins. Aproximadamente 87% da dose de venlafaxina é recuperada na urina em até 48 horas como venlafaxina inalterada (5%), O-desmetilvenlafaxina não-conjugada (29%), O-desmetilvenlafaxina conjugada (26%) ou outros metabólitos secundários inativos (27%).
• Efeito dos alimentos
Os alimentos não exercem efeito significante sobre a absorção da venlafaxina ou a formação da O-desmetilvenlafaxina.
• Pacientes com insuficiência hepática
Ocorre alteração significante da disposição farmacocinética da venlafaxina e da O-desmetilvenlafaxina em alguns pacientes com cirrose hepática compensada após dose única oral de venlafaxina. Em pacientes com insuficiência hepática, os valores da depuração plasmática média da venlafaxina e da O-desmetilvenlafaxina diminuem em aproximadamente 30% a 33%, e de meia-vida média de eliminação aumentam, no mínimo, 2 vezes em comparação aos indivíduos normais.
• Pacientes com insuficiência renal
As meias-vidas de eliminação da venlafaxina e da O-desmetilvenlafaxina aumentam com o aumento do grau de comprometimento da função renal. A meia-vida de eliminação aumentou aproximadamente 1,5 vezes em pacientes com insuficiência renal moderada e aproximadamente 2,5 e 3 vezes em pacientes com doença renal em estágio terminal.
• Efeitos de idade e sexo sobre a farmacocinética
Uma análise de farmacocinética populacional com 404 pacientes tratados com venlafaxina de liberação imediata em dois estudos com esquemas 2x/dia e 3x/dia demonstrou que os níveis plasmáticos mínimos de venlafaxina ou O-desmetilvenlafaxina, normalizados pela dose, não foram alterados por diferenças de idade ou sexo.
• Dados pré-clínicos de segurança
Observou-se redução da fertilidade em um estudo em que ratos machos e fêmeas foram expostos ao principal metabólito, O-desmetilvenlafaxina (ODV). Esta exposição foi aproximadamente 2 a 3 vezes à dose humana de 225 mg/dia. A relevância humana desta descoberta é desconhecida.

INDICAÇÕES
Tratamento da depressão, incluindo depressão com ansiedade associada.
Para prevenção de recaída e recorrência da depressão.
Tratamento de ansiedade ou Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), incluindo tratamento a longo prazo.
Tratamento do Transtorno de Ansiedade Social (TAS), também conhecido como Fobia Social.

CONTRA-INDICAÇÕES
Hipersensibilidade a venlafaxina ou a qualquer componente da fórmula.
Uso concomitante da venlafaxina ou de qualquer inibidor da monoaminoxidase (IMAO).
O tratamento com a venlafaxina não deve ser iniciado no período de, no mínimo, 14 dias após a descontinuação do tratamento com um IMAO; um intervalo menor pode ser justificado se o IMAO for do tipo reversível. A venlafaxina deve ser descontinuada por, no mínimo, 7 dias antes do início do tratamento com qualquer IMAO (ver **Interações Medicamentosas**).

