

VENIZ® XR

cloridrato de venlafaxina

Sun Farmacêutica do Brasil Ltda.

Comprimido de liberação prolongada

37,5 mg

75 mg

150 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Veniz® XR

cloridrato de venlafaxina

APRESENTAÇÕES

Veniz® XR 37,5 mg, 75 mg e 150 mg: em embalagens com 30 comprimidos de liberação prolongada.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Veniz® XR 37,5 mg:

Cada comprimido de liberação prolongada contém:

cloridrato de venlafaxina.....42,428 mg
(equivalente a 37,5 mg de venlafaxina)

Excipientes.....q.s.p. 1 comprimido de liberação prolongada

Veniz® XR 75 mg:

Cada comprimido de liberação prolongada contém:

cloridrato de venlafaxina.....84,855 mg
(equivalente a 75 mg de venlafaxina)

Excipientes.....q.s.p. 1 comprimido de liberação prolongada

Veniz® XR 150 mg:

Cada comprimido de liberação prolongada contém:

cloridrato de venlafaxina.....169,710 mg
(equivalente a 150 mg de venlafaxina)

Excipientes.....q.s.p. 1 comprimido de liberação prolongada

Excipientes: hipromelose, povidona, lactose monoidratada, copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila, talco, estearato de magnésio, celulose microcristalina silicificada, crospovidona, dióxido de silício, laurilsulfato de sódio, vermelho allura 129 laca de alumínio, dispersão aquosa de etilcelulose, manitol, sebacato de dibutila, citrato de trietila, polissorbato 20, álcool polivinílico, polissorbato 80, macrogol, esmalte de goma laca, óxido de ferro preto, álcool butílico, propilenoglicol e hidróxido de amônio.

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 de 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.

A eficácia da venlafaxina no tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM) foi demonstrada tanto em testes de curto prazo quanto em testes de longo prazo (*Ver Resultados de Eficácia*).

Um episódio depressivo maior implica um humor depressivo evidente e relativamente persistente (quase todos os dias por 2 semanas, pelo menos) ou a perda do interesse ou prazer em quase todas as atividades, representando uma mudança da função anterior, e inclui a presença de, pelo menos, cinco dos nove sintomas listados a seguir, durante o mesmo período de duas semanas: humor depressivo, interesse ou prazer nitidamente diminuído nas atividades usuais, mudança significativa de peso e/ou apetite, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, aumento do cansaço, sentimentos de culpa ou inutilidade, raciocínio lento ou concentração prejudicada, tentativa de suicídio ou ideias suicidas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Transtorno Depressivo Maior

A eficácia do cloridrato de venlafaxina como um tratamento para o transtorno depressivo maior foi estabelecida em dois estudos de dose flexível de curto prazo, controlados com placebo em pacientes adultos que preencheram os critérios para transtorno depressivo maior do DSM-III-R ou DSM-IV.

Um estudo de 12 semanas utilizando doses de cloridrato de venlafaxina em um intervalo de 75 a 150 mg/dia (dose média para os que completaram foi de 136 mg/dia) e um estudo de oito semanas, utilizando doses de cloridrato de venlafaxina em um intervalo de 75 a 225 mg/dia (dose média para os que completaram foi de 177 mg/dia), demonstrou a superioridade do cloridrato de venlafaxina em relação ao placebo na pontuação HAM-D total e HAM-D deprimido, na pontuação total MADRS, no Clinical Global Impressions (CGI), no Item de Gravidade da Doença, e no item CGI de Melhoria Global. Em ambos os estudos, o cloridrato de venlafaxina também foi significativamente melhor do que placebo para certos fatores da HAM-D, incluindo o fator de ansiedade/ somatização, o fator de perturbação cognitiva, e o fator de retardamento, bem como para o índice de ansiedade psíquica.

Um estudo de 4 semanas de pacientes que preencheram os critérios do DSM-III-R para o transtorno depressivo maior com melancolia utilizando cloridrato de venlafaxina em uma faixa de 150 a 375 mg/dia (esquema de três doses por dia) demonstrou a superioridade de cloridrato de venlafaxina sobre o placebo. A dose média em sujeitos que completaram os testes era 350 mg/dia.

Exames de subconjuntos de gênero da população estudada não revelaram qualquer resposta diferencial com base no gênero.

Em um estudo de longo prazo, pacientes adultos que preencheram os critérios do DSM-IV para o transtorno depressivo maior que haviam respondido durante oito semanas a um teste aberto com cloridrato de venlafaxina (75, 150 ou 225 mg, qAM) foram randomizados para a continuação com a mesma dose de cloridrato de venlafaxina ou placebo, por até 26 semanas de observação para recaída. A resposta durante a fase aberta foi definida como uma pontuação de Severidade do item de doença CGI de ≤ 3 e uma pontuação total HAM-D-21 de ≤ 10 na avaliação do dia 56. Recaída durante a fase

duplo-cega foi definida da seguinte forma: (1) uma reaparição do transtorno depressivo maior, como definido pelos critérios do DSM-IV e um item CGI de Severidade da Doença com pontuação ≥ 4 (moderadamente doente), (2) 2 itens consecutivos CGI de Severidade da Doença com pontuação ≥ 4 , ou (3) um item final CGI de Severidade da Doença com pontuação ≥ 4 para qualquer paciente que abandonou o estudo por qualquer motivo. Os pacientes que receberam cloridrato de venlafaxina que continuaram o tratamento experimentaram taxas de recaída significativamente mais baixas nas 26 semanas subsequentes em comparação com aqueles que receberam placebo.

