

Venforin (cloridrato de venlafaxina)

EMS Sigma Pharma Ltda.

Cápsula de liberação prolongada

37,5 mg, 75 mg, 150 mg

TEXTO DE BULA DE VENFORIN®**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Venforin®
cloridrato de venlafaxina

APRESENTAÇÕES:

Cartucho contendo 7, 14, 15, 28, 30, 60 e 90* cápsulas de liberação prolongada de 37,5 mg de venlafaxina.

Cartucho contendo 7, 14, 15, 28, 30, 60 e 90* cápsulas de liberação prolongada de 75 mg de venlafaxina.

Cartucho contendo 10, 14, 20, 28 e 30 cápsulas de liberação prolongada de 150 mg de venlafaxina.

*Embalagem hospitalar

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula de liberação prolongada de 37,5 mg contém:

venlafaxina (na forma de cloridrato)..... 42,430 mg*

excipiente** q.s.p 1 cap

*equivalente a 37,5 mg de venlafaxina base

** esferas de açúcar, hiprolose, hipromelose, talco, etilcelulose, hidróxido de amônio, dibutil sebacato, ácido oléico, dióxido de silício, álcool isopropílico e água purificada.

Composição:

Cada cápsula de liberação prolongada de 75 mg contém:

venlafaxina (na forma de cloridrato)..... 84,860 mg*

excipiente** q.s.p 1 cap

*equivalente a 75 mg de venlafaxina base

** esferas de açúcar, hiprolose, hipromelose, talco, etilcelulose, hidróxido de amônio, dibutil sebacato, ácido oléico, dióxido de silício, álcool isopropílico e água purificada.

Composição:

Cada cápsula de liberação prolongada de 150 mg contém:

venlafaxina (na forma de cloridrato)..... 169,720 mg*

excipiente** q.s.p 1 cap

*equivalente a 150 mg de venlafaxina base

** esferas de açúcar, hiprolose, hipromelose, talco, etilcelulose, hidróxido de amônio, dibutil sebacato, ácido oléico, dióxido de silício, álcool isopropílico e água purificada.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**1. INDICAÇÕES**

Tratamento da depressão, incluindo depressão com ansiedade associada.

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.

Tratamento do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia, conforme definido no DSM-IV.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA¹⁻¹²**Depressão**

A eficácia das cápsulas de venlafaxina de liberação prolongada para o tratamento da depressão, incluindo depressão associada com ansiedade, foi estabelecida em dois estudos de curto prazo controlados por placebo.

As populações em ambos os ensaios consistiam em pacientes ambulatoriais atendendo aos critérios DSM III-R ou DSM-IV para depressão maior.

O primeiro estudo comparou venlafaxina de liberação prolongada 75 a 150 mg/dia, venlafaxina de liberação imediata 75 a 150 mg/dia e placebo por 12 semanas. A venlafaxina de liberação prolongada mostrou vantagem significativa com relação ao placebo iniciando na 2ª semana de tratamento na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) total e HAM-D Item Humor Deprimido, na 3ª semana na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) total, e na 4ª semana na Escala de Impressão Clínica Global (CGI) para Gravidade da Doença. Todas as vantagens foram mantidas até o final do tratamento. A venlafaxina de liberação prolongada também mostrou vantagem significativa com relação à venlafaxina de liberação imediata na 8ª e na 12ª semana nas escalas HAM-D total e CGI Gravidade da Doença e na 12ª semana para todas as variáveis de eficácia.

O segundo estudo comparou o tratamento com venlafaxina de liberação prolongada 75 a 225 mg/dia e placebo por até 8 semanas. Melhora estatística mantida com relação ao placebo foi observada na 2ª semana para a escala CGI para Gravidade da Doença, começando na 4ª semana para HAM-D total e MADRS total, e começando na 3ª semana para HAM-D Item Humor Deprimido.

Distúrbio de Ansiedade Generalizada

A eficácia das cápsulas de venlafaxina de liberação prolongada como tratamento para Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) foi estabelecida em dois estudos de dose fixa, curto prazo (8 semanas) e controlados por placebo, um estudo de dose fixa, longo prazo (6 meses) e controlado por placebo e um estudo de dose flexível, longo prazo (6 meses) e controlado por placebo em pacientes ambulatoriais que atendem aos critérios DSM-IV para TAG.

Um estudo de curto prazo que avaliou doses de 75, 150 e 225 mg/dia de venlafaxina de liberação prolongada e placebo mostrou que a dose de 225 mg/dia apresentou mais efeito que o placebo no escore total da Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton

(HAM-A), nos itens HAM-A de ansiedade e tensão e a escala CGI. Embora houvesse evidência de superioridade com relação ao placebo para doses de 75 e 150 mg/dia, estas doses não foram consistentemente eficazes como a dose maior.

