

cloridrato de venlafaxina

Medicamento Genérico
Lei nº 9787, de 1999.

37,5 mg, 50 mg e 75 mg
Comprimidos

USO ADULTO USO ORAL

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES:

Comprimidos de 37,5 mg. Embalagem contendo 28 comprimidos.
Comprimidos de 50 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos de 75 mg. Embalagem contendo 28 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 37,5 mg contém:
cloridrato de venlafaxina (equivalente a 37,5 mg de venlafaxina) 42,429 mg
Excipientes q.s.p..... 1 comprimido
(óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, celulose microcristalina, lactose monohidratada, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio)

Cada comprimido de 50 mg contém:
cloridrato de venlafaxina (equivalente a 50,0 mg de venlafaxina) 56,571 mg
Excipientes q.s.p 1 comprimido
(óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, celulose microcristalina, lactose monohidratada, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio)

Cada comprimido de 75 mg contém:
cloridrato de venlafaxina (equivalente a 75,00 mg de venlafaxina) 84,857 mg
Excipientes q.s.p 1 comprimido
(óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, celulose microcristalina, lactose monohidratada, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: O cloridrato de venlafaxina é um medicamento de uso oral indicado para o tratamento de depressão.

O cloridrato de venlafaxina mostrou-se eficaz em tratamentos de médio prazo (até 3 meses) e de longo prazo (até 1 ano ou mais). Os efeitos benéficos de drogas indicadas no tratamento da depressão geralmente fazem-se sentir após as primeiras semanas de medicação.

Cuidados de armazenamento: Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

Gravidez e lactação: Não se recomenda o uso de antidepressivos, incluindo o cloridrato de venlafaxina, em mulheres grávidas ou em fase de amamentação.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Cuidados de administração: Recomenda-se que o medicamento seja administrado com alimentos para diminuir a ocorrência de sintomas de intolerância digestiva. Deve ser utilizado de acordo com estrita orientação de seu médico. Não deve ser utilizado em dose ou prazo diferente daquele indicado pelo seu médico.

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 o medicamento não seja interrompido bruscamente. A dose deve ser reduzida progressivamente de acordo com as instruções do seu médico.

Reações adversas: Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: sonolência, insônia, tonturas, nervosismo, tremores, boca seca, náuseas, vômitos, perda de apetite, prisão de ventre, dor de cabeça, fraqueza, bocejos, erupções na pele, sudorese, distúrbios visuais, distúrbios sexuais, bem como quaisquer outros sintomas.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informar ao médico sobre todos os medicamentos utilizados concomitantemente com o cloridrato de venlafaxina.

O cloridrato de venlafaxina não deve ser utilizado simultaneamente com inibidores da monoaminooxidase (IMAO). Pare de tomar o IMAO pelo menos 14 dias antes de iniciar o tratamento com o cloridrato de venlafaxina. Pare de tomar o cloridrato de venlafaxina pelo menos 7 dias antes de iniciar tratamento com um IMAO.

Contra-indicações e precauções: O cloridrato de venlafaxina é contra-indicado em pacientes alérgicos a venlafaxina. Como acontece com outras drogas psicoativas, os pacientes tomando o cloridrato de venlafaxina devem ser advertidos para não operar maquinaria perigosa ou dirigir veículos motorizados, até constatar que não apresentam sonolência, tontura ou incoerência motora.

O cloridrato de venlafaxina deve ser usado com cuidado em pacientes portadores de insuficiência renal ou hepática.

Foi observada elevação da pressão arterial em alguns pacientes usando altas doses de medicamento. Nestes casos, os pacientes devem ser submetidos a monitoramento regular da pressão arterial e manter acompanhamento médico.

Deve-se considerar a possibilidade de suicídio em todos os pacientes com depressão.