Em um segundo ensaio clínico de longo prazo, pacientes adultos que preencheram os critérios do DSM-III-R para transtorno depressivo maior, tipo recorrente, que responderam (HAM -D-21 pontuação total ≤ 12 , no 56º dia de avaliação) e continuaram a melhorar [definidos conforme os seguintes critérios forem atingidos do dia 56 até 180: (1) nenhuma pontuação total HAM-D-21 ≥ 20 ; (2) não mais do que 2 pontuações totais HAM-D-21 > 10 , e (3) nenhum item CGI de Severidade da Doença com pontuação ≥ 4 (moderadamente doente)] durante um período inicial de 26 semanas de tratamento com cloridrato de venlafaxina (100 a 200 mg/dia, num esquema de duas doses por dia) foram randomizados para continuação da mesma dose de comprimidos de cloridrato de venlafaxina ou para o placebo. O período de acompanhamento para observar os pacientes para a recaída, definida como um item CGI de Severidade da Doença com pontuação ≥ 4 , era de até 52 semanas. Os pacientes que receberam o tratamento continuado com cloridrato de venlafaxina experimentaram taxas de recaída significativamente mais baixas nas 52 semanas subsequentes em comparação com aqueles que receberam placebo.

Distúrbio de Ansiedade Generalizada

A eficácia da venlafaxina 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).

Referências Bibliográficas:

1. Feighner JP, Entsuah AR, McPherson MK: Efficacy of once-daily venlafaxine extended release (XR) for symptoms of anxiety in depressed outpatients. J Affect Disord 1998; 47:55-62.
2. Cunningham LA. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression: Venlafaxine XR 208 Study Group. Ann Clin Psychiatry 1997 Sep; 9: 157-64.
3. Thase ME. Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression: the Venlafaxine XR 209 Study Group. J Clin Psychiatry 1997 Sep; 58: 393-8
4. Hamilton MA. A rating scale for Depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.
5. Montgomery SA, A new depression scale designed to be sensitive to change. 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 JR, DuPont RL, Hedges D, et al: Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. 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

Veniz® XR é um comprimido de liberação prolongada para administração oral que contém cloridrato de venlafaxina, um antidepressivo estruturalmente novo. Cloridrato de venlafaxina é inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN). Seu nome químico é cloridrato de (R/S)-1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil) etil] ciclohexanol ou cloridrato de (±)-1-[α-[(dimetilamino)metil]-p-metoxibenzil] ciclohexanol e tem a fórmula molecular de C₁₇H₂₇NO₂HCl. O seu peso molecular é 313,87.

O cloridrato de venlafaxina comprimido de liberação prolongada é formulado como um comprimido de liberação prolongada para administração uma vez ao dia. O cloridrato de venlafaxina comprimido de liberação prolongada usam uma tecnologia com base em hidrogel para liberação de cloridrato de venlafaxina em uma taxa controlada por aproximadamente 24 horas. O sistema consiste em um comprimido de duas camadas cercado por uma camada parcialmente permeável. O núcleo do comprimido de duas camadas consiste em uma camada expansível colorida e uma segunda camada que contém o fármaco. Quando o comprimido entra em contato com um meio aquoso, os componentes solúveis da membrana semipermeável se dissolvem. A saturação da camada expansível

com o meio aquoso faz com que ele inche rapidamente. Então é exercida uma pressão mecânica no revestimento causando sua ruptura. O revestimento é removido da camada expansível apenas para expor a área pré-definida de onde a liberação do fármaco ocorre. A taxa de liberação controlada do fármaco é função da superfície da área controlada e dos excipientes da camada com o fármaco.

Os fragmentos biologicamente inertes do revestimento permanecem intatos e podem ser eliminados nas fezes.

- **Mecanismo de ação**

Acredita-se que o mecanismo da ação antidepressiva da venlafaxina nos seres humanos esteja associado com a sua potencialização da atividade neurotransmissora no sistema nervoso central. Estudos pré-clínicos demonstraram que a venlafaxina e seu metabólito ativo, O-desmetilvenlafaxina (ODV), são inibidores potentes da serotonina neuronal e da norepinefrina e inibidores fracos da recaptação de dopamina.

- **Farmacodinâmica**

Venlafaxina e seu metabólito ativo, O-desmetilvenlafaxina (ODV) não têm afinidade significativa com os receptores muscarínicos, histaminérgicos H_1 , ou adrenérgicos- α_1 in vitro. A atividade farmacológica nestes receptores é hipoteticamente associada com os vários anticolinérgicos, sedativos e efeitos cardiovasculares observados com outras drogas psicotrópicas. Venlafaxina e ODV não possuem atividade inibitória da monoamina oxidase (MAO).

- **Farmacocinética**

As concentrações no estado de equilíbrio da venlafaxina e O-desmetilvenlafaxina (ODV) no plasma são alcançados no prazo de 3 dias de terapia de dose múltipla oral. Venlafaxina e ODV exibiram cinética linear no intervalo de doses de 75 a 450 mg/dia. A meia-vida média $\pm$ SD de eliminação aparente de venlafaxina e ODV após a administração de 75 mg de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada sob condições de alimentação foi de $10,7 \pm 3,2$ horas e $12,5 \pm 3$ horas, respectivamente. A venlafaxina e ODV são minimamente ligados, em concentrações terapêuticas nas proteínas plasmáticas (27% e 30%, respectivamente).

Absorção e Distribuição

A venlafaxina é bem absorvida e extensivamente metabolizada no fígado. ODV é o único grande metabólito ativo.

Com base nos estudos de balanço de massa, pelo menos 92% de uma dose oral única de venlafaxina são absorvidos. A biodisponibilidade absoluta de venlafaxina é aproximadamente 45%. A administração de 75 mg de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada sob condições de alimentação resultou em média $\pm$ SD venlafaxina $C_{\text{máx}}$ de $26,9 \pm 13,4$ ng/mL e ASC de $1.536,3 \pm 496,8$ ng·h/mL, $T_{\text{máx}}$ foi de $6,3 \pm 2,3$ horas. ODV média $\pm$ SD $C_{\text{máx}}$, ASC, $T_{\text{máx}}$ após a administração de 75 mg de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada sob condições de alimentação foi de $97,9 \pm 29,4$ ng/mL, $2.926 \pm 746,1$ ng·h/mL e $11,6 \pm 2,9$ horas, respectivamente.