PRECAUÇÕES
A venlafaxina ainda não foi avaliada em pacientes com história recente de infarto do miocárdio ou doença cardíaca instável. Portanto, deve ser utilizada com cautela nesses pacientes.
Há relatos de aumento da pressão arterial relacionado à dose em alguns pacientes tratados com a venlafaxina. Recomenda-se a aferição da pressão arterial nos pacientes tratados com a venlafaxina.
Pode ocorrer aumento da freqüência cardíaca, particularmente nas doses mais altas. Deve-se ter cautela em pacientes com doenças subjacentes que podem ser comprometidas pelo aumento da freqüência cardíaca. Podem ocorrer convulsões com o tratamento com a venlafaxina. Assim como ocorre com todos os antidepressivos, o tratamento com a venlafaxina deve ser introduzido com cautela em pacientes com história de convulsões. Pode ocorrer midríase associada ao tratamento com a venlafaxina. Recomenda-se monitorização rigorosa dos pacientes com pressão intra-ocular elevada ou com risco de glaucoma agudo de ângulo estreito.
Pode ocorrer mania/hipomania em uma pequena parcela de pacientes com distúrbios de humor que receberam antidepressivos, incluindo a venlafaxina. Assim como ocorre com outros antidepressivos, a venlafaxina deve ser usada com cautela em pacientes com história de mania.
Casos de Hiponatremia e/ou Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SIADH) podem ocorrer com a venlafaxina, em pacientes com depleção de volume ou desidratados, incluindo idosos e os em uso de diuréticos.
O risco de tentativa de suicídio deve ser considerado em todos os pacientes deprimidos e deve-se fornecer a menor quantidade possível de medicamento no início do tratamento para diminuir o risco de superdosagem (ver também **Uso Pediátrico e Reações Adversas**).
O risco de sangramento cutâneo e das mucosas pode estar aumentado em pacientes tratados com a venlafaxina. Como ocorre com outros inibidores da recaptação da serotonina, deve-se ter cuidado ao administrar a venlafaxina em pacientes predispostos a sangramentos nesses locais.
A segurança e a eficácia da terapia com a venlafaxina em associação a agentes redutores de peso, incluindo a fentermina, ainda não foram estabelecidas. Não se recomenda a administração concomitante do cloridrato de venlafaxina com agentes redutores de peso. O cloridrato de venlafaxina não é indicado para redução de peso, nem em monoterapia nem em associação com outros produtos.
Observou-se aumento clinicamente relevante do colesterol sérico em 5,3% dos pacientes tratados com a venlafaxina e 0,0% dos que receberam placebo por no mínimo 3 meses em estudos clínicos controlados por placebo. A determinação dos níveis de colesterol sérico deve ser considerada durante o tratamento a longo prazo.
A formulação de liberação controlada da venlafaxina contém esferóides que liberam o medicamento lentamente no trato digestivo. A porção insolúvel desses esferóides é eliminada e pode ser vista nas fezes.
Gravidez: a segurança da venlafaxina durante a gravidez em humanos ainda não foi estabelecida. A venlafaxina deve ser administrada a mulheres grávidas apenas se os benefícios previstos superarem qualquer risco possível. Se a venlafaxina for usada até o nascimento ou um pouco antes do nascimento, os efeitos da descontinuação no recém-nascido devem ser considerados.
Lactação: a venlafaxina e a O-desmetilvenlafaxina são excretadas no leite materno; portanto, deve-se decidir entre não amamentar ou descontinuar o uso de venlafaxina.
Uso Pediátrico: ainda não foi estabelecida a eficácia em pacientes com menos de 18 anos de idade. Em estudos clínicos pediátricos, houve aumento de relatos de hostilidade e, principalmente em transtorno depressivo maior, eventos adversos relacionados a suicídio, como ideação suicida e autodestruição. Assim como em adultos, diminuição do apetite, perda de peso, aumento da pressão arterial e aumento do colesterol sérico foram observados em crianças e adolescentes (entre 6 e 17 anos de idade; ver **Reações Adversas**). Recomenda-se a determinação regular do peso e da pressão arterial quando a venlafaxina é administrada a crianças e adolescentes. A descontinuação do tratamento com a venlafaxina deve ser considerada em crianças e adolescentes que apresentam aumento persistente da pressão arterial. A determinação dos níveis de colesterol sérico deve ser considerada durante o tratamento a longo prazo de crianças e adolescentes (ver **Posologia e Reações Adversas**). A segurança em crianças com menos de 6 anos de idade ainda não foi avaliada.
Uso Geriátrico: não há recomendação específica para ajuste de dose da venlafaxina de acordo com a idade do paciente.
Efeitos Sobre as Atividades que Requerem Concentração: em voluntários saudáveis, a venlafaxina não alterou o desempenho psicomotor, cognitivo ou comportamental complexo. No entanto, qualquer psicofármaco pode comprometer o julgamento, o raciocínio e a capacidade motora. Portanto, os pacientes devem ser alertados quanto aos efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas perigosas.
ABUSO E DEPENDÊNCIA
Estudos clínicos não evidenciaram comportamento de busca por droga, desenvolvimento de tolerância, ou elevação indevida de dose durante o período de uso.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Como ocorre com todos os medicamentos, o potencial de interação por meio de diversos mecanismos é uma possibilidade.
Álcool
A dose única de etanol (0,5 g/kg) não teve efeito sobre a farmacocinética da venlafaxina ou da O-desmetilvenlafaxina (ODV) quando a venlafaxina foi administrada na dose de 150 mg/dia a 15 homens saudáveis. Além disso, a administração da venlafaxina em um esquema estável não intensificou os efeitos psicomotores e psicométricos induzidos pelo etanol nesses mesmos indivíduos quando não estavam recebendo a venlafaxina.
Cimetidina
A administração concomitante de cimetidina e venlafaxina em um estudo no estado de equilíbrio para os dois medicamentos resultou na inibição do metabolismo de primeira passagem da venlafaxina em 18 indivíduos saudáveis. A depuração oral da venlafaxina foi reduzida em cerca de 43% e a exposição (AUC) e a concentração máxima (C_{max}) do medicamento aumentaram cerca de 60%. No entanto, a administração concomitante da cimetidina não teve nenhum efeito aparente sobre a farmacocinética da ODV, que está presente em quantidade muito maior na circulação do que a venlafaxina. Está previsto que a atividade farmacológica global da venlafaxina mais ODV aumente apenas discretamente e que não seja necessário ajustar a dose para a maioria dos adultos normais. Entretanto, em pacientes com hipertensão preexistente e pacientes idosos ou com disfunção hepática, ainda não se conhece a interação associada ao uso concomitante de venlafaxina e cimetidina, que pode ser mais acentuada. Assim, deve-se ter cautela ao tratar esses pacientes.
Diazepam
Nas condições de estado de equilíbrio da venlafaxina administrada na dose de 150 mg/dia, uma dose única de diazepam 10 mg não pareceu alterar a farmacocinética da venlafaxina ou da ODV em 18 homens saudáveis. A venlafaxina também não apresentou nenhum efeito sobre a farmacocinética do diazepam ou de seu metabólito ativo (desmetildiazepam), nem alterou os efeitos psicomotores e psicométricos induzidos pelo diazepam.
Haloperidol
A venlafaxina administrada nas condições de estado de equilíbrio na dose de 150 mg/dia a 24 indivíduos saudáveis diminuiu a depuração da dose oral total (CIF) de uma dose única de 2 mg de haloperidol em 42%, o que resultou em aumento de 70% da AUC do haloperidol. Além disso, a C_{max} do haloperidol aumentou 88% quando administrado concomitantemente à venlafaxina, porém a meia-vida ($t_{1/2}$) de eliminação do haloperidol permaneceu inalterada. O mecanismo que explica esse achado é desconhecido.
Lítio
Não houve alteração da farmacocinética do estado de equilíbrio da venlafaxina administrada na dose de 150 mg/dia quando uma dose única oral de 600 mg de lítio foi administrada a 12 homens saudáveis. A ODV também permaneceu inalterada. A venlafaxina não teve efeito sobre a farmacocinética do lítio.
Medicamentos com Alta Taxa de Ligação a Proteínas Plasmáticas
A venlafaxina não apresenta alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas; assim, a administração do **VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina)** a um paciente que toma outro medicamento com alta taxa de ligação a proteínas não deve provocar aumento das concentrações livres do outro medicamento.
Medicamentos que Inibem as Isoenzimas do Citocromo P450
Inibidores da CYP2D6: Os estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que a venlafaxina é metabolizada em ODV (seu metabólito ativo) pela CYP2D6, a isoenzima responsável pelo polimorfismo genético observado no metabolismo de muitos antidepressivos. Portanto, existe potencial para uma interação medicamentosa entre os medicamentos que inibem o metabolismo da venlafaxina mediado pela CYP2D6, reduzindo o metabolismo da venlafaxina em ODV, levando ao aumento das concentrações plasmáticas da venlafaxina e à diminuição das concentrações do metabólito ativo. Seria de se esperar que os inibidores da CYP2D6, como a quinidina, agissem dessa forma, mas o efeito seria semelhante ao observado nos pacientes considerados metabolizadores geneticamente ruins para essa isoenzima. Assim, não é necessário ajuste de dose quando a venlafaxina é administrada concomitantemente a um inibidor da CYP2D6.
Ainda não se estudou o uso concomitante da venlafaxina com medicamento(s) que potencialmente inibe(m) a CYP2D6 e a CYP3A4, enzimas metabolizadoras primárias da venlafaxina. Portanto, recomenda-se cautela caso a terapia do paciente inclua a venlafaxina e qualquer(is) agente(s) que provoque(m) a inibição simultânea desses dois sistemas enzimáticos.
Medicamentos Metabolizados pelas Isoenzimas do Citocromo P450
CYP2D6: Os estudos *in vitro* indicam que a venlafaxina é um inibidor relativamente fraco da CYP2D6. Esses achados foram confirmados em um estudo clínico de Interação medicamentosa clínica que comparou o efeito da venlafaxina com o da fluoxetina sobre a metabolização mediada pela CYP2D6 de dextrometorfano em destrofano.
Imipramina - A venlafaxina não alterou a farmacocinética da imipramina e da 2-OH-imipramina. No entanto, a AUC, a C_{max} e a C_{min} da desipramina aumentaram cerca de 35% na presença da venlafaxina. A AUC da 2-OH-desipramina aumentou, no mínimo, 2,5 vezes (com venlafaxina 37,5 mg a cada 12 h) e 4,5 vezes (com venlafaxina 75 mg a cada 12 h). A imipramina não alterou a farmacocinética da venlafaxina e da ODV. Ainda não se sabe ao certo a importância clínica dos níveis elevados da 2-OH-desipramina.
Risperidona - A venlafaxina administrada nas condições de estado de equilíbrio na dose de 150 mg/dia inibiu levemente a metabolização mediada pela CYP2D6 da risperidona (administrada em dose única oral de 1 mg) em seu metabólito ativo (9-hidroxirisperidona), resultando em um aumento aproximado de 32% da AUC da risperidona. Entretanto, a administração concomitante da venlafaxina não alterou significantemente o perfil farmacocinético da porção ativa total (risperidona mais 9-hidroxirisperidona).
CYP3A4: A venlafaxina não inibiu a CYP3A4 *in vitro*. Esse achado foi confirmado *in vivo* por estudos clínicos de interação medicamentosa nos quais a venlafaxina não inibiu o metabolismo de vários substratos da CYP3A4, incluindo o alprazolam, o diazepam e a terfenadina.
Indinavir - Em um estudo com 9 voluntários saudáveis, a venlafaxina administrada nas condições de estado de equilíbrio na 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% da C_{max} do indinavir. O indinavir não alterou a farmacocinética da venlafaxina e da ODV. Ainda não se sabe ao certo a importância clínica desse achado.
CYP1A2: A venlafaxina não inibiu a CYP1A2 *in vitro*. Esse achado foi confirmado *in vivo* por um estudo de interação medicamentosa clínica no qual a venlafaxina não inibiu o metabolismo da cafeína, um substrato da CYP1A2.
CYP2C9: A venlafaxina não inibiu a CYP2C9 *in vitro*. Ainda não se sabe ao certo a importância clínica desse achado.
CYP2C19: A venlafaxina não inibiu o metabolismo do diazepam, que é parcialmente metabolizado pela CYP2C19 (ver "Diazepam"acima).
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 a venlafaxina, ou que recentemente interromperam a terapia com a venlafaxina antes do início do tratamento com um IMAO. Essas reações incluíram: tremores, mioclonia, diaforese, náuseas, vômitos, rubor, tontura, hipertermia com quadro semelhante à síndrome neuroléptica maligna, convulsões e óbito. 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, mioclonia, instabilidade autônoma com possíveis alterações rápidas dos sinais vitais e alterações do estado mental que incluem agitação extremã, evoluindo para delírio e coma. Alguns casos apresentaram quadros semelhantes à síndrome neuroléptica maligna. Foram relatados casos de convulsões e hipertermia grave, algumas vezes fatais, relacionados com o uso combinado de antidepressivos 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. Os efeitos do uso combinado de venlafaxina e IMAOs não foram avaliados em seres humanos ou animais. Portanto, como a venlafaxina é um inibidor da recaptação tanto da norepinefrina como da serotonina, recomenda-se que **VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina)** cápsulas de liberação prolongada 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 da venlafaxina, recomenda-se intervalo de, pelo menos, 7 dias após a interrupção do uso da venlafaxina antes de iniciar o tratamento com um IMAO.
Medicamentos Ativos no SNC
O risco do uso da venlafaxina em associação a outros medicamentos ativos no SNC ainda não foi sistematicamente avaliado (exceto no caso dos medicamentos ativos no SNC mencionados acima). Consequentemente, recomenda-se cautela caso seja necessária a administração concomitante da venlafaxina e desses medicamentos.
Terapia Eletroconvulsiva
Não há dados clínicos que estabeleçam o benefício da terapia eletroconvulsiva combinada ao tratamento com cápsulas de liberação prolongada de **VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina)**.
Relatos Espontâneos Pós-comercialização de Interação Medicamentosa
Ver "**Reações Adversas**", "**Relatos Pós-comercialização**".