Até que novos estudos sejam realizados, o uso do medicamento está indicado exclusivamente para adultos.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

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

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

Propriedades Farmacodinâmicas

Acredita-se que o mecanismo da ação antidepressiva da venlafaxina em seres humanos esteja relacionado com a potencialização de sua atividade neurotransmissora no Sistema Nervoso Central (SNC). Estudos pré-clínicos têm demonstrado que a venlafaxina e seu metabólito ativo, O-desmetilvenlafaxina (ODV), são potentes inibidores da recaptação neuronal de serotonina e norepinefrina e inibidores fracos da recaptação de dopamina. A venlafaxina e a ODV não têm afinidade significativa *in vitro* por receptores muscarínicos, histaminérgicos ou α1-adrenérgicos. A atividade farmacológica nesses receptores pode estar relacionada com vários efeitos anticolinérgicos, sedativos e cardiovasculares observados em outros medicamentos psicotrôpicos. A venlafaxina e a ODV não possuem atividade inibitória da monoaminooxidase (MAO).

Propriedades Farmacocinéticas

A venlafaxina é bem absorvida e amplamente metabolizada no fígado. A O-desmetilvenlafaxina (ODV) é o único metabólito ativo importante. Com base nos estudos de equilíbrio de massa, no mínimo, 92% de uma dose única da venlafaxina é absorvida. Aproximadamente 87% da dose da venlafaxina é recuperada na urina em até 48 horas como venlafaxina inalterada (5%), ODV não-conjugada (29%), ODV conjugada (26%) ou outros metabólitos inativos secundários (27%). A principal via de excreção é a eliminação renal da venlafaxina e seus metabólitos. A biodisponibilidade relativa da venlafaxina em comprimido foi 100% em comparação à solução oral. A presença de alimentos não exerce efeito significativo sobre a absorção da venlafaxina ou a formação da ODV. A taxa de ligação da venlafaxina às proteínas plasmáticas em humanos é de 27% ± 2% nas concentrações de 2,5 a 2.215 ng/ml. A taxa de ligação da ODV às proteínas plasmáticas em humanos é de 30% ± 12% nas concentrações de 100 a 500 ng/ml. Não é esperado que ocorram interações medicamentosas induzidas pela ligação a proteínas com a venlafaxina.

Foram atingidas concentrações plasmáticas de estado de equilíbrio da venlafaxina e da ODV em até 3 dias de tratamento com dose múltipla. A cinética da venlafaxina e da ODV foi linear no intervalo de dose de 75 a 450 mg por dia (administrada em esquema a cada 8 horas). A depuração plasmática, a meia-vida de eliminação e o volume de distribuição da venlafaxina e da ODV no estado de equilíbrio não foram alterados após dose múltipla. A média ± DP da depuração plasmática no estado de equilíbrio da venlafaxina e da ODV é de 1,3 ± 0,6 e 0,4 ± 0,2 l/h/kg, respectivamente; a meia-vida de eliminação é de 5 ± 2 e 11 ± 2 horas, respectivamente; e volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 7,5 ± 3,7 l/kg e 5,7 ± 1,8 l/kg, respectivamente. Após a administração de doses diárias iguais de venlafaxina, a exposição ao fármaco (AUC) e a variação dos níveis plasmáticos da venlafaxina e da ODV foram equivalentes em esquema de duas ou três tomadas diárias.

Idade e Sexo

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

Doença Hepática

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

Doença Renal

Em um estudo com pacientes com prejuízo da função renal, a meia-vida de eliminação da venlafaxina após administração oral foi prolongada em cerca de 50% e a depuração foi reduzida em cerca de 24% em pacientes com disfunção renal (TFG=10-70 ml/min), em comparação com indivíduos normais. Em pacientes submetidos à diálise, a meia-vida de eliminação da venlafaxina foi prolongada em cerca de 130% e a depuração ficou reduzida em cerca de 57% em comparação com indivíduos normais. Da mesma forma, a meia-vida de eliminação da

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

INDICAÇÕES

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

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

CONTRA-INDICAÇÕES

O medicamento é contra-indicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade ao cloridrato de venlafaxina ou a qualquer componente da formulação. É contra-indicado o uso concomitante por pacientes que estão sendo tratados com inibidores da monoaminooxidase (IMAOs) (ver "Advertências").

