

cloridrato de venlafaxina



FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Cápsula. Contém 14, 20, 28 ou 30 cápsulas.

USO ADULTO

USO ORAL

Composição:
Cada cápsula contém:
cloridrato de venlafaxina**.....169,72 mg
excipiente q.s.p.....1 cap.
** sacarosa, hiproscelulose, hiproscelulose, hidróxido de amônio, dibutil sebacato, ácido oleico, dióxido de silício, água purificada, álcool isopropílico.
*equivalente a 150,00 mg de venlafaxina.

INDICAÇÃO AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: 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: manter a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Proteger da luz e manter em lugar seco.
Prazo de validade: o número do lote e o prazo de validade encontram-se impressos na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

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

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

Atenção diabéticos, este medicamento contém açúcar, portanto deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Interrupção do tratamento: não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Recomenda-se que cloridrato de venlafaxina não seja interrompido bruscamente. A dose deve ser reduzida progressivamente de acordo com as instruções do seu médico. As cápsulas de cloridrato de venlafaxina contém 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.

Reações adversas: informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis durante o tratamento com cloridrato de venlafaxina, tais como: sonolência, insônia, tontura, nervosismo, tremor, boca seca, náusea, vômitos, perda de apetite, prisão de ventre, hipertensão, ondas de calor, perda de peso, sonhos alterados, raquelada, boca seca, distúrbios visuais, distúrbios sexuais, tensão muscular, elevação do colesterol no sangue, dificuldade de urinar, bem como aumento da frequência urinária.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Ingestão concomitante de outras substâncias: recomenda-se que cloridrato de venlafaxina seja ingerido junto 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.

Contraindicações e Precauções: informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento com cloridrato de venlafaxina não deve ser utilizado simultaneamente com inibidores da monoaminooxidase (IMAO). É necessário um intervalo não inferior a 14 dias entre a interrupção de qualquer IMAO para o início do tratamento com cloridrato de venlafaxina. É necessário um período mínimo de 14 dias antes de iniciar o tratamento com um IMAO após a interrupção do uso de cloridrato de venlafaxina. O cloridrato de venlafaxina é contraindicado em pacientes alérgicos a qualquer componente da formulação e a pacientes recebendo inibidores da monoaminooxidase (IMAO) como acontece com outras drogas psicofarmacológicas, os pacientes tomando cloridrato de venlafaxina devem ser advertidos para não operar maquinaria perigosa ou dirigir veículos motorizados, até constatar que não apresentam sonolência, tontura ou incapacidade 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; por este motivo, deve-se fazer monitoramento da pressão arterial e acompanhamento médico. Até que novos estudos sejam realizados, o uso de cloridrato de venlafaxina está indicado exclusivamente para adultos.

Riscos de automedicação: NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

CARACTERÍSTICAS

Descrição
Este medicamento 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 de Ansiedade Generalizada (TAG). Seu nome químico é cloridrato de (R)-1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexano ou cloridrato de (+)-1-[1-(dimetilamino)metil]p-metoxifenil]ciclohexanol.

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

O 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 na esferóide e não é pH-dependente. As cápsulas contêm cloridrato de venlafaxina em quantidade equivalente a 150 mg de venlafaxina.

Mecanismo de Ação e Farmacocinética

A venlafaxina é a O-desmetilvenlafaxina, um inibidor potente da recaptação neuronal de serotonina e norepinefrina e inibidores fracos da recaptação da dopamina. Acredita-se que a atividade antidepressiva da venlafaxina resulte da combinação de sua atividade neurotransmissora no Sistema Nervoso Central (SNC). A venlafaxina e a O-desmetilvenlafaxina não têm afinidade significante *in vitro* por receptores muscarínicos, histaminérgicos ou α -1-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 163ng/ml, respectivamente, e são alcançadas em 2,1 a 2,4 horas (T_{max}). Após a administração de venlafaxina cápsulas de liberação prolongada, 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 a 3 horas, respectivamente.