Um segundo estudo de curto prazo que avaliou doses de 75 e 150 mg/dia de venlafaxina de liberação prolongada e placebo mostrou que ambas as doses foram mais eficazes que o placebo em alguns dos mesmos resultados, entretanto, a dose de 75 mg/dia foi consistentemente mais eficaz que a dose de 150 mg/dia. Dois estudos de longo prazo (6 meses), um com doses de 37,5, 75 e 150 mg/dia de venlafaxina de liberação prolongada e outro avaliando doses de 75 a 225 mg/dia, mostraram que doses de 75 mg ou superior foram mais eficazes que placebo na HAM-A total e nos itens de ansiedade e tensão, na escala CGI após tratamento de curto prazo (8 semanas) e longo-prazo (6 meses).

1 Feighner J. J Affect Disord 1998;47:55-62.

2 Venlafaxine XR 208 Study Group. Ann Clin Psychiatry 1997;9(3):157-64.

3 Venlafaxine XR 209 Study Group. J Clin Psychiatry 1997;58(9):393-8.

4 Hamilton MA. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.

5 Montgomery SA, Br J Psychiatry 1979;134:382-9.

6 ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised. DHEW Pub. No. (ADM) 76-338. Rockville, MD: National Institutes of Mental Health, 1976;217-222.

7 Venlafaxine XR 210 Study Group. Proceedings of the American Psychiatric Association Annual Meeting; June 1998;Toronto, Ontario.

8 Davidson J. J Clin Psychiatry 1999;60:528-535.

9 Jokela H. (Protocol 0600B2-378-EU). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-31786, 1997.

10 Venlafaxine XR 378 Study Group. Proceeding from the Annual Meeting of the Anxiety Disorders Association of America; March 26, 1999; San Diego, CA.

11 Cunningham L. (Protocol 0600B2-218-US). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-32976, 1997.

12 Venlafaxine XR 218 Study Group. Proceedings from the Annual Meeting of the Anxiety Disorders Association of America; March 26, 1999; San Diego, CA.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Venforin® 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/S)-1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil] ciclohexanol ou cloridrato de (±)-1-[α-dimetilamino)metil]-pmetoxibenzil] 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 0,2M com cloreto de sódio). Seu coeficiente de separação octanol:água (cloreto de sódio 0,2M) é de 0,43.

Venforin® 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 das esferóides e não é pHdependente.

As cápsulas contêm cloridrato de venlafaxina em quantidade equivalente a 37,5 mg, 75 mg ou 150 mg de venlafaxina.

Mecanismo de Ação e Farmacodinâmica

A venlafaxina e a O-desmetilvenlafaxina (ODV), 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 à potencialização da atividade neurotransmissora no Sistema Nervoso Central (SNC). A venlafaxina e a ODV não têm afinidade significativa *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_{máx}) médias variaram de 37 a 163 ng/mL, respectivamente, e foram alcançadas em 2,1 a 2,4 horas (T_{máx}). Após a administração de venlafaxina cápsulas de liberação controlada, as concentrações plasmáticas máximas de venlafaxina e ODV foram alcançadas em 5,5 horas e 9 horas, respectivamente. Após a administração de venlafaxina de liberação imediata, as concentrações plasmáticas máximas de venlafaxina e ODV foram alcançadas em 2 e 3 horas, respectivamente.

A venlafaxina em cápsulas de liberação controlada e em comprimidos de liberação imediata apresentam a mesma extensão de absorção.

• Distribuição

As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio da venlafaxina e da ODV 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 ODV 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 ODV 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 principal metabólito ativo, a ODV, pela isoenzima CYP2D6 do P450. Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que a venlafaxina é metabolizada em um metabólito secundário, menos ativo, a N-desmetilvenlafaxina, pela CYP3A4. 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 ODV foram equivalentes após a administração de doses diárias iguais 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%), ODV não-conjugada (29%), ODV conjugada (26%) ou outros metabólitos secundários inativos (27%).

- **Efeito dos Alimentos**

Os alimentos não exercem efeito significativo sobre a absorção da venlafaxina ou a formação da ODV.

- **Pacientes com Insuficiência Hepática**

Ocorre alteração significativa da disposição farmacocinética da venlafaxina e da ODV em alguns pacientes com cirrose hepática compensada (dano hepático moderado) após dose única oral de venlafaxina. Em pacientes com insuficiência hepática, os valores da depuração plasmática média da venlafaxina e da ODV diminuem em aproximadamente 30% a 33%, e de meia-vida média de eliminação aumentam, no mínimo, 2 vezes em comparação aos indivíduos normais.