REAÇÕES ADVERSAS
As informações incluídas no subitem "**Achados Adversos Observados em Estudos Controlados por Placebo e de Curto Prazo com cloridrato de venlafaxina**" baseiam-se nos dados de um *pool* de três estudos clínicos controlados de 8 e 12 semanas de duração em transtorno depressivo maior (inclui dois estudos nos EUA e um na Europa), nos dados de até 8 semanas do *pool* de cinco estudos clínicos controlados em Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) com **cloridrato de venlafaxina** e nos dados de até 12 semanas de um *pool* de dois estudos clínicos controlados em Fobia Social. As informações sobre outros eventos adversos associados ao **cloridrato de venlafaxina** no programa de desenvolvimento completo da formulação e ao cloridrato de venlafaxina comprimidos (formulação de liberação imediata da venlafaxina) estão incluídas no subitem "Outros Eventos Adversos Observados Durante a Avaliação Pré-comercialização **de cloridrato de venlafaxina**".

Achados Adversos Observados nos Estudos Controlados por Placebo e de Curto Prazo com cloridrato de venlafaxina.
Eventos Adversos Associados à Descontinuação do Tratamento
Aproximadamente 11 % dos 357 pacientes que receberam as cápsulas de liberação prolongada de **VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina)** nos estudos clínicos controlados por placebo em transtorno depressivo maior descontinuaram o tratamento devido a uma experiência adversa em comparação a 6% dos 285 pacientes tratados com placebo nesses estudos. Aproximadamente 18% dos 1 381 pacientes que receberam **cloridrato de venlafaxina** cápsulas nos estudos clínicos controlados por placebo em Transtorno de Ansiedade Generalizada descontinuaram o tratamento devido a uma experiência adversa em comparação a 12% dos 555 pacientes tratados com placebo nesses estudos. Aproximadamente 17% dos 277 pacientes que receberam **cloridrato de venlafaxina** nos estudos clínicos controlados por placebo em Fobia Social descontinuaram o tratamento devido a uma experiência adversa em comparação a 5% dos 274 pacientes tratados com placebo nesses estudos. Os eventos mais comuns que resultaram na descontinuação do tratamento e que foram considerados relacionados ao medicamento (ou seja, que resultaram na descontinuação do tratamento em no mínimo 1% dos pacientes tratados com **cloridrato de venlafaxina** numa taxa no mínimo duas vezes maior que a do placebo em qualquer das indicações) são apresentados na Tabela 1.