A administração de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada (150 mg Q24 horas) geralmente resultaram em $C_{\text{máx}}$ menor (150 ng/mL para a venlafaxina e 260 ng/mL para ODV) e, posteriormente, $T_{\text{máx}}$ (5,5 horas para venlafaxina e 9 horas para ODV) do que para os comprimidos de venlafaxina de

liberação imediata ($C_{\text{máx}}$ para a liberação imediata de 75 mg q12 horas foram 225 ng/mL para a venlafaxina e 290 ng/mL para ODV; $T_{\text{máx}}$ eram 2 horas para venlafaxina e 3 horas para ODV). Quando doses diárias equivalentes foram administradas como um comprimido de liberação imediata ou a forma de liberação prolongada de venlafaxina, a exposição à venlafaxina e ODV seria semelhante para os dois tratamentos. Cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada, por conseguinte, proporciona uma taxa de absorção mais lenta, mas na mesma extensão da absorção em comparação com o comprimido de liberação imediata.

Alimentos não afetaram os parâmetros farmacocinéticos da ASC, $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$ e da venlafaxina ou seu metabólito ativo, ODV, após a administração de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada. Tempo de administração (AM vs PM) não afeta a farmacocinética da venlafaxina e ODV.

Doses iguais de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada são bioequivalentes ao Efexor XR* cápsulas quando administradas após alimentação.

Metabolismo e excreção

Após a absorção, a venlafaxina sofre metabolismo pré-sistêmico extenso no fígado, principalmente de ODV, mas também a N-desmetil-venlafaxina, N,O-didesmetilvenlafaxina, e outros metabólitos secundários. Estudos in vitro indicam que a formação de ODV é catalisada pelo CYP2D6; o que foi confirmado em um estudo clínico mostrando que os pacientes com níveis baixos CYP2D6 ("metabolizadores pobres") tinham aumentado os níveis de venlafaxina e níveis reduzidos de ODV em comparação com as pessoas com CYP2D6 normal ("metabolizadores extensivos"). As diferenças entre os metabolizadores pobres CYP2D6 e extensivos, no entanto, não se espera que sejam clinicamente importantes, pois a soma de venlafaxina e ODV é semelhante nos dois grupos e venlafaxina e ODV são farmacologicamente equipotentes.

Aproximadamente 87% de uma dose de venlafaxina é recuperada na urina em 48 horas como a venlafaxina inalterada

(5%), ODV não conjugada (29%), ODV conjugada (26%), ou de outros metabólitos menores inativos (27%). A eliminação renal da venlafaxina e seus metabólitos é, portanto, a principal via de excreção.

• Efeito dos Alimentos

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

• Populações especiais

Idade e sexo: A análise farmacocinética da população de 404 pacientes tratados com venlafaxina de dois estudos envolvendo tanto posologias de duas vezes ao dia e três vezes ao dia mostrou que os níveis plasmáticos de dose normalizada de venlafaxina ou ODV foram inalterados por idade ou sexo. O ajuste da dose com base na idade ou sexo do paciente geralmente não é necessário.

Metabolizadores Extensivos/Pobres: as concentrações plasmáticas de venlafaxina foram maiores nos metabolizadores pobres de CYP2D6 do que nos metabolizadores extensivos. Como a exposição total (ASC) da venlafaxina e ODV foi semelhante nos grupos de metabolizador pobres e extensivos, não há nenhuma necessidade de diferentes regimes de dosagem de venlafaxina para estes dois grupos.

Doença hepática: Em 9 indivíduos com cirrose hepática, a disposição farmacocinética da venlafaxina e ODV foi alterada de forma significativa após a administração oral de venlafaxina. A meia-vida de eliminação da venlafaxina foi prolongada em cerca de 30% e a depuração diminuiu cerca de 50% em

indivíduos com cirrose hepática em comparação com indivíduos normais. A meia-vida de eliminação da ODV aumentou cerca de 60% e a depuração diminuiu cerca de 30% em indivíduos com cirrose hepática em comparação com indivíduos normais. Um elevado grau de intervariabilidade foi notado. Três pacientes com cirrose mais grave tiveram uma diminuição mais substancial na depuração da venlafaxina (cerca de 90%) em comparação com indivíduos normais.

Em um segundo estudo, a venlafaxina foi administrada por via oral e por via intravenosa em indivíduos normais (n = 21), e em indivíduos Child-Pugh A (n = 8) e Child-Pugh B (n = 11) (levemente e moderadamente deficientes, respectivamente).

A biodisponibilidade oral de Venlafaxina foi aumentada de 2 a 3 vezes, a meia-vida de eliminação oral foi aproximadamente o dobro do tempo e a depuração oral foi reduzida em mais da metade, em comparação com indivíduos normais. Em indivíduos com insuficiência hepática, a meia-vida de eliminação oral da ODV foi prolongada em cerca de 40%, enquanto que a depuração oral da ODV foi semelhante ao de indivíduos normais. Um elevado grau de intervariabilidade foi notado.

É necessário o ajuste da dose nestes pacientes com insuficiência hepática.

Doença renal: Num estudo de insuficiência 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 doentes com insuficiência renal (TFG = 10 a 70 mL/min), em comparação com indivíduos normais. Nos pacientes em diálise, a meia-vida de eliminação da venlafaxina foi prolongada em cerca de 180% e a depuração foi reduzida em cerca de 57% em comparação com indivíduos normais. Do mesmo modo, a meia-vida de eliminação de ODV foi prolongada em cerca de 40%, apesar do *clearance* não ter sido alterado em doentes com insuficiência renal (TFG = 10 a 70 mL/min) em comparação com indivíduos normais. Nos pacientes em diálise, a meia-vida de eliminação da ODV foi prolongada em cerca de 142% e a depuração foi reduzida em cerca de 56% em comparação com indivíduos normais. Um alto grau de intervariabilidade individual foi observado. É necessário o ajuste da dose nestes pacientes.