Em um segundo estudo, a venlafaxina foi administrada por via oral e por via intravenosa a indivíduos normais (n = 21) e indivíduos Child-Pugh A (n = 8) e Child-Pugh B (n = 11) (ou seja, indivíduos com insuficiência hepática leve e moderada, respectivamente). A biodisponibilidade por via oral aproximadamente dobrou para os indivíduos com insuficiência hepática em comparação aos indivíduos normais. Nos indivíduos com insuficiência hepática, a meia-vida de eliminação da venlafaxina oral foi aproximadamente duas vezes maior e a depuração (*clearance*) da droga por via oral foi reduzida em mais da metade em comparação aos valores dos indivíduos normais. Em indivíduos com insuficiência hepática que receberam a droga por via oral, a meia-vida de eliminação da ODV foi prolongada em cerca de 40% ao passo que a depuração (*clearance*) da ODV foi semelhante à de indivíduos normais. Observou-se um grau elevado de variabilidade interindividual.

- **Pacientes com Insuficiência Renal**

As meias-vidas de eliminação da venlafaxina e da ODV 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 ODV, normalizados pela dose, não foram alterados por diferenças de idade ou sexo.

Dados Pré-clínicos de Segurança

Carcinogênese

A venlafaxina foi administrada por gavagem a camundongos por 18 meses em doses de até 120 mg/kg por dia, 1,7 vezes a dose humana máxima recomendada em uma relação mg/m². A venlafaxina também foi administrada a ratos por gavagem por 24 meses em doses de até 120 mg/kg por dia. Em ratos que receberam a dose de 120 mg/kg, as concentrações plasmáticas de venlafaxina na necropsia eram 1 vez (ratos machos) e 6 vezes (ratos fêmeas) as concentrações plasmáticas de pacientes que receberam a dose humana máxima recomendada. Os níveis plasmáticos de O-desmetilvenlafaxina foram inferiores em ratos quando comparados aos pacientes que receberam a dose máxima recomendada.

Tumores não foram aumentados pelo tratamento com venlafaxina em camundongos ou ratos.

Mutagênese

A venlafaxina e O-desmetilvenlafaxina não foram mutagênicas no teste de Ames de mutação reversa com *Salmonella* ou teste de ovário de hamster chinês/HGPRT de mutação genética de célula de mamíferos. A venlafaxina também não foi mutagênica ou clastogênica no ensaio *in vitro* BALB/c-3T3 de transformação de célula de camundongo, no teste de troca entre cromátides irmãs em células de ovários de hamster chinês, ou teste *in vivo* de aberração cromossômica em medula óssea murfêda. A O-desmetilvenlafaxina não foi clastogênica no ensaio *in vitro* de aberração cromossômica em células de ovários de hamster chinês, porém produziu uma resposta clastogênica no ensaio *in vivo* de aberração cromossômica em medula óssea murfêda.

Prejuízo à Fertilidade

Observou-se redução da fertilidade em um estudo em que ratos machos e fêmeas foram expostos ao principal metabólito, O-desmetilvenlafaxina (ODV). Esta exposição à ODV foi aproximadamente 2 a 3 vezes a da dose humana de 225 mg/dia de venlafaxina. A relevância desta descoberta sobre humanos é desconhecida.

Teratogenicidade

A venlafaxina não causou malformações na prole de ratos ou coelhos quando administrada em doses até 11 vezes (ratos) ou 12 vezes (coelhos) a dose humana de 375 mg/dia de venlafaxina (em uma relação mg/kg), ou 2,5 vezes (ratos) e 4 vezes (coelhos) a dose humana de 375 mg/dia de venlafaxina (em uma relação mg/m²).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a venlafaxina ou a qualquer componente da fórmula.

Uso concomitante da venlafaxina e 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**).

Este medicamento é contraindicado para uso por menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

• Advertências

Risco de suicídio

A ideação suicida é um sintoma conhecido da depressão e certas desordens psiquiátricas e estas desordens por si só são fortes predisponentes ao risco de suicídio. Estudos clínicos placebo-controlado de curta duração com medicamentos antidepressivos (ISRS e outros) mostraram que estes medicamentos aumentam o risco de suicídio em crianças, adolescentes e jovens (entre 18 – 24 anos de idade) com depressão maior e outras desordens psiquiátricas. Estudos de curta duração não demonstraram um crescimento no risco de suicídio com antidepressivos comparado com placebo em adultos acima de 24 anos de idade; houve uma redução no risco de suicídio com antidepressivos comparado com placebo em adultos com 65 anos ou mais.

Todos pacientes tratados com venlafaxina devem ser apropriadamente monitorados e atentamente observados quanto à piora clínica e risco de suicídio. Os pacientes, seus familiares e cuidadores devem ser orientados a ficar alertas quanto ao aparecimento de ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia (agitação psicomotora), hipomania, mania, outras alterações incomuns de comportamento, piora da depressão e ideação suicida, principalmente no início do tratamento ou durante qualquer alteração de dose ou esquema posológico.

O risco de tentativa de suicídio deve ser considerado principalmente nos pacientes deprimidos. Visando reduzir o risco de superdosagem, deve-se fornecer a menor quantidade possível do medicamento, consistente com o bom manejo do paciente (ver também **Uso Pediátrico, Precauções e Reações Adversas**).