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

PRECAUÇÕES:

Ansiedade e Insônia

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

Sintoma	Venlafaxina n = 1033	Placebo n = 609
Ansiedade	6%	3%
Nervosismo	13%	6%
Insônia	18%	10%

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

Alterações de Apetite e Peso

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

Ativação da Mania/Hipomania

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

Miíriase

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

Convulsões

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

Risco de piora clínica e suicídio

Pacientes com depressão, adultos e crianças, podem apresentar piora da depressão e/ou ideação e comportamento suicida, no uso ou não de antidepressivos. Os antidepressivos aumentaram o risco de pensamentos e comportamentos suicidas em estudos de curto-prazo em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior (DSM-IV) e outros transtornos psiquiátricos. Ao se considerar o uso de um antidepressivo nesta população, deve-se pesar este risco com a necessidade clínica. A análise de 24 ensaios clínicos de 9 antidepressivos (ISRS e outros) envolvendo 4400 pacientes revelou um aumento de tal risco em 4% dos pacientes recebendo antidepressivos contra 2% para os pacientes recebendo placebo. *Nenhum suicídio ocorreu em nenhum destes ensaios.* É desconhecido se este risco persiste no uso do medicamento a longo prazo, ou se o mesmo se aplica também para adultos. Pacientes em uso de antidepressivos devem ser atentamente monitorados quanto à piora da depressão, ideação e comportamento suicida, em especial no início do tratamento, e em aumentos ou diminuições de dose. Deve-se considerar a alteração do regime terapêutico, incluindo a interrupção da medicação, em pacientes cuja depressão piora persistentemente, ou cuja emergência de ideação ou comportamento suicida é grave, de início abrupto, ou não era parte do quadro inicial.

As mesmas precauções devem ser observadas ao se tratar com antidepressivos pacientes com outras patologias, psiquiátricas ou não.

Outros sintomas que devem ser objeto das mesmas precauções incluem ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade e agressividade, impulsividade, acatisia, hipomania e mania, que foram relatados em adultos e crianças, tratados com antidepressivos em patologias psiquiátricas ou não. Familiares e cuidadores de pacientes tratados com antidepressivos devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar o aparecimento dos sintomas acima, e relatá-los imediatamente ao profissional de saúde.

A medicação deve ser prescrita na menor quantidade possível, compatível com o bom seguimento clínico, para a redução do risco de sobredosagem.

No caso de interrupção do tratamento, esta deve ser gradual, o mais rapidamente exequível, atentando-se para a possibilidade de aparecimento de sintomas associados à descontinuação do tratamento.

Um episódio depressivo pode ser uma apresentação inicial do transtorno bipolar. De forma geral, acredita-se (embora não tenha sido estabelecido em ensaios clínicos) que o tratamento com antidepressivo em monoterapia neste contexto possa aumentar a probabilidade de um episódio maniaco ou misto. Não se sabe se os sintomas acima representam tal conversão, entretanto, os pacientes devem ser previamente avaliados para o risco de transtorno bipolar, o que inclui história psiquiátrica detalhada, história familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão.

Uso em Pacientes com Doença Concomitante

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

O cloridrato de venlafaxina não foi avaliado ou suficientemente usado em pacientes com uma história recente de infarto do miocárdio ou doença cardíaca instável. Pacientes com esses diagnósticos foram sistematicamente excluídos de muitos estudos clínicos durante os testes pré-comercialização do produto. A avaliação dos eletrocardiogramas de 769 pacientes que receberam o cloridrato de venlafaxina em estudos duplo-cegos, placebo-controlados, de 4 a 6 semanas mostrou que não há diferença de incidência de anormalidades de condução decorrentes do tratamento em relação aos pacientes tratados com placebo. A frequência cardíaca média dos pacientes tratados com o cloridrato de venlafaxina aumentou em cerca de 4 batimentos por minuto em relação aos dados iniciais. Em pacientes com disfunção renal (TFG=10-70 ml/min) ou cirrose hepática, a depuração da venlafaxina e de seus metabólitos ativos diminuiu, prolongando assim a meia-vida de eliminação dessas substâncias. Uma dose mais baixa pode ser necessária (ver "Posologia"). O cloridrato de venlafaxina, como todos os antidepressivos, deve ser usado com cautela nesses pacientes.