TABELA 1 - Eventos Adversos Comuns que Resultaram na Descontinuação do Tratamento nos Estudos Controlados por Placebo [1]

Porcentagem de Pacientes que Descontinuaram devido a Evento Adverso						
Evento Adverso	Indicação de Transtorno Depressivo Maior[2]		Indicação de Transtorno de Ansiedade Generalizada[3,4]		Indicação de Fobia Social	
	(cloridrato de venlafaxina) (n=357)	Placebo (n=285)	(cloridrato de venlafaxina) (n=1381)	Placebo (n=555)	(cloridrato de venlafaxina) (n=277)	Placebo (n=274)
Corpo como um todo						
Astenia	-----	-----	3%	<1%	1%	<1%
Cefaléia	-----	-----	-----	-----	2%	<1%
Sistema digestivo						
Náusea	4%	<1%	8%	<1%	4%	0%
Anorexia	1%	<1%	-----	-----	-----	-----
Boca seca	1%	0%	2%	<1%	-----	-----
Vômito	-----	-----	1%	<1%	-----	-----
Sistema nervoso						
Tontura	2%	1%	-----	-----	2%	0%
Insônia	1%	<1%	3%	<1%	3%	<1%
Sonolência	2%	<1%	3%	<1%	2%	<1%
Nervosismo	-----	-----	2%	<1%	-----	-----
Tremor	-----	-----	1%	0%	-----	-----
Ansiedade	-----	-----	-----	-----	1%	<1%
Pele						
Sudorese	-----	-----	2%	<1%	1%	0%
Sistema Urogenital						
Impotência[5]	-----	-----	-----	-----	3%	0%

[1] Dois estudos em transtorno depressivo maior foram de dose flexível e um foi de dose fixa. Quatro estudos em Transtorno de Ansiedade Generalizada

foram de dose fixa e um foi de dose flexível. Os dois estudos em Fobia Social foram de dose flexível.
[2] Nos estudos controlados por placebo de transtorno depressivo maior nos EUA, os seguintes eventos também foram eventos comuns que resultaram na descontinuação do tratamento e foram considerados relacionados ao medicamento nos pacientes tratados com **cloridrato de venlafaxina** [n = 192], % Placebo [n = 202]: hipertensão (1%, <1%); diarréia (1%, 0%); paresteesia (1%, 0%); tremor (1%, 0%); visão anormal, principalmente visão turva (1%, 0%) e ejaculação anormal, principalmente retardada (1%, 0%).
[3] Em dois estudos controlados por placebo e a curto prazo de Transtorno de Ansiedade Generalizada nos EUA, os seguintes eventos também foram eventos comuns que resultaram na descontinuação do tratamento e foram considerados relacionados ao medicamento nos pacientes tratados com **cloridrato de venlafaxina)** [n = 476], % Placebo [n = 201]): cefaléia (4%, <1%); vasodilatação (1%, 0%); anorexia (2%, <1%); tontura (4%, 1 %); pensamento anormal (1%, 0%) e visão anormal (1%,0%).
[4] Nos estudos controlados por placebo e a longo prazo de Transtorno de Ansiedade Generalizada, o seguinte evento também foi um evento comum que resultou na descontinuação do tratamento e foi considerado relacionado ao medicamento nos pacientes tratados com **cloridrato de venlafaxina** [n = 535], % Placebo [n = 257]): diminuição da libido (1%, 0%).
[5] A incidência baseia-se no número de homens (= 158, placebo = 153).

Eventos Adversos Ocorridos com Incidência de no Mínimo 2% Entre os Pacientes Tratados com ***cloridrato de venlafaxina****.*
As Tabelas 2, 3 e 4 enumeram a incidência, arredondada para a porcentagem mais próxima, de eventos adversos decorrentes do tratamento ocorridos durante a terapia aguda de transtorno depressivo maior (até 12 semanas; intervalo de dose de 75 a 225 mg/dia), Transtorno de Ansiedade Generalizada (até 8 semanas; intervalo de dose de 37.5 a 225 mg/dia) e Fobia Social (até 12 semanas; intervalo de dose de 75 a 225 mg/dia), respectivamente, em no mínimo 2% dos pacientes tratados com **cloridrato de venlafaxina**, em que a incidência em pacientes tratados com **cloridrato de venlafaxina** foi maior que a incidência nos respectivos pacientes tratados com placebo. A Tabela mostra a porcentagem de pacientes em cada grupo que apresentou, pelo menos, um episódio de evento em algum momento durante o tratamento. Os eventos adversos relatados foram classificados utilizando a terminologia padrão com base no Dicionário COSTART.
O médico prescritor deve estar ciente de que esses números não podem ser usados para prever a incidência de efeitos colaterais na prática clínica usual, em que as características do paciente e os outros fatores diferem dos que prevaleceram nos estudos clínicos. Da mesma forma, as freqüências mencionadas não podem ser comparadas aos números obtidos em outras investigações clínicas envolvendo tratamentos, usos e investigadores diferentes. Os números citados, contudo, realmente fornecem ao médico prescritor algum fundamento para estimar a contribuição relativa dos fatores medicamentosos e não-medicamentosos para a taxa de incidência de efeitos colaterais na população estudada.

Eventos Adversos Freqüentemente Observados das Tabelas 2, 3 e 4:
Transtorno Depressivo Maior
Observar em particular os seguintes eventos adversos ocorridos em, no mínimo, 5% dos pacientes tratados com **cloridrato de venlafaxina** e numa taxa no mínimo duas vezes maior que a do grupo placebo em todos os estudos controlados por placebo na indicação de transtorno depressivo maior (Tabela 2): ejaculação anormal, queixas gastrintestinais (náusea, boca seca e anorexia), queixas do SNC (tontura, sonolência e sonhos anormais) e sudorese. Nos dois estudos controlados por placebo nos EUA, os seguintes eventos adicionais ocorreram em, no mínimo, 5% dos pacientes tratados com **cloridrato de venlafaxina** (n = 192) e numa taxa no mínimo duas vezes maior que a do grupo placebo: anormalidades da função sexual (impotência em homens, anorgasmia em mulheres e diminuição da libido), queixas gastrintestinais (constipação e flatulência), queixas do SNC (insônia, nervosismo e tremor), problemas nos sentidos (visão anormal), efeitos cardiovasculares (hipertensão e vasodilatação) e bocejos.

Transtorno de Ansiedade Generalizada
Observar em particular os seguintes e ventos adversos ocorridos em, no mínimo, 5% dos pacientes tratados com **cloridrato de venlafaxina** e numa taxa no mínimo duas vezes maior que a do grupo placebo em todos os estudos controlados por placebo na indicação de Transtorno de Ansiedade Generalizada (Tabela 3): anormalidades da função sexual (ejaculação anormal e impotência), queixas gastrintestinais (náusea, boca seca, anorexia e constipação), problemas dos sentidos (visão anormal) e sudorese.

Fobia Social
Observar em particular os seguintes eventos adversos ocorridos em, no mínimo, 5% dos pacientes tratados com **cloridrato de venlafaxina** e numa taxa no mínimo duas vezes maior que a do grupo placebo nos 2 estudos controlados por placebo na indicação de Fobia Social (Tabela 4): astenia, queixas gastrintestinais (anorexia, boca seca, náusea), queixas do SNC (ansiedade, insônia, diminuição da libido, nervosismo, sonolência, tontura), anormalidades da função sexual (ejaculação anormal, distunção orgásmica, impotência), bocejos, sudorese e visão anormal.