Reações de síndrome neuroléptica maligna (SMN) Como com outros agentes serotoninérgicos, o desenvolvimento potencialmente fatal da síndrome da serotonina ou síndrome neuroléptica maligna (SMN), pode ocorrer com o tratamento com a venlafaxina, particularmente com o uso concomitante de outros fármacos serotoninérgicos (incluindo SSRIs, SNRIs e triptanos, fentanila, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona e pentazocina), com drogas que prejudicam o metabolismo da serotonina (incluindo IMAOs e azul de metileno), com antipsicóticos ou outros antagonistas da dopamina. Sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações do estado mental (ex.: agitação, alucinações e coma), instabilidade autonômica (ex.: taquicardia (palpitação), oscilação da pressão arterial e hipertermia), aberrações neuromusculares (ex.: hiperreflexia, falta de coordenação). A síndrome da serotonina em sua forma mais grave pode assemelhar-se a SMN, que inclui hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais e alterações do estado mental.

Se o tratamento concomitante com venlafaxina e outros agentes que possam afetar o sistema neurotransmissor serotoninérgico ou dopaminérgico é clinicamente autorizado, é aconselhado observação cuidadosa do paciente, particularmente no início do tratamento ou aumento da dose.

O uso concomitante de venlafaxina com precursores da serotonina (tais como suplementos de triptofano) não é recomendado.

Midríase

Pode ocorrer midríase (dilatação das pupilas) 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 (glaucoma de ângulo fechado).

Fraturas ósseas

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

• 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. Casos de pressão arterial elevada requerendo tratamento imediato foram relatados na experiência pós-comercialização. Recomenda-se a determinação da pressão arterial nos pacientes tratados com a venlafaxina. Hipertensão preexistente deve ser controlada antes do tratamento com venlafaxina. Deve-se ter cautela em pacientes com condições subjacentes que possam ser comprometidas por aumentos da pressão arterial.

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.

Casos de prolongamento do intervalo QTc, Torsade de Pointes, taquicardia ventricular e morte súbita foram relatados durante o uso pós-comercialização da venlafaxina. A maioria dos relatos ocorreu em associação com superdosagem ou em pacientes com outros fatores de risco para prolongamento do intervalo QTc/torsade de pointes. Portanto, a venlafaxina deve ser usada com precaução em pacientes com fatores de risco para prolongamento do intervalo QTc.

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 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 pessoal ou familiar de transtorno bipolar.

Pode ocorrer agressividade em uma pequena proporção de pacientes que receberam antidepressivos, incluindo tratamento com a venlafaxina, redução de dose ou descontinuação. Assim como os outros antidepressivos, a venlafaxina deve ser usada com cautela em pacientes com história de agressividade.

Casos de hiponatremia e/ou Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Anti-Diurético (SIADH) podem ocorrer com a venlafaxina, usualmente em pacientes com depleção de volume ou desidratados. Pacientes idosos, pacientes fazendo uso de diuréticos e pacientes com depleção de volume, podem ter risco aumentado para esse evento.

Medicamentos que inibem a recaptção de serotonina podem ocasionar anormalidades na agregação plaquetária. Existem relatos de anormalidades de sangramento com a venlafaxina, desde sangramento cutâneo e das mucosas e hemorragia gastrointestinal, até hemorragia com risco de morte. Como ocorre com outros inibidores da recaptção da serotonina, deve-se ter cuidado ao administrar a venlafaxina em pacientes predispostos a sangramentos, incluindo pacientes que fazem uso de anticoagulantes e inibidores plaquetários.

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% nos 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.

Efeitos da descontinuação do medicamento são bem conhecidos com antidepressivos, portanto, recomenda-se que a dose de qualquer das formulações da venlafaxina seja descontinuada gradativamente e que o paciente seja monitorado (ver **Posologia**).

Gravidez: a segurança da venlafaxina durante a gravidez em humanos ainda não foi estabelecida. A venlafaxina só deve ser administrada a mulheres grávidas se os benefícios esperados superarem os riscos possíveis. Se a venlafaxina for usada até o nascimento ou um pouco antes do nascimento, os efeitos da descontinuação no recém-nascido devem ser considerados. Alguns neonatos expostos a venlafaxina no final do terceiro trimestre da gestação desenvolveram complicações que requereram alimentação enteral, suporte respiratório ou hospitalização prolongada. Essas complicações podem surgir imediatamente após o parto.

Lactação: a venlafaxina e a ODV são excretadas no leite materno; portanto, deve-se decidir entre não amamentar ou descontinuar o uso de venlafaxina.

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

Uso Pediátrico: ainda não foi estabelecida a eficácia em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Em estudos clínicos pediátricos, foi observada reação adversa de ideação suicida. Houve também aumento dos relatos de hostilidade e, principalmente em Transtorno Depressivo Maior, auto-agressão.