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

Interferência com o Desempenho Cognitivo e Psicomotor

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

Gravidez

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

Amamentação

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

Medicamentos Concomitantes

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

Álcool

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

Reações Alérgicas

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

ADVERTÊNCIAS:

Potencial de Interação com Inibidores da Monoaminooxidase

Foram relatadas reações adversas, algumas sérias, em pacientes que interromperam recentemente o tratamento com um inibidor da monoaminooxidase (IMAO) e iniciaram o tratamento com venlafaxina, ou que recentemente interromperam o tratamento com venlafaxina antes do início do tratamento com um IMAO. Essas reações incluíam: tremores, espasmos musculares clônicos, diaforese, náuseas, vômitos, rubor, tontura, hipertermia com quadro semelhante à síndrome neuroleptica maligna, convulsões e morte. No caso de pacientes tratados com antidepressivos com propriedades farmacológicas semelhantes às da venlafaxina em associação com IMAO, existem tam-

bém relatos de reações sérias, às vezes fatais. Para um inibidor seletivo da recaptação da serotonina, essas reações foram hipertermia, rigidez, espasmos musculares clônicos, instabilidade autônoma com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais e alterações do estado mental que incluem agitação extrema, evoluindo para delírio e coma. Alguns casos apresentaram quadros semelhantes à síndrome neuroleptica maligna. Foram relatados casos de hipertermia grave e convulsões, algumas vezes fatais, relacionadas 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. Portanto, recomenda-se que o cloridrato de venlafaxina não seja usado em associação com um IMAO, ou que seja observado um intervalo de, pelo menos, 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO. Com base na meia-vida de cloridrato de venlafaxina, recomenda-se intervalo de, pelo menos, 7 dias após a interrupção do uso do medicamento antes de iniciar o tratamento com um IMAO.

Hipertensão Sustentada

O tratamento com a venlafaxina está associado a aumentos constantes da pressão arterial. (1) Em um estudo realizado na fase pré-comercialização comparativo de 3 doses fixas da venlafaxina (75, 225 e 375 mg/dia) e placebo, observou-se aumento médio da pressão arterial diastólica na posição supina (SDBP) de 7,2 mmHg no grupo 375 mg/dia na Semana 6 em comparação a basicamente nenhuma alteração nos grupos 75 e 225 mg/dia e diminuição média da SDBP de 2,2 mmHg no grupo placebo.

(2) Uma análise dos pacientes que atendiam aos critérios de hipertensão sustentada (definida como SDBP concomitantes ao tratamento ≥ 90 mmHg e 10 mmHg acima dos dados iniciais por 3 visitas consecutivas) revelou um aumento dose-dependente da incidência de hipertensão sustentada para a venlafaxina:

Grupo de Tratamento	Incidência de Aumento Sustentado da SDBP
Venlafaxina < 100 mg/dia	3%
101-200 mg/dia	5%
201-300 mg/dia	7%
> 300 mg/dia	13%
Placebo	2%

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

Carcinogênese, Mutagênese, Prejuízo da Fertilidade Carcinogênese

A venlafaxina foi administrada por sonda oral a camundongos durante 18 meses, em doses de até 120 mg/kg/dia, o que representa 16 vezes, em mg/kg, e 1,7 vezes, em mg/m², a dose máxima recomendada para humanos. Venlafaxina também foi administrada em ratos por sonda oral, durante 24 meses, em doses de até 120 mg/kg/dia. Nos ratos que receberam a dose de 120 mg/kg, os níveis plasmáticos de venlafaxina foram 1 vez (machos) e 6 vezes (fêmeas) os de pacientes que receberam a dose máxima recomendada em humanos.

Os níveis plasmáticos do metabólito O-desmetil foram menores em ratos do que em pacientes que receberam a dose máxima recomendada. Não houve aumento de tumores com o tratamento com venlafaxina em camundongos ou em ratos.