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 administração a cada 8 horas. As respectivas taxas de ligação às proteínas plasmáticas humanas da venlafaxina e da O-desmetilvenlafaxina são de aproximadamente 77% a 30%. Como essa ligação não depende das respectivas concentrações do fármaco até 2.215 -500ng/ml, tanto a venlafaxina como a O-desmetilvenlafaxina apresentam baixo potencial de interações medicamentosas significativas que envolvem deslocamento do fármaco das proteínas séricas. O volume de distribuição da venlafaxina no estado de equilíbrio é de 4,1 ± 1,9kg 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 CYP2D. Embora a atividade relativa da CYP2D6 possa ser diferente entre os pacientes, não há necessidade de modificação do esquema posológico da venlafaxina. A exposição ao fármaco (AUC) e a variação nos níveis plasmáticos da venlafaxina e da O-desmetilvenlafaxina foram equivalentes após a administração de doses diárias fixas em esquemas 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%).

Efeitos dos Alimentos

Os alimentos não exercem efeito significativo 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 disposição 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 aumenta aproximadamente 1,5 vezes em pacientes com insuficiência renal moderada e aproximadamente 2,5 a 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 a 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.
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 225mg/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.

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à venlafaxina ou a qualquer componente da fórmula.

Uso concomitante da venlafaxina e de qualquer inibidor da monoaminooxidase (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 E ADVERTÊNCIAS

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 frequência cardíaca, particularmente nas doses mais altas. Deve-se ter cautela em pacientes com doenças subjacentes que podem ser comprometidas pelo aumento da frequência 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 midriase 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 maior 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 sangramento 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 monitorização pesa 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 esteróides que liberam o medicamento lentamente no trato digestivo. A porção insolúvel desses esteróides 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 do 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 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: não há evidências de abuso ou 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.

A dose única de etanol (0,5g/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 psicomotres e psicométricos induzidos pelo etanol nesses mesmos indivíduos quando não estavam recebendo a venlafaxina.

A administração concomitante de cimetidina e venlafaxina em um estudo no estado de equilíbrio para 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 pre-existente 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 oral da venlafaxina foi reduzida em cerca de 43% e a exposição (AUC) e a concentração máxima (C_{max}) da venlafaxina também não apresentou nenhum efeito sobre a farmacocinética do diazepam ou de seu metabólito ativo (desmetildiazepam), nem alterou os efeitos psicomotres 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 em um estudo no estado de equilíbrio com 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 cloridrato de venlafaxina não apresenta efeito sobre a ligação a proteínas 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

Cimetidina: Nos estudos *in vitro*, a cimetidina é responsável pelo polimorfismo genético observado no metabolismo de vários fármacos, incluindo o cloridrato de venlafaxina. É necessário um período mínimo de 14 dias antes de iniciar o tratamento com cimetidina. 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 inibem(m) a CYP2D6 além da cimetidina, portanto, recomenda-se cautela caso a terapia do paciente inclua a venlafaxina e qualquer(s) agente(s) que provoque(m) a inibição simultânea desses dois sistemas enzimáticos.

Medicamentos Metabolizados pelas Isoenzimas do Citocromo P450

Haloperidol: 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 dextrometorfano.

Ulipristalil: A segurança não foi avaliada em farmacocinética da ulipristalil e da 2-OH-ulipristalil. No entanto, a AUC, a C_{max} e a t_{1/2} da despramina aumentaram cerca de 35% na presença da venlafaxina. A AUC da 2-OH-despramina 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 segurança não foi avaliada em farmacocinética da venlafaxina e da ODV. Ainda não se sabe se o efeito na eficácia clínica dos níveis elevados da 2-OH-despramina.

Risperidona: – em um estudo com 9 voluntários saudáveis, a venlafaxina administrada nas condições de estado de equilíbrio à metabolização mediada pela CYP2D6 da risperidona (administrada em dose única oral de 1 mg) não teve nenhum efeito aparente sobre a farmacocinética da risperidona. Entretanto, a administração concomitante do perfil farmacocinético da porção ativa total (risperidona mais 9-hidroxisperidona), resultando em um aumento aproximado de 32% da AUC da risperidona.

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 apizaxolam, 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 se há interação entre o uso de indinavir e venlafaxina. Recomenda-se cautela caso a terapia do paciente inclua a venlafaxina e qualquer(s) agente(s) que provoque(m) a inibição simultânea desses dois sistemas enzimáticos.

Medicamentos Ativos no SNC

Amfetaminas: Foram relatadas reações adversas, algumas sérias, em pacientes que interromperam recentemente o tratamento com um inibidor da monoaminooxidase (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 incluíam: tremor, mioclonia, diáfora, hipertensão, vômito, 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 combinação 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. Algumas dessas reações incluíam agitação extrema, evolução 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 venlafaxina e IMAOs. Essas reações foram mais frequentes 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.