• Dados Pré-Clínicos de Segurança

Carcinogênese

A venlafaxina foi administrada a camundongos por sonda oral, durante 18 meses, em doses de até 120 mg/kg por dia, o que foi 1,7 vezes a dose máxima recomendada para humanos numa base de mg/m². A venlafaxina também foi administrada a ratos por sonda oral 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 foram 1 vez (ratos machos) e 6 vezes (ratos fêmeas) as concentrações plasmáticas de pacientes que receberam a dose humana máxima recomendada. Os níveis plasmáticos do metabólito O-desmetil foram menores em ratos do que em pacientes que receberam a dose máxima recomendada. Os tumores não foram aumentados por tratamento com a venlafaxina em camundongos ou ratos.

Mutagênese

A venlafaxina e o principal metabólito humano, O-desmetilvenlafaxina (ODV), não foram mutagênicos no teste Ames de mutação reversa em bactérias *Salmonella* ou no teste chinês de mutação genética da célula mamífera em ovário de hamster/HGPRT. A venlafaxina também não foi mutagênica ou clastogênica no teste de transformação celular em ratos BALB/c-3T3 in vitro, no teste

de troca de cromátides irmãs em células de ovário de hamster chinês cultivadas, ou no teste de aberração vivocromossômica na medula óssea de ratos. A ODV não foi clastogênico no teste chinês cromossômico de células de ovário de hamster in vitro, mas provocou uma resposta clastogênica no ensaio de aberração vivocromossômica na medula óssea de ratos.

Diminuição da fertilidade

Reprodução e estudos de fertilidade em ratos não mostraram nenhum efeito na fertilidade masculina ou feminina em doses orais de até 2 vezes a dose humana máxima recomendada numa base de mg/m².

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

Não se recomenda o uso de antidepressivos, incluindo **Veniz® XR**, em mulheres grávidas ou em fase de amamentação, a menos que o médico considere que os benefícios superem os riscos. O uso do medicamento no último trimestre de gestação e até no período próximo ao parto obriga a observar o recém-nascido para eventuais efeitos da retirada de venlafaxina.

Veniz® XR é contraindicado: (1) em pacientes alérgicos a qualquer componente da formulação, (2) pacientes recebendo antidepressivos do tipo inibidores da monoamina oxidase (IMAO), como por exemplo: fenelzina, iproniazida, isocarboxazida, nialamida, pargilina, selegilina, toloxatona, tranilcipromina, brofaromina e moclobemida.

O tratamento com o **Veniz® XR** não deve ser iniciado no período de, no mínimo, 14 dias após a descontinuação do tratamento com um inibidor da monoamina oxidase (IMAO); O **Veniz® XR** deve ser descontinuado por, no mínimo, 7 dias antes do início do tratamento com qualquer IMAO.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Piora Clínica e Risco de Suicídio

Os pacientes com transtorno depressivo maior, tanto adultos, quanto pediátricos, podem ter um agravamento da sua depressão e/ou aparecimento de ideias e comportamento suicidas (risco de suicídio) ou mudanças incomuns no comportamento, quer estejam ou não tomando medicamentos antidepressivos, e o risco pode persistir até que ocorra uma remissão significativa. O suicídio é um risco conhecido da depressão e de outros transtornos psiquiátricos, e estes próprios transtornos são os melhores preditores de suicídio. No entanto, há tempos tem havido uma preocupação de que os antidepressivos possam ter um papel na indução do agravamento da depressão e no surgimento do risco de suicídio em certos pacientes durante as fases iniciais do tratamento. Análises combinadas de estudos placebo controlados de curto prazo de drogas antidepressivas (ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e outras) mostraram que estas drogas aumentam o risco de pensamentos suicidas (risco de suicídio) em crianças, adolescentes e jovens adultos (de 18 a 24 anos) com

transtorno depressivo maior (TDM) e outros transtornos psiquiátricos. Estudos de curto prazo não mostraram um aumento do risco de suicídio ao utilizar antidepressivos, quando comparados ao placebo, em adultos com mais de 24 anos; há uma redução no risco ao usar antidepressivos, quando comparados ao placebo, em adultos com 65 anos ou mais.

As análises combinadas de estudos placebo-controlados em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior, transtorno obsessivo compulsivo (TOC) ou outros transtornos psiquiátricos incluíram um total de 24 estudos de curto prazo de 9 drogas antidepressivas em mais de 4440 pacientes. As análises combinadas de testes placebo-controlados em adultos com transtorno depressivo maior ou outros transtornos psiquiátricos incluíram um total de 295 testes de curto prazo (duração média de 2 meses) de 11 drogas antidepressivas em mais de 77.000 pacientes.

Houve uma variação considerável no risco de suicídio entre as drogas, mas houve uma tendência ao aumento do risco em pacientes jovens para quase todas as drogas estudadas. Houve diferenças no risco absoluto de suicídio entre as diferentes indicações, sendo a mais alta incidência no transtorno obsessivo compulsivo. No entanto, as diferenças de risco (drogas vs. placebo) foram relativamente estáveis dentro das faixas de idade e nas indicações. Estas diferenças de risco (diferença droga-placebo no número de casos de risco de suicídio para 1000 pacientes tratados) estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1

Faixa de idade	Diferença Droga-Placebo em número de casos de risco de suicídio por 1000 pacientes tratados
	Aumento comparado ao Placebo
<18	14 casos mais
	Diminuição comparada ao Placebo
18 a 24	5 casos mais
25 a 64	1 caso menos
≥ 65	6 casos menos

Não ocorreu nenhum suicídio em nenhum dos estudos com crianças. Houve suicídios nos estudos com adultos, mas o número foi insuficiente para chegar a uma conclusão sobre o efeito da droga no suicídio.

Não se sabe se o risco de suicídio pode ser extrapolado ao uso prolongado, por exemplo, mais de vários meses. No entanto, há evidência substancial de estudos de manutenção placebo-controlados em adultos com depressão de que o uso de antidepressivos pode retardar a recorrência da depressão.

Todos os pacientes tratados com antidepressivos por alguma indicação devem ser monitorados adequadamente e observados cuidadosamente quanto à piora clínica, tendências suicidas ou mudanças incomuns em seu comportamento, especialmente durante os meses iniciais da terapia medicamentosa, ou no momento de mudar a dose, quer seja ela aumentada ou diminuída.