TABELA 2 - Incidência de Eventos Adversos Decorrentes do Tratamento nos Estudos Clínicos Controlados por Placebo e a Curto Prazo de **cloridrato de venlafaxina** em Pacientes com Transtorno Depressivo Maior [1, 2]

% de Eventos Relatados		
Sistema Corporal Termo Preferido	**(cloridrato de venlafaxina)** (n=357)	**Placebo** (n=285)
Corpo como um todo		
Astenia	8%	7%
Sistema cardiovascular		
Vasodilatação[3]	4%	2%
Hipertensão	4%	1%
Sistema digestivo		
Náusea	31%	12%
Constipação	8%	5%
Anorexia	8%	4%
Vômito	4%	2%
Flatulência	4%	3%
Metabólico/nutricional		
Perda de peso	3%	0%
Pele		
Sudorese	14%	3%
Sentidos		
Visão anormal[6]	4%	<1%

% de Eventos Relatados		
Sistema Nervoso		
Tontura	20%	9%
Sonolência	17%	8%
Insônia	17%	11%
Boca seca	12%	6%
Nervosismo	10%	5%
Sonhos anormais[8]	7%	2%
Tremor	5%	2%
Depressão	3%	<1%
Parestesia	3%	1%
Diminuição da libido	3%	<1%
Agitação	3%	1%
Sistema Respiratório		
Faringite	7%	6%
Bocejos	3%	0%
Sistema Urogenital		
Ejaculação anormal (homens)[9,3]	16%	<1%
Impotência[7]	4%	<1%
Anorgasmia (mulheres)[9,8]	3%	<1%

[1] Incidência, arredondada para a % mais próxima, de eventos relatados por, no mínimo, 2% dos pacientes tratados com **VENLAXIN (cloridrato de venlafaxina)**, com exceção dos seguintes eventos que apresentaram uma incidência menor ou igual que a do placebo: dor abdominal, dano acidental, ansiedade, dor nas costas, bronquite, diarréia, dismenorréia, dispepsia, síndrome da gripe, cefaléia, infecção, dor, palpitação, rinite e sinusite.
[2] <1% indica incidência maior que zero, mas menor que 1%.
[3] Principalmente "fogachos".
[4] Principalmente "sonhos vívidos", "pesadelos" e "aumento de sonhos".
[5] Principalmente "visão turva" e "dificuldade de focalização".
[6] Principalmente "ejaculação retardada".
[7] A incidência baseia-se no número de homens.
[8] Principalmente "orgasmo retardado" ou "anorgasmia".
[9] A incidência baseia-se no número de mulheres.

TABELA 3 – Incidência de Eventos Adversos Decorrentes do Tratamento em Estudos Clínicos Controlados por Placebo e a Curto Prazo de **cloridrato de venlafaxina** em Pacientes com Transtorno de Ansiedade Generalizada [1, 2]

% de Eventos Relatados		
Sistema Corporal Termo Preferido	**(cloridrato de venlafaxina)** (n=1381)	**Placebo** (n=555)
Corpo como um todo		
Astenia	12%	8%
Sistema cardiovascular		
Vasodilatação[3]	4%	2%
Sistema digestivo		
Náusea	35%	12%
Constipação	10%	4%
Anorexia	8%	2%
Vômito	5%	3%
Pele		
Sudorese	10%	3%
Sentidos		
Visão anormal[5]	5%	<1%

% de Eventos Relatados		
Sistema Nervoso		
Tontura	16%	11%
Boca seca	16%	6%
Insônia	15%	10%
Sonolência	14%	8%
Nervosismo	6%	4%
Diminuição da libido	4%	2%
Tremor	4%	<1%
Sonhos anormais[4]	3%	2%
Hipertonia	3%	2%
Parestesia	2%	1%
Sistema Respiratório		
Bocejos	3%	<1%
Sistema Urogenital		
Ejaculação anormal (homens)[6,3]	11%	<1%
Impotência[7]	5%	<1%
Disfunção Anorgásmica (mulheres)[6,8]	2%	0%

[1] Os eventos adversos cuja taxa de relato para **cloridrato de venlafaxina** foi menor ou igual à do placebo não foram incluídos. Esses eventos são: dor abdominal, dano acidental, ansiedade, dor nas costas, diarréia, dismenorréia, dispepsia, síndrome da gripe, cefaléia, infecção, mialgia, dor, palpitação, faringite, rinite, tinido e freqüência urinária.
[2] <1 % significa maior que zero, mas menor que 1 %.
[3] Principalmente "fogachos".
[4] Principalmente "sonhos vívidos", "pesadelos" e "aumento de sonhos".
[5] Principalmente "visão turva" e "dificuldade de focalização".
[6] Inclui "ejaculação retardada" e "anorgasmia".
[7] A porcentagem baseia-se no número de homens **cloridrato de venlafaxina** (= 525, placebo = 220).
[8] Inclui "orgasmo retardado", "orgasmo anormal" e "anorgasmia".
[9] A porcentagem baseia-se no número de mulheres **cloridrato de venlafaxina** (= 856, placebo = 335).

TABELA 4 - Incidência de Eventos Adversos Decorrentes do Tratamento nos Estudos Clínicos Controlados por um Placebo e a Curto Prazo de **cloridrato de venlafaxina** em Pacientes com Fobia Social [1, 2]

% de Eventos Relatados		
Sistema Corporal Termo Preferido	**(cloridrato de venlafaxina)** (n=277)	**Placebo** (n=274)
Corpo como um todo		
Cefaléia	34%	33%
Astenia	17%	8%
Síndrome da gripe	6%	5%
Dano acidental	5%	3%
Dor abdominal	4%	3%
Sistema cardiovascular		
Hipertensão	5%	4%
Vasodilatação[3]	3%	1%
Palpitação	3%	1%
Sistema digestivo		
Náusea	29%	9%
Anorexia[4]	20%	1%
Constipação	8%	4%
Diarréia	6%	5%
Vômito	3%	2%
Eructação	2%	0%
Pele		
Sudorese	13%	2%

% de Eventos Relatados		
Sentidos		
Visão anormal[6]	6%	3%
Metabólico/nutricional		
Perda de peso	4%	0%
Sistema Nervoso		
Insônia	23%	7%
Boca seca	17%	4%
Tontura	16%	8%
Sonolência	16%	8%
Nervosismo	11%	3%
Diminuição da libido	9%	<1%
Ansiedade	5%	3%
Agitação	4%	1%
Tremor	4%	<1%
Sonhos anormais[5]	4%	<1%
Parestesia	3%	<1%
Contração muscular	2%	0%
Sistema Respiratório		
Bocejos	5%	<1%
Sinusite	2%	1%
Sistema Urogenital		
Ejaculação anormal (homens)[7,9]	16%	1%
Impotência[8]	10%	1%
Disfunção Anorgásmica (mulheres)[8,9]	8%	0%

[1] Os eventos adversos cuja taxa de relato para **cloridrato de venlafaxina** foi menor ou igual à do placebo não foram incluídos. Esses eventos são: dor nas costas, depressão, dismenorréia, dispepsia, infecção, mialgia, dor, faringite, erupção cutânea, rinite e infecção no trato respiratório superior.
[2] <1 % significa maior que zero, mas menor que 1 %.
[3] Principalmente "fogachos".
[4] Principalmente "diminuição do apetite" e "perda do apetite".
[5] Principalmente "sonhos vívidos", "pesadelos" e "aumento de sonhos"
[6] Principalmente "visão turva".
[7] Inclui "ejaculação retardada" e "anorgasmia".
[8] A porcentagem baseia-se no número de homens **cloridrato de venlafaxina** (= 158, placebo = 153).
[9] Inclui' orgasmo anormal" e "anorgasmia".
[10] A porcentagem baseia-se no número de mulheres **cloridrato de venlafaxina** (= 119, placebo = 121).