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. 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.

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.

Atenção: Este medicamento contém corantes que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como ocorre com todos os medicamentos, o potencial de interação por meio de diversos mecanismos é uma possibilidade.

- **Anticoagulantes e inibidores plaquetários**

Como ocorre com outros inibidores da recaptação da serotonina, deve-se ter cuidado ao administrar a venlafaxina em pacientes predispostos a sangramentos, incluindo pacientes que fazem uso de anticoagulantes e inibidores plaquetários.

- **Álcool**

Uma dose única de etanol (0,5 g/kg) não teve efeito sobre a farmacocinética da venlafaxina ou da 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. No entanto, como com todos os medicamentos ativos no SNC, os pacientes devem ser aconselhados a evitar o consumo de álcool durante o uso de venlafaxina.

- **Cimetidina**

A administração concomitante de cimetidina e venlafaxina em um estudo de estado de equilíbrio para os dois medicamentos resultou na inibição do metabolismo de primeira passagem hepática 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_{máx}) 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 na 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 sob condições de estado de equilíbrio na dose de 150 mg/dia a 24 indivíduos saudáveis diminuiu a depuração da dose oral total (Cl/F) 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_{máx} 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 (ver também **Medicamentos Ativos no SNC**, a seguir).

- **Medicamentos com Alta Taxa de Ligação a Proteínas Plasmáticas**

A venlafaxina não apresenta alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas (27%); assim, a administração do **Venforin®** 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, porém o efeito é semelhante ao observado nos pacientes considerados metabolizadores geneticamente fracos para essa isoenzima (ver **Metabolismo** e **Eliminação**). Assim, não é necessário ajuste de dose quando a venlafaxina é administrada concomitantemente a um inibidor da CYP2D6.

cetoconazol - Um estudo farmacocinético com cetoconazol em metabolizadores rápidos (MR) e metabolizadores fracos (MF) do CYP2D6 resultou em concentrações plasmáticas mais elevadas tanto de venlafaxina quanto de ODV na maioria dos indivíduos após a administração de cetoconazol. A C_{máx} da venlafaxina aumentou em 26% em indivíduos MR e 48% em indivíduos MF. Os valores de C_{máx} para ODV aumentaram em 14% e 29% em indivíduos MR e MF, respectivamente. AUC da venlafaxina aumentou em 21% em indivíduos MR e 70% em indivíduos MF. Valores de AUC para ODV aumentaram em 23% e 33% em indivíduos MR e MF, respectivamente.

- **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 que comparou o efeito da venlafaxina com o da fluoxetina sobre a metabolização mediada pela CYP2D6 de dextrometorfano em dextrorfano.

imipramina - A venlafaxina não alterou a farmacocinética da imipramina e da 2-OH-imipramina. No entanto, a AUC, a C_{máx} e a C_{mín} da desipramina aumentaram cerca de 35% na presença da venlafaxina. A AUC da 2-OHdesipramina 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. É desconhecida a significância clínica dos níveis elevados da 2-OH-desipramina.

metoprolol - A administração concomitante da venlafaxina (50 mg a cada 8 horas por 5 dias) e metoprolol (100 mg a cada 24 horas por 5 dias) a 18 voluntários saudáveis em um estudo de interação farmacocinética dos dois medicamentos resultou em aumento de 30-40% das concentrações plasmáticas do metoprolol sem alterar as concentrações plasmáticas do seu metabólito ativo, o alfa-hidroxi-metoprolol. A venlafaxina pareceu diminuir o efeito redutor da pressão arterial do metoprolol nesse estudo em voluntários saudáveis. A relevância clínica dessa observação em pacientes hipertensos é desconhecida. O metoprolol não alterou o perfil farmacocinético da venlafaxina nem de seu metabólito ativo, a ODV. Deve-se ter cautela com a administração concomitante da venlafaxina com o metoprolol.

risperidona - A venlafaxina administrada sob 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-hidroxi-risperidona), resultando em um aumento aproximado de 32% da AUC da risperidona. Entretanto, a administração concomitante da venlafaxina não alterou significativamente o perfil farmacocinético da porção ativa total (risperidona mais 9-hidroxi-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 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_{máx} do indinavir. O indinavir não alterou a farmacocinética da venlafaxina e da ODV. É desconhecida a significância 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*. *In vivo*, a venlafaxina 75 mg por via oral a cada 12 horas não alterou a farmacocinética de uma dose única de 500 mg de tolbutamida nem a formação mediada pela CYP2C9 da 4-hidróxi-tolbutamida.

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 (sudorese), 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 extrema, 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 **Venforin®** 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 nos casos de medicamentos ativos no SNC já mencionados). Conseqüentemente, recomenda-se cautela caso seja necessária a administração concomitante da venlafaxina e desses medicamentos.