Os seguintes sintomas foram relatados em pacientes adultos e pediátricos tratados com antidepressivos por transtorno depressivo maior assim como outras indicações, tanto psiquiátricas quanto não psiquiátricas: ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade,

agressividade, impulsividade, acatisia (inquietação psicomotora), hipomania e mania. Apesar de não ter sido estabelecida uma associação casual entre o aparecimento de tais sintomas e o agravamento da depressão e/ou o aparecimento de impulsos suicidas, há uma preocupação de que esses sintomas possam ser precursores do surgimento do risco de suicídio. Os familiares e cuidadores dos pacientes que estão sendo tratados com antidepressivos por transtorno depressivo maior ou outras indicações, tanto psiquiátricas quanto não psiquiátricas, devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar os pacientes com relação ao aparecimento de agitação, irritabilidade, mudanças incomuns no comportamento e os outros sintomas descritos acima, além do surgimento do risco de suicídio, e devem relatar estes sintomas imediatamente ao profissional de saúde responsável pelo paciente. Tal monitoramento deve incluir a observação diária feita por familiares e cuidadores. Deve-se prescrever a quantidade mínima de comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada consistente com um bom controle do paciente, de forma a reduzir o risco de overdose.

Deve ser considerada a mudança de terapia medicamentosa, incluindo a possibilidade de interromper a medicação, em pacientes cuja depressão está piorando persistentemente, ou com o aparecimento de risco de suicídio ou sintomas que possam ser precursores do agravamento da depressão ou ideias suicidas, especialmente se esses sintomas são graves, de aparição súbita ou não faziam parte dos sintomas que o paciente apresentava.

Se for decidido interromper o tratamento, a dose do medicamento deve ser reduzida gradualmente, tão rápido quanto for possível, mas sabendo que a interrupção abrupta pode estar associada a certos sintomas.

Um episódio depressivo maior pode ser a apresentação inicial de um transtorno bipolar. De modo geral acredita-se (apesar de não estar estabelecido em estudos controlados) que tratar este episódio só com antidepressivo pode aumentar a probabilidade da precipitação de um episódio maníaco/misto em pacientes com risco de transtorno bipolar.

Não se sabe se alguns dos sintomas descritos acima podem causar esta conversão. No entanto, antes de iniciar o tratamento com antidepressivos, os pacientes com sintomas depressivos devem ser examinados adequadamente para determinar se correm o risco de ter transtorno bipolar; tal exame deve incluir um histórico psiquiátrico detalhado, incluindo histórico familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão. Deve-se destacar que não está aprovado o uso dos comprimidos de liberação prolongada de cloridrato de venlafaxina para o tratamento da depressão bipolar.

- **Reações semelhantes à Síndrome da Serotonina ou Síndrome Maligna Neuroléptica (SMN)**

O desenvolvimento de reações de potencial risco à vida tipo Síndrome da Serotonina ou Síndrome Maligna Neuroléptica (SMN) tem sido relatado com o uso de IRSN (Inibidores da Recaptação da Norepinefrina e Serotonina, como, por exemplo, venlafaxina e duloxetina) e ISRS (Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina, como, por exemplo, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina) sozinhos, incluindo o tratamento com **Veniz® XR**, mas particularmente com o uso concomitante de drogas serotoninérgicas (incluindo triptanos), com drogas que prejudicam o metabolismo da serotonina (incluindo IMAO) ou com antipsicóticos ou outros antagonistas da dopamina. Os sintomas da síndrome de serotonina podem incluir mudanças no estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (por exemplo, taquicardia, pressão sanguínea lábil, hipertermia), aberrações neuromusculares (por exemplo,

hiperreflexia, descoordenação) e/ou sintomas gastrointestinais (por exemplo, náusea, vômitos, diarreia).

A Síndrome da serotonina, em suas formas mais graves, pode se assemelhar à Síndrome maligna neuroléptica, que inclui hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica, com possível flutuação rápida dos sinais vitais e mudanças no estado mental. Os pacientes devem ser monitorados quanto ao aparecimento de sinais e sintomas como os da síndrome de serotonina ou SMN.

É contraindicado o uso concomitante de **Veniz® XR** com IMAO com a intenção de tratar a depressão. Se o tratamento concomitante de **Veniz® XR** com agonistas dos receptores da 5-hidroxitriptamina (triptanos) for justificado clinicamente, recomenda-se uma observação cuidadosa do paciente, particularmente durante o início do tratamento e ao aumentar as doses.

Não é recomendando o uso de **Veniz® XR** com precursores da serotonina (como o triptofano).

O tratamento com **Veniz® XR** e qualquer outro agente serotoninérgico ou antidopaminérgico concomitante, incluindo antipsicóticos, deve ser interrompido imediatamente se os eventos acima ocorrerem, e deve ser iniciado um tratamento de suporte sintomático.

- **Midríase**

Foram relatados casos de midríase associados à venlafaxina; portanto, os pacientes com aumento da pressão intraocular ou aqueles com risco de terem glaucoma agudo de ângulo fechado (glaucoma de ângulo fechado) devem ser monitorados.

- **Fraturas ósseas**

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

- **Uso em pacientes cardiopatas**

Experiências de pré-comercialização com a venlafaxina em pacientes com doença sistêmica concomitante são limitadas. Aconselha-se precaução na administração de **Veniz® XR** em pacientes com doenças ou condições que possam afetar as respostas hemodinâmicas.

A venlafaxina não foi avaliada ou utilizada em qualquer extensão apreciável em pacientes com histórico recente de infarto do miocárdio ou doença cardíaca instável. Pacientes com estes diagnósticos foram sistematicamente excluídos de muitos estudos clínicos durante os testes de pré-comercialização da venlafaxina. Foram analisados os eletrocardiogramas para 275 pacientes que receberam cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada e 220 pacientes que receberam placebo em 8 a 12 semanas, em estudos duplo-cegos e controlados por placebo do transtorno depressivo maior. A mudança média da linha de base no intervalo QT corrigido (QTc) para os pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada em estudos de transtorno depressivo maior foi aumentada em relação aos pacientes tratados com placebo (aumento de 4,7 ms para o cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada e diminuição de 1,9 ms para o placebo).