Alterações dos Sinais Vitais
O tratamento com **cloridrato de venlafaxina** cápsulas de liberação prolongada por até 12 semanas nos estudos pré-comercialização e controlados por placebo em transtorno depressivo maior foi associado a aumento final médio durante o tratamento da freqüência de pulso de aproximadamente 2 batimentos por minuto em comparação a 1 batimento por minuto com o placebo. O tratamento com **cloridrato de venlafaxina** por até 8 semanas nos estudos pré-comercialização e controlados por placebo em Transtorno de Ansiedade Generalizada foi associado a aumento final médio durante o tratamento da freqüência de pulso de aproximadamente 2 batimentos por minuto em comparação a menos de 1 batimento por minuto com o placebo. O tratamento com **cloridrato de venlafaxina** por até 12 semanas nos estudos pré-comercialização e controlados por placebo em Fobia Social foi associado a aumento final médio durante o tratamento da freqüência de pulso de aproximadamente 4 batimentos por minuto em comparação à ausência total de alteração com o placebo. (Ver o item **"Hipertensão Persistente"** em **"Advertências"** para efeitos sobre a pressão arterial). Em um estudo de dose flexível, com doses de **cloridrato de venlafaxina** comprimidos no intervalo de 200-375 mg/dia e dose média maior que 300 mg/dia, a pulsação média aumentou cerca de 2 batimentos por minuto em comparação à diminuição de cerca de 1 batimento por minuto com o placebo.
Alterações Laboratoriais
O tratamento com **cloridrato de venlafaxina** cápsulas de liberação prolongada por até 12 semanas nos estudos pré-comercialização e controlados por placebo em transtorno depressivo maior foi associado a aumento final médio durante o tratamento da concentração sérica de colesterol de aproximadamente 1,5 mg/dl em comparação à diminuição final média de 7,4 mg/dl com o placebo.
O tratamento com **cloridrato de venlafaxina** por até 8 semanas e até 6 meses nos estudos pré-comercialização e controlados por placebo em Transtorno de Ansiedade Generalizada foi associado a aumentos finais médios durante o tratamento da concentração sérica de colesterol de aproximadamente 1,0 mg/dl e 2,3 mg/dl, respectivamente, enquanto os indivíduos do grupo placebo apresentaram diminuições finais médias de 4,9 mg/dl e de 7,7 mg/dl, respectivamente.
O tratamento com **cloridrato de venlafaxina** por até 12 semanas nos estudos pré-comercialização e controlados por placebo em Fobia Social foi associado a aumentos finais médios durante o tratamento da concentração sérica de colesterol de aproximadamente 11,4 mg/dl em comparação à diminuição final média de 2,2 mg/dl com o placebo.
Os pacientes tratados com **cloridrato de venlafaxina** comprimidos por, no mínimo, 3 meses nos estudos de extensão controlados por placebo e de 12 meses de duração apresentaram um aumento final médio durante o tratamento do colesterol total de 9,1 mg/dl em comparação à diminuição de 7,1 mg/dl entre os pacientes tratados com placebo. Esse aumento foi dependente da duração no período do estudo e tendeu a ser maior com as doses mais elevadas. Foram relatados aumentos clinicamente relevantes do colesterol sérico, definidos como: 1) aumento final durante o tratamento de colesterol sérico ≥ 50 mg/dl em relação à Fase Basal e para um valor ≥ 261 mg/dl ou 2) aumento médio durante o tratamento de colesterol sérico ≥ 50 mg/dl em relação à Fase Basal e para um valor ≥ 261 mg/dl em 5,3% dos pacientes tratados com a venlafaxina e em 0,0% dos que receberam o placebo.