Risperidona: como a venlafaxina é um inibidor da recaptação tanto da serotonina quanto da dopamina, recomenda-se que cloridrato de venlafaxina cápsulas de liberação prolongada não seja usado em associação com um IMAO, ou que seja usado com cuidado em associação com IMAOs. Essas reações foram mais frequentes em pacientes com meias-vidas 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. Não há evidências de interações medicamentosas clinicamente significativas. Conseqüentemente, recomenda-se cautela caso seja necessária a administração concomitante da venlafaxina e desses medicamentos.

Terapia Eletroconvulsiva

Relatos esporádicos de hipertermia em pacientes que estabelecem o benefício da terapia eletroconvulsiva combinada ao tratamento com liberação prolongada de cloridrato de venlafaxina.

Relatos Esporádicos de Inibição Medicamentosa

Ver "Reações Adversas", "Relatos Pós-comercialização".

REAÇÕES ADVERSAS/ COLATERAIS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

As informações incluídas no subítam "Achados Adversos Observados em Estudos Controlados por Placebo e de Curto Prazo com cloridrato de venlafaxina" são baseadas 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 8 a 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 foram coletadas em ensaios pré-comercialização de interação medicamentosa.

Ver "Reações Adversas", "Relatos Pós-comercialização".

REAÇÕES ADVERSAS/ COLATERAIS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

As informações incluídas no subítam "Achados Adversos Observados em Estudos Controlados por Placebo e de Curto Prazo com cloridrato de venlafaxina" são baseadas 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 8 a 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 foram coletadas em ensaios pré-comercialização de interação medicamentosa.

Ver "Reações Adversas", "Relatos Pós-comercialização".

ACHADOS ADVERSOS OBSERVADOS NOS ESTUDOS CONTROLADOS POR PLACEBO E DE CURTO PRAZO COM CLORIDRATO DE VENLAFAXINA

Eventos Adversos Associados à Descontinuação do Tratamento
Foram relatados eventos adversos associados à descontinuação da liberação prolongada de 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 286 pacientes tratados com placebo nesses estudos. Aproximadamente 18% (138) dos pacientes que receberam cloridrato de venlafaxina capsa em dois estudos clínicos controlados por placebo em Transtorno de Ansiedade Generalizada descontinuaram o tratamento devido a uma experiência adversa em comparação a 12% dos 155 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 a um no mínimo 1% dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina) foram: náusea, boca seca e vômito (ver TABELA 1 – Eventos Adversos Comuns que Resultaram na Descontinuação do Tratamento nos Estudos Controlados por Placebo).

	Porcentagem de Pacientes que Descontinuaram Devido a Evento Adverso			
	Indicação de Transtorno Depressivo Maior (8)	Indicação de Transtorno de Ansiedade Generalizada (8-4)	Indicação de Fobia Social (8-4)	
	cloridrato de venlafaxina (n=367)	Placebo (n=286)	cloridrato de venlafaxina (n=1381)	Placebo (n=274)
Corpo como um Todo				
Ansiedade	-	-	3%	<1%
Catálise	-	-	-	2%
Sistema digestivo				
Náusea	4%	<1%	8%	4%
Anorexia	1%	<1%	-	-
Boca seca	1%	0%	2%	<1%
Tontura	-	-	1%	<1%
Sistema Nervoso				
Tontura	2%	1%	-	2%
Insônia	1%	<1%	3%	<1%
Sonolência	2%	<1%	3%	<1%
Nervosismo	-	-	<1%	-
Tremor	-	-	1%	0%
Ansiedade	-	-	-	1%
Pele				
Sudorese	-	-	2%	<1%
Sistema Urogenital				
Impotência (8)	-	-	-	3%

(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 (% cloridrato de venlafaxina (% Placebo (n=202): hipertensão (1%, <1%); diarreia (1%, 0%); parestesia (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 é 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 (% cloridrato de venlafaxina (% Placebo (n=476): % Placebo (n=201): cefaléia (4%, <1%); vasodilatação (1%, 0%); anorexia (2%, <1%); tontura (4%, 1%); pensamento anormal (1%, 0%); 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 (% cloridrato de venlafaxina (n=53): % Placebo (n