Nestes mesmos estudos, a alteração média da linha de base na frequência cardíaca em pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada nos estudos de transtorno depressivo maior foi significativamente maior do que no placebo (um aumento médio de 4 batimentos por minuto para cloridrato de venlafaxina e 1 batida por minuto para placebo).

Num estudo de dose flexível, com doses de cloridrato de venlafaxina na faixa de 200 a 375 mg/dia e a dose média maior do que 300 mg/dia, os pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina de liberação imediata tiveram um aumento significativo em frequência cardíaca de 8,5 batimentos por minuto em comparação com 1,7 batimentos por minuto no grupo placebo.

Como foi observado aumentos da frequência cardíaca, o cuidado deve ser exercido em pacientes cujas condições médicas subjacente possam ser comprometidas pelo aumento da frequência cardíaca (por exemplo, pacientes com hipertireoidismo, insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio recente).

Avaliação dos eletrocardiogramas de 769 pacientes que receberam cloridrato de venlafaxina comprimidos de liberação imediata de 4 a 6 semanas, em estudo duplo-cego, controlados por placebo mostrou que a incidência de anomalias emergentes da condução de testes não diferiu do placebo.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbita).

- **Potencial de Interação com os Inibidores de Monoamina oxidase**

Foram relatadas reações adversas, algumas sérias, em pacientes que interromperam recentemente o tratamento com inibidores de monoamina oxidase e começaram a usar venlafaxina, ou que interromperam o tratamento com venlafaxina antes de começar a usar IMAO. Estas reações incluíram tremor, mioclonia, diaforese, náusea, vômitos, rubor, tontura, hipertermia com características semelhantes à síndrome maligna neuroléptica, convulsões e morte. Em pacientes que tomam antidepressivos com propriedades farmacológicas semelhantes à venlafaxina associados com IMAO também há relatos de reações sérias, às vezes fatais. Para um inibidor de receptação de serotonina, estas reações incluíram hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonômica com flutuação rápida dos sinais vitais e mudanças no estado mental que incluem agitação extrema evoluindo para delírio e coma. Alguns casos apresentaram características semelhantes à síndrome maligna neuroléptica. Foram relatados casos de severa hipertermia e convulsões, às vezes fatais, na associação de antidepressivos tricíclicos e IMAO. Estas reações também foram relatadas em pacientes que interromperam recentemente o uso dessas drogas e começaram a usar IMAO. Os efeitos do uso combinado de venlafaxina e IMAO não foram estudados em humanos ou animais. Portanto, como a venlafaxina é um inibidor da receptação tanto da norepinefrina quanto da serotonina, recomenda-se não usar os comprimidos de **Veniz® XR** associados a um IMAO, ou em menos de 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO. Com base na meia-vida da venlafaxina, deve-se esperar, no mínimo, 7 dias após a interrupção do uso da venlafaxina para começar a usar o IMAO.

Hipertensão Persistente

O tratamento com comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada está associado à hipertensão persistente (definida como hipertensão diastólica relacionada ao tratamento (SDBP) ≥ 90 mmHg e ≥ 10 mmHg acima do padrão em 3 visitas consecutivas durante a terapia) (ver Tabela 2). Uma análise de estudos com pacientes usando comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação imediata que preenchiam os critérios de hipertensão persistente revelou um aumento dose-dependente na incidência da hipertensão persistente ao usar cloridrato de venlafaxina de liberação imediata (ver Tabela 3).

Um número insuficiente de pacientes recebeu doses médias de comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada acima de 300mg/dia para avaliar completamente a incidência do aumento persistente da pressão sanguínea com essas doses altas.

Tabela 2: Número (%) de aumentos persistentes da hipertensão diastólica em estudos pré-comercialização com comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada por indicação

Transtorno Depressivo Maior (75 a 375mg/dia)
19/705 (3)

Tabela 3: Incidência (%) de aumentos persistentes da hipertensão diastólica em estudos com comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada

Venlafaxina mg/dia	Incidência
<100	3%
>100 a ≤200	5%
>200 a ≤300	7%
>300	13%

Em estudos pré-comercialização sobre transtorno depressivo maior, 0,7% (5/705) dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada interromperam o tratamento devido à elevada pressão sanguínea.

Entre esses pacientes, a maior parte do aumento da pressão sanguínea ocorreu num pequeno intervalo (12 a 16 mmHg, SDBP).

Aumentos persistentes da hipertensão diastólica podem acarretar efeitos adversos. Foram relatados casos de pressão sanguínea elevada que requerem tratamento imediato em pesquisas pós-comercialização. A hipertensão pré-existente deve ser controlada antes do tratamento com venlafaxina. Recomenda-se que os pacientes tratados com comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada monitorem sua pressão sanguínea regularmente. Para pacientes que tenham um aumento persistente da pressão sanguínea durante o tratamento com venlafaxina, deve ser considerada a redução da dose ou a interrupção do tratamento.

Aumentos na Pressão Sistólica e Diastólica

Em estudos pré-comercialização placebo-controlados, houve mudanças na pressão sanguínea média (ver Tabela 4 para mudanças médias na pressão sistólica e diastólicas altas). Na maioria das indicações, era evidente um aumento da hipertensão sistólica e diastólica, relacionado à dose, em pacientes tratados com comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada.