Outros Eventos Adversos Observados Durante a Avaliação Pré-comercialização de cloridrato de venlafaxina
Durante a avaliação pré-comercialização, foram administradas doses múltiplas de **cloridrato de venlafaxina** a 705 pacientes nos estudos Fase 3 em transtorno depressivo maior e **cloridrato de venlafaxina** comprimidos foi administrado a 96 pacientes. Durante a sua avaliação pré-comercialização, doses múltiplas de **cloridrato de venlafaxina** também foram administradas a 1.381 pacientes nos estudos Fase 3 de Transtorno de Ansiedade Generalizada e 277 nos estudos Fase 3 de Fobia Social. Além disso, na avaliação pré-comercialização de **cloridrato de venlafaxina** comprimidos, doses múltiplas foram administradas a 2.897 pacientes de estudos Fase 2-3 de transtorno depressivo maior. As condições e a duração da exposição à venlafaxina nos dois programas de desenvolvimento variaram muito e incluiram (em categorias sobrepostas) estudos abertos e duplo-cegos, não-controlados e controlados, estudos com pacientes internados (apenas **cloridrato de venlafaxina** - comprimidos) e ambulatoriais e estudos com dose fixa e titulação de dose. Os eventos indesejáveis associados à essa exposição foram registrados pelos investigadores clínicos utilizando a terminologia de sua escolha. Conseqüentemente, não é possível fornecer uma estimativa significativa da proporção de indivíduos que apresentaram eventos adversos sem primeiro agrupar os tipos semelhantes de eventos indesejáveis em um número menor de categorias padronizadas de eventos.
Nas listas a seguir, os eventos adversos relatados foram classificados utilizando a terminologia padrão do Dicionário COSTART. As freqüências apresentadas, portanto, representam a parcela dos 5.356 pacientes expostos a doses múltiplas de quaisquer formulações da venlafaxina que apresentaram um evento do tipo mencionado em, no mínimo, uma ocasião enquanto recebiam a venlafaxina. Todos os eventos relatados estão incluídos, exceto os já relacionados nas Tabelas 2, 3 e 4 e os eventos para os quais a relação com o medicamento era remota. Se o termo COSTART para um evento fosse muito geral e não informativo, era substituído por um termo mais informativo. É importante enfatizar que, embora tenham ocorrido durante o tratamento com a venlafaxina, os eventos relatados não foram necessariamente causados por ela.
Os eventos são classificados ainda por sistema corpóreo e relacionados em ordem decrescente de freqüência, utilizando as definições a seguir: eventos adversos **freqüentes** são definidos como os ocorridos em uma ou mais ocasiões em, no mínimo, 1/100 pacientes; eventos adversos **infreqüentes** são os ocorridos em 1/100 a 1/1.000 pacientes; eventos raros são os ocorridos em menos de 1/1.000 pacientes.
Corpo como um todo - **Freqüentes:** dor torácica subesternal, calafrios, febre e dor no pescoço; **Infreqüentes:** edema facial, dano intencional, indisposição, moniliase, rigidez no pescoço, dor pélvica, reação de fotossensibilidade, tentativa de suicídio e síndrome da abstinência; **Raros:** apendicite, bacteremia, carcinoma e celulite.
Sistema cardiovascular - **Freqüentes:** enxaqueca, hipotensão postural e taquicardia; **Infreqüentes:** angina pectoris, arritmia, extra-sístole, hipotensão, disturbio vascular periférico (principalmente pés frios e/ou mãos frias), síncope e tromboflebite; **Raros:** aneurisma da aorta, arterite, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, bigeminismo, bradicardia, bloqueio de ramo, fragilidade capilar, isquemia cerebral, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, parada cardíaca, disturbio cardiovascular (disturbio circulatório e da válvula mitral), hemorragia mucocutânea, infarto do miocárdio e palidez.
Sistema digestivo - **Freqüente:** aumento do apetite; **Infreqüentes:** bruxismo, colite, disfagia, edema da língua, esofagite, gastrite, gastroenterite, úlcera gastrintestinal, gengivite glossite, hemorragia retal, hemorróidas, melena, moniliase oral, estomatite e ulceração na boca; **Raros:** queilite, colecistite, colelitíase, espasmos esofágicos, duodenite, hematêmese, hemorragia gastrintestinal, hemorragia gengival, hepatite, ileite, ictericia, obstrução intestinal, parotite, periodontite, proctite, salivação aumentada, fezes amolecidas e descoloração da língua.
Sistema endocrino - **Raros:** bócio, hipertireoidismo, hipotireoidismo, nódulo tireoideano e tireoidite.
Sistema linfático e sangue - **Freqüente:** equimose; **Infreqüentes:** anemia, leucocitose, leucopenia, linfadenopatia, trombocitemia e trombocitopenia; **Raros:** basofilia, tempo de sangramento aumentado, cianose, eosinofilia, linfocitose, mieloma múltiplo e púrpura.
Metabólico e nutricional - **Freqüentes:** edema e ganho de peso; **Infreqüentes:** fosfatase alcalina aumentada, desidratação, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hiperlipemia, hipocalemia, TGO aumentada, TGP aumentada e sede; **Raros:** intolerância ao álcool, bilirrubinemia, uréia sangüínea aumentada, creatinina aumentada, diabetes mellitus, glicosúria, gota, cicatrização anormal, hemocromatose, hipercalciuria, hipercalemia, hipertofiafemia, hipervuricemia, hipocolesterolemia, hipoglicemia, hipoinatremia, hipofosfatemia, hipoproteinemia e uremia.
Sistema musculoesquelético - **Freqüente:** artralgia; **Infreqüentes:** artrite, artrose, dor óssea, esporões ósseos, bursite, câibras nas pernas, miastenia e tenossinovite; **Raros:** fratura patológica, miopatia, osteoporose, osteosclerose, fascíite plantar, artrite reumatóide e ruptura de tendão.
Sistema nervoso - **Freqüentes:** amnésia, confusão, despersonalização, hipestesia, pensamento anormal, trismo e vertigem; **Infreqüentes:** acatisia, apatia, ataxia, paresteesia perioral, estimulação do SNC, labilidade emocional, euforia, alucinações, hostilidade, hiperestesia, hipercinesia, hipotonia, incoordenação, aumento da libido, reação maníaca, mioclonia, neuralgia, neuropatia, psicose, convulsão, fala anormal e estupor; **Raros:** acinesia, abuso de álcool, afasia, bradicinesia, síndrome bucolingual, acidente vascular cerebral, sensação de embriaguez, perda da consciência, delírios, demência, distonia, paralisia facial, marcha anormal, Síndrome de GuillainBarre, hipercloridria, hipocinesia, dificuldades para controlar impulso, neurite, nistagmo, reação paranóica, paresia, depressão psicótica, reflexos diminuídos, reflexos aumentados, ideação suicida e toricolo.
Sistema respiratório - **Freqüentes:** tosse aumentada e dispnéia; **Infreqüentes:** asma, congestão torácica, epistaxe, hiperventilação, laringismo, laringite, pneumonia e alteração da voz; **Raros:** atelectasia, hemoptise, hipoventilação, hipoxia, edema da laringe, pleurisia, embolia pulmonar e apnéia do sono.
Pele e apêndices - **Freqüente:** prurido; **Infreqüentes:** acne, alopecia, unhas frágeis, dermatite de contato, pele ressecada, eczema, hipertrofia cutânea, erupção cutânea maculopapular, psoríase e urticária; **Raros:** eritema nodoso, dermatite esfoliativa, dermatite liquenóide, descoloração do cabelo, descoloração da pele, furunculose, hirsutismo, leucoderma, erupção cutânea petequial, erupção cutânea pustular, erupção cutânea vesiculobolhosa, seborréia, atrofia cutânea e estrias cutâneas.
Sentidos - **Freqüentes:** anormalidade de acomodação, midríase e alteração do paladar; **Infreqüentes:** catarata, conjuntivite, lesão corneana, diplopia, olhos ressecados, dor nos olhos, hiperacusia, otite média, parosmia, fotofobia, perda do paladar e defeito do campo visual; **Raros:** blefarite, cromatopsia, edema conjuntival, surdez, exoftalmia, glaucoma, hemorragia retineana, hemorragia subconjuntival, ceratite, labirntite, miose, papiledema, reflexo pupilar reduzido, otite externa, escleríte e uveíte.
Sistema urogenital - **Freqüentes:** metrorragia*, disturbio prostático (prostatite e próstata aumentada)*, micção prejudicada e vaginite*; **Infreqüentes:** albuminuria, amenorréia*, cistite, disuria, hematuria, leucorréia*, menorragia*, nocturia, dor na baixiga, dor nas mamas, poliúria, piúria, incontinência urinária, retenção urinária, urgência urinária e hemorragia vaginal*; **Raros:** aborto*, anúria, secreção das mamas, inchaço das mamas, balanite*, aumento das mamas, endometriose*, lactação feminina*, mama fibrocística, cristaluria cálcica, cervicite*, orquite*, cisto de ovário*, ereção prolongada*, ginecomastia (homens)*, hipomenorréia*, cálculo renal, dor nos rins, função renal anormal, mastite, menopausa*, pielonefrite, oligúria, salpingite*, urolitíase, hemorragia uterina*, espasmo uterino* e secura vaginal*.