• Síndrome da Serotonina

Como com outros agentes serotoninérgicos, a síndrome da serotonina, uma condição de risco de vida, pode ocorrer durante o tratamento com a venlafaxina, particularmente com o uso concomitante de outros agentes que podem afetar o sistema neurotransmissor serotoninérgico (como os triptanos, os ISRS*, outros IRSNs**, o lítio, a sibutramina, fentanila e seus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina ou a erva de São João [*Hypericum perforatum*]), com medicamentos que comprometem o metabolismo da serotonina (como os IMAOs, incluindo a linezolida [um antibiótico que é um IMAO não-seletivo reversível] e azul de metileno); ou com precursores da serotonina (como suplementos de triptofano).

Se o tratamento concomitante da venlafaxina com um ISRS*, um IRSN** ou um agonista de receptor da 5-hidroxitriptamina (triptano) for clinicamente justificado, recomenda-se observação cuidadosa do paciente, especialmente no início do tratamento e no caso de aumento da dose. O uso concomitante da venlafaxina com precursores da serotonina (como suplementos de triptofano) não é recomendado (ver **Advertências**).

* ISRS = inibidor seletivo da recaptação de serotonina

** IRSN = inibidor da recaptação de serotonina e de norepinefrina

• Drogas que prolongam o intervalo QT

O risco de prolongamento do intervalo QTc e de arritmias ventriculares (por exemplo, torsade de pointes) aumenta com o uso concomitante de outros medicamentos que prolongam o intervalo QTc (por exemplo, alguns antipsicóticos e antibióticos) (consulte **Advertências**).

- **Potencial de Outras Drogas Afetarem a venlafaxina**

As vias de metabolização da venlafaxina incluem CYP2D6 e CYP3A4. A venlafaxina é primariamente metabolizada no seu metabólito ativo, ODV, pela enzima CYP2D6 do citocromo P450. CYP3A4 é a via secundária de metabolização quando comparada com CYP2D6 no metabolismo da venlafaxina.

Inibidores de CYP2D6:

O uso concomitante de inibidores de CYP2D6 e da venlafaxina pode reduzir a metabolização da venlafaxina a ODV, resultando em aumento das concentrações plasmáticas da venlafaxina e decréscimo das concentrações plasmáticas de ODV. Como venlafaxina e ODV são farmacologicamente ativos, não é necessário ajuste de dose quando a venlafaxina é co-administrada com inibidores da CYP2D6.

Inibidores de CYP3A4:

O uso concomitante de inibidores de CYP3A4 e da venlafaxina pode aumentar os níveis de venlafaxina e de ODV. Portanto, recomenda-se cautela se o tratamento de um paciente incluir um inibidor da CYP3A4 e a venlafaxina concomitantemente.

Inibidores de CYP2D6 e CYP3A4:

Não foi estudado o uso concomitante da venlafaxina com medicamento(s) que potencialmente inibe(m) tanto a CYP2D6 quanto a CYP3A4, enzimas metabolizadoras primárias da venlafaxina. Entretanto, no uso concomitante se pode esperar um aumento das concentrações plasmáticas de venlafaxina. Portanto, recomenda-se cautela se o tratamento de um paciente incluir qualquer agente que produza inibição simultânea desses dois sistemas enzimáticos.

- **Terapia Eletroconvulsiva**

Não há dados clínicos que estabeleçam o benefício da terapia eletroconvulsiva combinada ao tratamento com cápsulas de liberação prolongada de **Venforin®**.

- **Interação com drogas de teste laboratoriais**

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

- **Relatos Espontâneos Pós-comercialização de Interação Medicamentosa**

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

As cápsulas de **Venforin® 37,5 mg** são de gelatina dura, na cor azul e branca, contendo pellets de cor branca a quase branca.

As cápsulas de **Venforin® 75 mg** são de gelatina dura, na cor branca, contendo pellets de cor branca a quase branca.

As cápsulas de **Venforin® 150 mg** são de gelatina dura, de cor bege e laranja, contendo pellets de cor branca a quase branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

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 dissolvidas, ou podem ser administradas cuidadosamente abrindo-se a cápsula e espalhando todo o conteúdo em uma colher de purê de maçã. Esta mistura de medicamento/alimento deve ser engolida imediatamente sem mastigar, seguido de um copo de água para assegurar a completa absorção das esferas.

- **Depressão Maior**

A dose inicial recomendada para venlafaxina em cápsulas de liberação controlada é de 75 mg, administrada uma vez por dia (1x/dia). Os pacientes que não respondem à dose inicial de 75 mg/dia podem beneficiar-se com o aumento da dose até, no máximo, 225 mg/dia. Para alguns pacientes pode ser desejável uma dose inicial de 37,5 mg/dia por 4 a 7 dias para permitir a adequação de novos pacientes à medicação antes do aumento para 75 mg/dia.