Mutagenicidade

A venlafaxina e seu principal metabólito no homem, a O-desmetilvenlafaxina (ODV), não apresentaram efeitos mutagênicos nos testes de mutação reversa de Ames em bactérias *Salmonella* ou no teste de mutação de gene avançado em células de mamíferos HGPRT e de ovário de hamster chinês. A venlafaxina tampouco apresentou efeitos mutagênicos nos teste *in vitro* de transformação em células de camundongos BALB/C-3T3, nos testes de troca de cromátide irmã em cultura de células de ovário de hamster chinês ou no teste *in vivo* de aberração cromossômica em medula óssea de ratos. A ODV não apresentou efeitos mutagênicos no teste de aberração cromossômica de célula de ovário de hamster chinês *in vitro*. Houve resposta clastogênica no teste *in vivo* de aberração cromossômica na medula óssea de ratos machos tratados com doses 200 vezes, em mg/kg, ou 50 vezes, em mg/m², a dose diária máxima em humanos. A dose sem efeito foi 67 vezes (mg/kg) ou 17 vezes (mg/m²) a dose humana.

Prejuízo da Fertilidade

Os estudos de reprodução e fertilidade em ratos não mostraram efeitos sobre a fertilidade masculina ou feminina com doses orais de até 8 vezes a dose máxima diária recomendada em humanos em mg/kg ou até 2 vezes em mg/m².

Uso em Crianças

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

Gravidez e Lactação

A venlafaxina não causou malformações em filhotes de ratos ou coelhos que receberam doses de até 11 vezes (ratos) ou 12 vezes (coelhos) a dose máxima diária recomendada em humanos em mg/kg ou 2,5 vezes (ratos) ou 4 vezes (coelhos) a dose diária recomendada para humanos em mg/m². Entretanto, em ratos, houve uma diminuição no peso dos filhotes, um aumento dos natimortos e um aumento na morte de filhotes durante os primeiros 5 dias de lactação, quando a administração do medicamento havia iniciado durante a gravidez e continuou até o desmame. A causa dessas mortes não é conhecida. Esses efeitos ocorreram com doses equivalentes a 10 vezes (mg/kg) ou a 2,5 vezes (mg/m²) a dose máxima diária em humanos. A dose que não apresentou efeito sobre a mortalidade dos filhotes de rato foi 1,4 vez a dose humana em mg/kg ou 0,25 vezes a dose humana em mg/m². Não há estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas. Visto que os estudos de reprodução em animais de laboratório nem sempre correspondem à resposta em humanos, este medicamento só deverá ser usado durante a gravidez se for muito necessário.

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

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

Categoria C de risco na gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como com todos os medicamentos, há possibilidade de interação por vários mecanismos.

Álcool

Uma dose única de etanol (0,5 g/kg) não teve efeito sobre a farmacocinética da venlafaxina ou da O-desmetilvenlafaxina (ODV) após administração da venlafaxina na dose de 150 mg/dia a 15 indivíduos saudáveis do sexo masculino. Além disso, a administração de venlafaxina em esquema estavel não amplificou os efeitos psicômotos e psicométricos induzidos pelo etanol nesses mesmos indivíduos quando não estavam recebendo venlafaxina.

Cimetidina

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

Diazepam

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

Haloperidol

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

Lítio

A farmacocinética em estado de equilíbrio da venlafaxina administrada na dose de 15

Inibidores CYP3A4: Estudos *in vitro* indicam que é provável que a venlafaxina seja metabolizada a um metabólito menos ativo secundário, N-desmetilvenlafaxina, pela CYP3A4. Como caracteristicamente a CYP3A4 é uma via secundária em relação a CYP2D6 no metabolismo da venlafaxina, o potencial para uma interação medicamentosa clinicamente significativa entre os medicamentos que inibem o metabolismo mediado pela CYP3A4 e a venlafaxina é pequeno.

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

Fármacos Metabolizados pelas Isoenzimas do Citocromo P450

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

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

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

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

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

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

CYP2C9: A venlafaxina não inibe a CYP2C9 *in vitro*. Não se sabe qual o significado clínico desse resultado.

CYP2C19: A venlafaxina não inibe o metabolismo do diazepam, que é parcialmente metabolizado pela CYP2C19 (ver "Diazepam" acima).