Tabela 4: Mudanças médias finais durante a terapia em relação aos resultados padrão da pressão sistólica e diastólica (mmHg) por indicação, duração do estudo e dose em estudos placebo-controlados

	Comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada mg/dia		Placebo
	≤75	>75	

	Hipertensão Sistólica	Hipertensão Diastólica	Hipertensão Sistólica	Hipertensão Diastólica	Hipertensão Sistólica	Hipertensão Diastólica
Transtorno Depressivo Maior 8 a 12 semanas	-0,28	0,37	2,93	3,56	-1,08	-0,10

Em todos os testes clínicos, 1,4% dos pacientes nos grupos tratados com comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada tiveram um aumento ≥ 15 mmHg na hipertensão diastólica com pressão sanguínea ≥ 105 mmHg quando comparados a 0,9% dos pacientes nos grupos placebo. De forma semelhante, 1% dos pacientes nos grupos tratados com comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada tiveram um aumento ≥ 20 mmHg na hipertensão sistólica com pressão sanguínea ≥ 180 mmHg quando comparados a 0,3% dos pacientes nos grupos placebo.

• **Interrupção do Tratamento com Veniz® XR**

Os sintomas da interrupção têm sido avaliados sistematicamente em pacientes tomando venlafaxina, para incluir estudos prospectivos de testes clínicos e pesquisas retrospectivas de estudos de transtorno depressivo maior. A interrupção abrupta ou a redução das doses de **Veniz® XR** em doses variadas tem sido associada ao aparecimento de novos sintomas, cuja frequência aumenta com o aumento da dose e da duração do tratamento. Os sintomas relatados incluem agitação, anorexia, ansiedade, confusão, coordenação e equilíbrio prejudicados, diarreia, tontura, boca seca, humor disfórico, fasciculação, cansaço, cefaleias, hipomania, insônia, náusea, nervosismo, distúrbios sensoriais (incluindo sensação de choque elétrico), sonolência, suor, tremor, vertigem e vômitos.

Durante a comercialização de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada, outro IRSN (Inibidores de Recaptação de Serotonina e Norepinefrina Inibidores) e IRSS (Inibidor da Recaptação Seletiva da Serotonina), houve notificações espontâneas de reações adversas ocorridas com a interrupção desses medicamentos, particularmente quando abrupta, incluindo as seguintes: humor disfórico, irritabilidade, agitação, tontura, distúrbios sensoriais (por exemplo, parestesia como sensações de choque elétrico), ansiedade, confusão, dor de cabeça, letargia, labilidade emocional, insônia, hipomania, zumbido nos ouvidos e convulsões. Enquanto essas reações são geralmente autolimitadas, houve relatos de sintomas de descontinuação graves.

Os pacientes devem ser monitorados para esses sintomas quando se interrompe o tratamento com **Veniz® XR**. Uma redução gradual da dose, em vez de interrupção abrupta é recomendada sempre que possível. Se ocorrerem sintomas intoleráveis após uma diminuição da dose ou após a descontinuação do tratamento, retomar a dose anteriormente prescrita pode ser considerado. O médico pode voltar a diminuir a dose, mas a um ritmo mais gradual.

• **Insônia e Nervosismo**

Insônia e nervosismo causados pelo tratamento foram mais comumente relatados em pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina, do que nos tratados com placebo em análises combinadas de transtorno depressivo maior de curto prazo, como mostrado na Tabela 5.

Tabela 5 - Incidência de insônia e nervosismo no Transtorno Depressivo Maior Controlado com Placebo

	Transtorno Depressivo Maior
--	-----------------------------

	Cloridrato de venlafaxina	Placebo
Sintoma	n=357	n=285
Insônia	17%	11%
Nervosismo	10%	5%

Insônia e nervosismo levaram, cada um, à descontinuação da droga em 0,9% dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina em estudos de transtorno depressivo maior.

• Alterações de Peso

Pacientes adultos: Uma perda de 5% ou mais do peso corporal ocorreu em 7% dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina e 2% dos pacientes tratados com placebo, nos testes de controle de placebo de curto prazo do transtorno depressivo maior. A taxa de interrupção para a perda de peso associada ao cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada foi de 0,1% nos estudos de transtorno depressivo maior. Em outros estudos controlados com placebo, 4% dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada e 1% dos pacientes tratados com placebo mantiveram a perda de 7% ou mais do peso do corpo durante até 6 meses de tratamento. Nenhum dos pacientes que recebeu cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada em outros estudos interrompeu o tratamento por perda de peso.

A segurança e eficácia terapêutica de venlafaxina em combinação com agentes de perda de peso, incluindo a fentermina, não foram estabelecidos. A coadministração de **Veniz® XR** e agentes de perda de peso não são recomendadas. **Veniz® XR** não é indicado para perda de peso, sozinho ou em combinação com outros produtos.

Pacientes Pediátricos: A perda de peso também foi observada em pacientes pediátricos (idades entre 6 a 17 anos), recebendo cloridrato de venlafaxina. Em uma análise combinada de quatro duplo-cegos de oito semanas, controlados por placebos ambulatoriais com doses flexíveis para transtorno depressivo maior (TDM), os pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada perderam uma média de 0,45 kg (n = 333), enquanto doentes tratados com placebo ganharam uma média de 0,77 kg (n = 333). Mais pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada do que os tratados com placebo experimentaram uma perda de peso de, pelo menos, 3,5% nos estudos (18% dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada contra 3,6% dos pacientes tratados com placebo, p <0,001). A perda de peso não foi limitada a pacientes com anorexia derivada do tratamento.

Os riscos associados com o uso de longo prazo de cloridrato de venlafaxina foram avaliados em um estudo aberto de Transtorno Depressivo Menor em crianças e adolescentes que receberam cloridrato de venlafaxina por até seis meses.

As crianças e adolescentes no estudo tiveram aumento de peso menor que o esperado com base em dados de pares por idade e sexo. A diferença entre o ganho de peso observado e o ganho de peso esperado era maior para as crianças (<12 anos) do que para adolescentes (≥ 12 anos).