Embora a dose máxima recomendada para pacientes com depressão moderada seja de até 225 mg/dia para venlafaxina de liberação imediata, 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). Todavia, a experiência clínica com **Venforin®** com doses maiores de 225 mg/dia é muito limitada.

- **Transtorno de Ansiedade Generalizada**

A dose inicial recomendada para venlafaxina em cápsula de liberação controlada é de 75 mg, administrada uma vez por dia (1x/dia). Os pacientes que não respondem à dose inicial de 75 mg/dia podem beneficiar-se com o aumento da dose até, no máximo, 225 mg/dia. Para alguns pacientes pode ser desejável uma dose inicial de 37,5 mg/dia por 4 a 7 dias para permitir a adequação de novos pacientes à medicação antes do aumento para 75 mg/dia.

- **Fobia Social**

A dose inicial recomendada para venlafaxina em cápsulas de liberação controlada é de 75 mg, administrada uma vez por dia (1x/dia). Não há evidências de que doses maiores proporcionem algum benefício adicional.

• Transtorno do Pânico

Recomenda-se que a dose de 37,5 mg/dia de **Venforin®** seja usada por 7 dias. Depois, a dose deve ser aumentada para 75 mg/dia. Os pacientes que não respondem à dose inicial de 75 mg/dia podem beneficiar-se com o aumento da dose até, no máximo, 225 mg/dia.

• Ajustando doses de venlafaxina

As doses devem ser aumentadas em até 75 mg/dia, de acordo com a necessidade. O ajuste de dose deve ser realizado em intervalos aproximados de 2 semanas ou mais, mas não inferiores a 4 dias, uma vez que os níveis plasmáticos da venlafaxina no estado de equilíbrio e do seu principal metabólito são alcançados na maioria dos pacientes em 4 dias.

• Descontinuando a venlafaxina

Recomenda-se a redução gradativa da dose ao descontinuar o tratamento com a venlafaxina (ver **Precauções e 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.

Os seguintes sintomas foram relatados em associação com a repentina interrupção ou redução de dose ou retirada de tratamento: hipomania, ansiedade, agitação, nervosismo, confusão, insônia ou outros distúrbios do sono, fadiga, sonolência, parestesia, tontura, convulsão, vertigem, cefaléia, tinido, coordenação e equilíbrio prejudicados, tremor, sudorese, boca seca, anorexia, diarreia, náusea e vômito. Em estudos anteriores à comercialização, a maioria das reações à interrupção foi leve e foi resolvida sem tratamento.

• 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.

Devido à variabilidade individual no *clearance*, doses individuais podem ser aconselhadas.

• Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

A dose diária total da venlafaxina deve ser reduzida em até 50% em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Em alguns pacientes, reduções maiores que 50% podem ser adequadas.

Devido à variabilidade individual no *clearance*, doses individuais podem ser aconselhadas.

• Uso em Crianças

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

• Uso em Idosos

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão relacionadas de acordo com as categorias de frequência CIOMS:

Muito comum: > 10%

Comum: > 1% e < 10%

Incomum: > 0,1% e < 1%

Rara: > 0,01% e < 0,1%

Muito rara: < 0,01%

Frequência desconhecida: não pode ser estimada com base nos dados disponíveis

Reação muito comum: Cefaléia*.

Reação comum: Astenia/fadiga, calafrios*, hipertensão, vasodilatação (principalmente fogachos), palpitações*, redução do apetite, constipação, náusea, vômito, colesterol sérico aumentado (particularmente com administração prolongada e possivelmente com doses mais altas), perda de peso, sonhos anormais, diminuição da libido, tontura, boca seca, tônus muscular aumentado, insônia, nervosismo, parestesia, sedação, tremor, confusão*, despersonalização*, bocejos, sudorese (incluindo suores noturnos), anormalidade de acomodação visual, midríase, distúrbio visual, ejaculação/orgasmo anormal (homens), anorgasmia, disfunção erétil, micção prejudicada (principalmente hesitação) distúrbios menstruais associados com aumento de sangramento ou aumento de sangramento irregular* (p. ex.: menorragia, metrorragia), frequência urinária aumentada*.

Reação incomum: Angioedema* reação de fotossensibilidade, hipotensão,* hipotensão postural, síncope, taquicardia, bruxismo*, diarreia*, equimose, sangramento de membrana mucosa*, hemorragia gastrointestinal*, prova de função hepática anormal*, hiponatremia*, ganho de peso, apatia, alucinações, mioclonia, agitação*, coordenação e equilíbrio prejudicados*, erupção cutânea, alopecia*, paladar alterado, tinido*, orgasmo anormal (mulheres), retenção urinária, dispneia*.

Reação rara: Tempo de sangramento aumentado*, trombocitopenia*, hepatite*, Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Anti-Diurético (SIADH)*, acatisia/inquietação psicomotora*, convulsão, reação maníaca, síndrome neuroléptica maligna*, síndrome da serotonina, incontinência urinária*.