Inibidores da Monoaminoxidase

Ver "Contra-Indicações" e "Advertências".

Medicamentos com Ação sobre o Sistema Nervoso Central (SNC)

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

Tratamento Eletroconvulsivo

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

ABUSO E DEPENDÊNCIA DO MEDICAMENTO

DEPENDÊNCIA FÍSICA E PSICOLÓGICA

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES NOSTESTES LABORATORIAIS

Associadas à Interrupção do Tratamento

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

	Venlafaxina	Placebo
SNC		
Sonolência	3%	1%
Insônia	3%	1%
Tontura	3%	-
Nervosismo	2%	-
Boca seca	2%	-
Ansiedade	2%	1%
Gastrointestinal		
Náuseas	6%	1%
Urogenital		
Ejaculação anormal*	3%	-
Outros		
Cefaléia	3%	1%
Astenia	2%	-
Sudorese	2%	-

* Percentagens calculadas com base no número de homens (-) Menor que 1%

Incidência em Estudos Controlados

Eventos Adversos Comumente Observados em Estudos Clínicos Controlados

Os eventos adversos mais observados associados ao uso do cloridrato de venlafaxina (incidência $\geq 5\%$) e não observados com incidência equivalente entre os pacientes tratados com placebo (ou seja, incidência do cloridrato de venlafaxina, no mínimo, 2 vezes a do placebo), destacados a partir da tabela de incidência de 1% a seguir, foram: astenia, sudorese, náuseas, constipação, anorexia, vômitos, sonolência, boca seca, tontura, nervosismo, ansiedade, tremores e visão turva, assim como ejaculação/orgasmo anormal e impotência em homens.

Eventos Adversos Ocorridos em Incidência $\geq 1\%$ entre os Pacientes Tratados com o cloridrato de venlafaxina

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

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

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

Sistema Corpóreo/ Termo Preferido	Medicamento Referência (n = 1.033)	Placebo (n = 609)
Corpo como um todo		
Cefaléia	25%	24%
Astenia	12%	6%
Infecção	6%	5%
Calafrios	3%	-
Dor torácica	2%	1%
Trauma	2%	1%
Cardiovascular		
Vasodilatação	4%	3%
Aumento da pressão arterial / hipertensão	2%	-
Taquicardia	2%	-
Hipertensão postural	1%	-
Dermatológico		
Sudorese	12%	3%
Erupções cutâneas	3%	2%
Prurido	1%	-
Gastrointestinal		
Náuseas	37%	11%
Constipação	15%	7%
Anorexia	11%	7%
Diarreia	8%	2%
Dispepsia	6%	2%
Flatulência	3%	2%
Metabólico		
Perda de peso	1%	-
Sistema nervoso		
Sonolência	23%	9%
Boca seca	22%	11%

Tontura	19%	7%
Insônia	18%	10%
Nervosismo	13%	6%
Ansiedade	6%	3%
Tremores	5%	1%
Sonhos anormais	4%	3%
Hipertonía	3%	2%
Parestesia	3%	2%
Diminuição da libido	2%	-
Agitação	2%	-
Confusão	2%	1%
Raciocínio anormal	2%	1%
Despersonalização	1%	-
Depressão	1%	-
Retenção urinária	1%	-
Fibrilações musculares	1%	-
Respiração		
Bocejos	3%	-
Órgãos dos sentidos		
Visão turva	6%	2%
Alteração do paladar	2%	-
Tinido	2%	-
Miíriase	2%	-
Sistema Urogenital		
Ejaculação anormal / orgasmo	12% ⁽²⁾	-(2)
Impotência	6% ⁽²⁾	-(2)
Aumento da frequência urinária	3%	2%
Comprometimento da micção	2%	-(3)
Distúrbio de orgasmo	2%	-(3)