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

Relatórios Pós-comercialização
Os relatos voluntários de outros eventos adversos temporariamente associados ao uso da venlafaxina recebidos desde o lançamento comercial e que podem não ter relação causal com o uso da venlafaxina são: agranulocitose, anafilaxia, anemia aplásica, catatonia, anomalias congênitas, creatinina fosfoquinase aumentada, tromboflebite venosa profunda, delírio; anormalidades no ECG como prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas incluindo fibrilação atrial, taquicardia supraventricular, extra-sístole ventricular e relatos raros de fibrilação ventricular e taquicardia ventricular, incluindo torsades de pointes; necrose epidérmica/Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, sintomas extrapiramidais (incluindo discinesia tardia), hemorragia (incluindo sangramento ocular e gastrintestinal), eventos hepáticos (incluindo elevação de gama glutamil transpeptidase; anormalidade das provas de função hepática não-especificas; dano hepático, necrose ou insuficiência e fígado gordurioso), movimentos involuntários, DHL aumentado, eventos semelhantes à síndrome neuroléptica maligna (incluindo um caso de uma criança de 10 anos que poderia estar tomando metilfenidato, foi tratada e recuperou-se), suores noturnos, pancreatite, pânico, prolactina aumentada, insuficiência renal, síndrome da serotonina, sensações elétricas semelhantes a choque (em alguns casos, posteriores à descontinuação da venlafaxina ou à diminuição gradativa da dose) e síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (normalmente em idosos). Houve relatos de níveis elevados de clozapina temporariamente associados a eventos adversos, incluindo convulsões, após a adição da venlafaxina. Houve relatos de aumento do tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ou INR (International Normalized Ratio) quando a venlafaxina foi administrada a pacientes que estavam recebendo tratamento com varfarina.

POSOLOGIA
A dose inicial recomendada para venlafaxina em cápsulas de liberação controlada é de 75 mg, administrada uma vez por dia (1 x/dia) para o tratamento da depressão, TAG e ansiedade social.
Os pacientes que não respondem à dose inicial de 75 mg/dia, em qualquer das três indicações, podem beneficiar-se com o aumento da dose até, no máximo, 225 mg/dia.
Embora a dose máxima recomendada seja de até 225 mg/dia para venlafaxina de liberação imediata (cloridrato de venlafaxina - comprimidos), os pacientes de um estudo que sofriam de depressão mais grave responderam a uma dose média de 350 mg/dia (intervalo de 150 a 375 mg/dia).
A dose de venlafaxina de liberação controlada pode ser aumentada em intervalos aproximados de 2 semanas ou mais, mas esses intervalos não devem ser menores que 4 dias e a experiência com doses superiores a 225 mg/dia é limitada. Nos estudos de eficácia, elevações de dose eram permitidas a intervalos de 2 semanas ou mais, e as doses médias ficaram no intervalo entre 140 e 180 mg/dia.
Os pacientes tratados com venlafaxina comprimidos de liberação imediata podem passar a receber cápsulas de liberação controlada na dose diária equivalente mais próxima. Por exemplo, a dose de 37,5 mg 2x/dia de venlafaxina comprimidos de liberação imediata pode ser trocada pela de 75 mg 1x/dia de venlafaxina cápsulas de liberação controlada. Pode ser necessário ajustar a dose em casos individuais.
Recomenda-se a redução gradativa da dose ao descontinuar o tratamento com a venlafaxina. Essa redução deve se estender por, no mínimo, 2 semanas se a venlafaxina tiver sido usada por mais de 6 semanas (ver **Reações Adversas**). Em estudos clínicos com venlafaxina cápsulas de liberação controlada, o medicamento foi descontinuado gradativamente, reduzindo-se a dose diária até 75 mg a cada semana. O período necessário para a descontinuação gradativa pode depender da dose, da duração do tratamento e de cada paciente individualmente.
Recomenda-se a administração de venlafaxina cápsulas de liberação controlada junto com alimentos, aproximadamente no mesmo horário todos os dias. As cápsulas devem ser tomadas inteiras com algum líquido e não devem ser divididas, trituradas, mastigadas ou colocadas em água.

• Uso em Pacientes com Insuficiência Renal
A dose diária total da venlafaxina deve ser reduzida em 25% a 50% nos pacientes com insuficiência renal com taxa de filtração glomerular (TFG) de 10 a 70 ml/min.
A dose diária total da venlafaxina deve ser reduzida em até 50% nos pacientes em hemodiálise. A administração deve ser suspensa até o final da sessão de diálise.

• Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática
A dose diária total da venlafaxina deve ser reduzida em até 50% em pacientes com insuficiência hepática moderada. Em alguns pacientes, reduções maiores que 50% podem ser adequadas.

• Uso em Crianças
Não há experiência suficiente com o uso de venlafaxina em pacientes com menos de 18 anos (ver **Uso Pediátrico e Reações Adversas**).

• Uso em Idosos
Não há recomendação específica para ajuste da dose da venlafaxina de acordo com a idade do paciente.

SUPERDOSAGEM
Na experiência pós-comercialização, a superdosagem com venlafaxina ocorreu predominantemente em associação a álcool e/ou outros medicamentos. Há relatos de alterações no eletrocardiograma (por exemplo, prolongamento do intervalo QT, bloqueio de ramo, prolongamento do complexo QRS), taquicardia sinusal e ventricular, bradicardia, hipotensão, vertigem, disturbios de consciência (variando de sonolência a coma), convulsões e morte.

• Tratamento Recomendado
Recomendam-se medidas gerais de suporte e tratamento sintomático, além de monitorização do ritmo cardíaco e dos sinais vitais. Não se recomenda a indução de vômitos quando houver risco de aspiração. Pode haver indicação para lavagem gástrica caso essa lavagem seja realizada logo após a ingestão ou em pacientes sintomáticos. A administração de carvão ativado também pode limitar a absorção do fármaco. É provável que diurese forçada, diálise, hemoperfusão e transfusão de exsangüínação não apresentem benefícios. Não são conhecidos antídotos específicos da venlafaxina.

PACIENTES IDOSOS
Não se recomenda nenhum ajuste da posologia para pacientes idosos unicamente com base na idade. Entretanto, como com qualquer outro medicamento para o tratamento da depressão ou transtorno de ansiedade generalizada, deve-se tomar cuidado no tratamento de idosos. Ao individualizar a posologia, precauções adicionais devem ser tomadas para aumentar a dose.

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

MS - 1.0043.0940
Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró - CRF-SP 19.258

Eurofarma

EUROFARMA LABORATÓRIOS LTDA
Av. Ver. José Diniz, 3.465
São Paulo - SP
CNPJ 61.190.096/0001-92
Indústia Brasileira

CENTRAL DE ATENDIMENTO
Eurofarma
0800-704-3876
euroatende@eurofarma.com.br
www.eurofarma.com.br

209781-00 (D) (12/06)