Reação muito rara: Anafilaxia*, prolongamento do intervalo QT*, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular (incluindo torsade de pointes)*, pancreatite*, discrasias sangüíneas* (incluindo agranulocitose*, anemia aplástica*, neutropenia* e pancitopenia*),

prolactina aumentada*, rabdomiólise*, delírio*, reações extrapiramidais (incluindo distonia e discinesia),* discinesia tardia, eosinofilia pulmonar*, eritema multiforme*, síndrome de Stevens-Johnson*, prurido,* urticária*, glaucoma de ângulo fechado*.

Frequência desconhecida: Necrólise epidérmica tóxica* e fratura óssea.

*Reações adversas identificadas durante o uso após aprovação.

Os seguintes sintomas foram relatados em associação com a repentina interrupção ou redução de dose ou retirada de tratamento: hipomania, ansiedade, agitação, nervosismo, confusão, insônia ou outros distúrbios do sono, fadiga, sonolência, parestesia, tontura, convulsão, vertigem, cefaléia, sintomas semelhantes à febre, tino, coordenação e equilíbrio prejudicados, tremor, sudorese, boca seca, anorexia, diarreia, náusea e vômito. Em estudos anteriores à comercialização, a maioria das reações à interrupção foi leve e resolvida sem tratamento.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Na experiência pós-comercialização, a superdosagem com venlafaxina ocorreu predominantemente em associação a álcool e/ou outros medicamentos. Os eventos mais frequentemente relatados em superdosagem incluem taquicardia, alterações do nível de consciência (variando de sonolência a coma), midríase, convulsão e vômitos. Outros eventos relatados incluem alterações no eletrocardiograma (por exemplo, prolongamento do intervalo QT, bloqueio de ramo, prolongamento do complexo QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensão, vertigem e morte.

Estudos retrospectivos publicados relatam que a superdosagem com a venlafaxina pode estar associada a um aumento do risco de resultados fatais em comparação ao observado com os antidepressivos ISRS, mas inferiores aos relacionados aos antidepressivos tricíclicos. Estudos epidemiológicos demonstraram que os pacientes tratados com a venlafaxina apresentam mais fatores de risco de suicídio do que os tratados com ISRS. Não se sabe ao certo qual o grau em que a observação de risco aumentado de resultados fatais pode ser atribuída à toxicidade da venlafaxina na superdosagem em oposição a algumas características dos pacientes tratados com a venlafaxina.

Para diminuir o risco de superdosagem, as prescrições de venlafaxina devem ser feitas na menor quantidade de medicamento consistente com o bom manejo do paciente.

• 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 ex-sangüíneo transfusão não apresentem benefícios. Não são conhecidos antídotos específicos da venlafaxina.

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

III) DIZERES LEGAIS:

Registro MS – 1.3569.0516

Farmacêutico Responsável: Dr. Adriano Pinheiro Coelho - CRF- SP nº 22.883

Registrado por:

EMS Sigma Pharma Ltda.

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08, Chácara Assay

CEP: 13186-901 - Hortolândia/SP

CNPJ nº: 00.923.140/0001-31

Indústria Brasileira.

Fabricado por:

EMS S/A

Hortolândia - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

EMS Sigma Pharma Ltda.

0800 191222

www.ems.com.br



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/07/2013	0599578/13-7	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP / VPS	Cápsula de liberação prolongada de 37,5mg e 75 mg contendo 7, 14, 15, 28, 30, 60 e 90 (EMB HOSP) Cápsula de liberação prolongada de 150 mg contendo 10, 14, 20, 28 e 30
15/08/2013	0677738/13-4	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de bula	15/08/2013	0677738/13-4	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de bula	15/08/2013	- Composição - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP / VPS	Cápsula de liberação prolongada de 37,5mg e 75 mg contendo 7, 14, 15, 28, 30, 60 e 90 (EMB HOSP) Cápsula de liberação prolongada de 150 mg contendo 10, 14, 20, 28 e 30
16/08/2013	0681190/13-6	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de bula	16/08/2013	0681190/13-6	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de bula	16/08/2013	- Composição - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP / VPS	Cápsula de liberação prolongada de 37,5mg e 75 mg contendo 7, 14, 15, 28, 30, 60 e 90 (EMB HOSP) Cápsula de liberação prolongada de 150 mg contendo 10, 14, 20, 28 e 30

		<p>(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de bula</p>			<p>(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de bula</p>	<p>- Como devo usar este medicamento?</p>	<p>VP</p>	<p>Cápsula de liberação prolonga de 37,5mg e 75 mg contendo 7, 14, 15, 28, 30, 60 e 90 (EMB HOSP) Cápsula de liberação prolongada de 150 mg contendo 10, 14, 20, 28 e 30</p>
--	--	---	--	--	---	---	-----------	--