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

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

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

Dependência dos Eventos Adversos em Relação à Dose

Uma comparação das taxas de eventos adversos em um estudo de dose fixa comparativo do cloridrato de venlafaxina 75, 225 e 375 mg/dia com placebo revelou dose-dependência para alguns dos eventos adversos mais comuns associados ao uso do medicamento, conforme apresentado na tabela a seguir. A regra para inclusão de eventos foi enumerar os que ocorreram com incidência $\geq 5\%$ em, pelo menos, 1 dos grupos venlafaxina e cuja incidência tenha sido, no mínimo, o dobro da incidência com placebo em, pelo menos, 1 grupo do medicamento. Os testes para avaliação de uma possível relação desses eventos com a dose (Teste de Cochran-Armitage, com um critério de valor de p bicaudal exato $\leq 0,05$) sugeriram dose-dependência para alguns eventos adversos dessa lista, entre eles calafrios, hipertensão, anorexia, náuseas, agitação, tontura, sonolência, tremores, bocejos, sudorese e ejaculação anormal.

TABELA 2 - Incidência de Eventos Adversos Decorrentes do Tratamento em Um Estudo Comparativo de Doses

Sistema Corpóreo/ Termo Preferido	Placebo (n = 92)	Medicamento Referência (mg/dia)		
		75 (n=89)	225 (n=89)	375 (n=88)
Corpo como um todo				
Dor abdominal	3,3%	3,4%	2,2%	8,0%
Astenia	3,3%	16,9%	14,6%	14,8%
Calafrios	1,1%	2,2%	5,6%	6,8%
Infecção	2,2%	2,2%	5,6%	2,3%
Sistema cardiovascular				
Hipertensão	1,1%	1,1%	2,2%	4,5%
Vasodilatação	0,0%	4,5%	5,6%	2,3%
Sistema digestivo				
Anorexia	2,2%	14,6%	13,5%	17,0%
Dispepsia	2,2%	6,7%	6,7%	4,5%
Náuseas	14,1%	32,6%	38,2%	58,0%
Vômitos	1,1%	7,9%	3,4%	6,8%
Sistema nervoso				
Agitação	0,0%	1,1%	2,2%	4,5%
Ansiedade	4,3%	11,2%	4,5%	2,3%
Tontura	4,3%	19,1%	22,5%	23,9%
Insônia	9,8%	22,5%	20,2%	13,6%
Diminuição da libido	1,1%	2,2%	1,1%	5,7%
Nervosismo	4,3%	21,3%	13,5%	12,5%
Sonolência	4,3%	16,9%	18,0%	26,1%
Tremores	0,0%	1,1%	2,2%	10,2%
Sistema respiratório				
Bocejos	0,0%	4,5%	5,6%	8,0%
Pele e anexos				
Sudorese	5,4%	6,7%	12,4%	19,3%
Órgãos dos sentidos				
Anormalidade de acomodação visual	0,0%	9,1%	7,9%	5,6%
Sistema urogenital				
Ejaculação anormal/orgasmo	0,0%	4,5%	2,2%	12,5%
Impotência	0,0%	5,8%	2,1%	3,6%
(número de homens)	(n=63)	(n=52)	(n=48)	(n=56)

Adaptação a Certos Eventos Adversos

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

Alteração nos Sinais Vitais

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

Alterações de ECG

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

Outros Eventos Adversos Observados na Avaliação Pré-Comercialização da Venlafaxina

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

Corpo como um todo. Frequentes: dor torácica subesternal, dor no pescoço. Infrequentes: edema facial, lesão intencional, mal-estar, monilíase, rigidez do pescoço, dor pélvica, reações de fotossensibilidade, tentativa de suicídio. Raros: apendicite, bacteremia, carcinoma, celulite, síndrome de abstinência.

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

Sistema digestivo. Frequentes: eructação. Infrequentes: bruxismo, colite, disfaagia, edema da língua, esofagite, gastrite, gastroenterite, úlcera gastrintestinal, gengivite, glossite, hemorragia retal, hemorriadas, melena, estomatite, ulceração da boca. Raros: queilite, colelitíase, colelitíase, hematêmese, hemorragia gastrintestinal, hemorragia gengival, hepatite, ileíte, icterícia, obstrução intestinal, monilíase oral, proctite, aumento da salivação, fezes amolecidas, descoloração da língua.

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

Sistema hematológico e linfático. Frequentes: equimose. Infrequentes: anemia, leucocitose, leucopenia, linfadenopatia, trombocitemia, trombocitopenia. Raros: basofilia, aumento do tempo de sangramento, cianose, eosinofilia, linfocitose, mieloma múltiplo, púrpura.

Sistema metabólico e nutricional. Frequentes: edema, ganho de peso. Infrequentes: aumento da fosfatase alcalina, glicosúria, hipercolesterolemia, hiperlipemia, hiperuricemia, hipoglicemia, hipocalcemia, aumento de TGO, sede. Raros: intolerância ao álcool, bilirrubinemia, uréia elevada, aumento da creatinina, *diabetes mellitus*, desidratação, gota, cicatrização anormal, hemocromatose, hipercalemia, hipercalemia, hiperlipemia, hiperfosfatemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoproteinemia, aumento de TGP, uremia.

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

Sistema nervoso. Frequentes: labilidade emocional, trismo, vertigem. Infrequentes: apatia, ataxia, parestesia circunmoral, estimulação do SNC, euforia, alucinações, hostilidade, hiperestesia, hiperinesia, hipotonia, descoerenação, libido aumentada, reação maníaca, mioclonia, neuralgia, neuropatia, reação paranoica, psicose, convulsões, distúrbios da fala, estupor. Raros: acatasia, acinesia, abuso de álcool, afasia, bradicinesia, síndrome buccoglossal, acidente vascular cerebral, perda de consciência, delírios, demência, distonia, paralisia facial, andar anormal, Síndrome de Guillain-Barré, hipocinesia, neurite, nistagmo, paresia, depressão psicótica, diminuição dos reflexos, aumento dos reflexos, idéia de suicídio, torcicolo.

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

Pele e anexos. Infrequentes: acne, alopecia, unhas quebradiças, dermatite de contato, pele seca, eczema, hipertrofia da pele, erupção cutânea macu-

lopapular, psoríase, urticária. Raros: eritema nodoso, dermatite esfoliativa, dermatite liquenóide, descoloração capilar, descoloração da pele, furunculose, hirsutismo, leucoderma, erupção cutânea pustular, erupção cutânea vesículo-bolhosa, seborréia, atrofia da pele, estrias da pele.

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

Sistema urogenital. Frequentes: metrorragia*, prostatite*, vaginite*. Infrequentes: albuminúria, amenorréia*, cistite, disúria, hematúria, lactação*, leucorréia*, menorragia*, noctúria, dor na bexiga, dor nas mamas, poliúria, piúria, incontinência urinária, urgência miccional, hemorragia vaginal*. Raros: aborto*, anúria, secreção das mamas, endurecimento mamário, aumento das mamas, endometriose*, mama fibrocística, cristálica por sais de cálcio, cervicite*, cisto ovariano*, ereção prolongada*, ginecomastia (homens)*, hipomenorréia*, cálculo renal, dor renal, disfunção renal, mastite, menopausa*, pielonefrite, oligúria, salpingite*, urolitíase, hemorragia uterina*, espasmo uterino*.

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

Relatos Pós-Comercialização

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

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

Alterações Laboratoriais

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

POSOLOGIA

Tratamento inicial

A dose inicial recomendada é de 75 mg ao dia, dividida em 2 ou 3 administrações com alimentos. Dependendo da tolerabilidade e da necessidade de mais efeito clínico, a dose pode ser aumentada para 150mg/dia. Se necessário, pode ser aumentada até 225mg/dia. O aumento da dose deve ser feito em incrementos de até 75 mg/dia em intervalos de, no mínimo, 4 dias. Em pacientes ambulatoriais, não houve evidências de necessidade de doses maiores que 225 mg/dia para pacientes com depressão moderada; entretanto, pacientes internados com depressão mais grave responderam à dose média de 350 mg/dia. Alguns pacientes, inclusive pacientes com depressão mais grave, podem, portanto, apresentar resposta maior a doses mais elevadas, até o máximo de 375mg/dia, normalmente divididas em 3 administrações.

Pacientes com insuficiência hepática

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