• Alterações de Altura

Pacientes pediátricos: Durante os estudos de Transtorno Depressivo Menor controlados com placebo em oito semanas, pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina cresceram uma média de 0,8 cm (n = 146), enquanto os pacientes tratados com placebo cresceram uma média de 0,7 centímetros (n =

147). No estudo aberto de Transtorno Depressivo Menor em seis meses, crianças e adolescentes tinham crescimento menor que o esperado com base em dados pareados por idade e sexo. A diferença entre as taxas de crescimento observadas e taxas de crescimento esperadas foi maior para as crianças (< 12 anos) do que para adolescentes (≥ 12 anos).

- **Alterações de Appetite**

Pacientes Adultos: anorexia derivada do tratamento foi mais comumente relatada em pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina (8%) do que nos doentes tratados com placebo (4%) nos estudos de transtorno depressivo maior duplo-cego de curto prazo, controlado por placebo. A taxa de descontinuação por anorexia associada com cloridrato de venlafaxina foi de 1%, em estudos de transtornos depressivos maiores.

Pacientes Pediátricos: Diminuição do apetite foi observada em pacientes pediátricos que receberam cloridrato de venlafaxina. Nos ensaios controlados com placebo em transtorno depressivo maior, 10% dos pacientes com idade entre 6 a 17 anos tratados com cloridrato de venlafaxina por até oito semanas e 3% dos pacientes tratados com placebo relataram anorexia derivada do tratamento (falta de apetite). Nenhum dos pacientes que receberam cloridrato de venlafaxina descontinuou o uso por anorexia ou perda de peso.

- **Ativação de Mania/Hipomania**

Durante estudos de pré-comercialização do transtorno depressivo maior, mania ou hipomania ocorreu em 0,3% dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada e 0% de pacientes tratados com placebo. Em todos os testes de pré-comercialização de transtorno depressivo maior tratado com cloridrato de venlafaxina comprimidos de liberação imediata, mania ou hipomania ocorreu em 0,5% dos doentes tratados, em comparação com 0% de doentes tratados com placebo. Mania/hipomania também tem sido relatada em uma pequena proporção de pacientes com transtornos do humor que foram tratados com outros medicamentos comercializados para o tratamento de transtorno depressivo maior. Tal como acontece com todas as drogas eficazes no tratamento do transtorno depressivo maior, cloridrato de venlafaxina deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de mania.

- **Hiponatremia**

A hiponatremia pode ocorrer como um resultado de tratamento com IRSS e IRSN, incluindo cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada. Em muitos casos, a hiponatremia parece ser o resultado da síndrome da secreção do hormônio antidiurético inadequado (SSHA). Casos com sódio sérico inferior a 110 mmol/L foram relatados. Pacientes idosos podem ter maior risco de desenvolver hiponatremia com IRSS e IRSN. Além disso, os pacientes que tomam diuréticos ou que são depletados de volume de outra maneira podem estar em maior risco. A descontinuação do Cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada deve ser considerada em pacientes com hiponatremia sintomática e intervenção médica apropriada deve ser instituída.

Sinais e sintomas de hiponatremia incluem dor de cabeça, dificuldade de concentração, perda de memória, confusão, fraqueza e instabilidade, o que pode levar a quedas. Sinais e sintomas associados com casos mais graves e/ou agudos incluíram alucinações, síncope, convulsões, coma, parada respiratória e morte.

- **Convulsões**

Durante a experiência de pré-comercialização, não ocorreram convulsões entre 705 pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada nos estudos de transtorno depressivo maior. Em todos os testes de transtorno depressivo maior para pré-comercialização com cloridrato de venlafaxina comprimidos de liberação imediata, convulsões foram relatadas em várias doses em 0,3% (8/3082) dos pacientes tratados com a venlafaxina. **Veniz® XR**, como muitos antidepressivos deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de convulsões e deve ser descontinuado em qualquer paciente que desenvolva convulsões.

- **Sangramento Anormal**

IRSS e IRSN, incluindo cloridrato de venlafaxina, podem aumentar o risco de eventos hemorrágicos. O uso concomitante de aspirina, anti-inflamatórios não esteroidais, varfarina e outros anticoagulantes pode aumentar este risco. Os relatos de caso e estudos epidemiológicos (caso-controle e desenho de coorte) demonstraram uma associação entre o uso de drogas que interferem com a recaptação da serotonina e a ocorrência de sangramento gastrointestinal. Os episódios hemorrágicos relacionados com o uso de IRSS e IRSN variaram entre equimoses, hematomas, epistaxe, petéquias e hemorragias fatais.

Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de sangramento associado ao uso concomitante de **Veniz® XR** e AINE, aspirina ou outras drogas que afetam a coagulação.

- **Elevação do Colesterol Sérico**

Aumentos clinicamente relevantes no colesterol sérico foram registrados em 5,3% dos pacientes tratados com venlafaxina e 0% dos pacientes tratados com placebo durante pelo menos 3 meses em estudos controlados com placebo. A medição dos níveis de colesterol sérico deve ser considerada durante o tratamento de longo prazo.

- **Doença pulmonar intersticial e pneumonia eosinofílica**

Doença pulmonar intersticial e pneumonia eosinofílica associadas à terapia com venlafaxina têm sido raramente relatadas. A possibilidade destas reações adversas deve ser considerada em pacientes tratados com venlafaxina que se apresentam com dispneia progressiva, tosse ou desconforto no peito. Esses pacientes devem ser submetidos a uma avaliação médica imediata e interrupção da terapia com a venlafaxina deve ser considerada.

- **Exames laboratoriais**

Não há exames laboratoriais específicos recomendados.

- **Disfunção Sexual**

O uso de IRSN, incluindo **Veniz® XR**, pode causar sintomas de disfunção sexual em pacientes do sexo masculino e feminino (veja em 9. REAÇÕES ADVERSAS). Em pacientes do sexo masculino, o uso de IRSN pode resultar em disfunção ejaculatória (atraso ou falha), diminuição da libido e disfunção erétil. Em pacientes do sexo feminino, o uso de IRSN pode resultar em diminuição da libido e orgasmo atrasado ou ausente.

Recomenda-se que, antes do início do tratamento com **Veniz® XR**, os pacientes sejam informados sobre as mudanças na função sexual durante o tratamento, já que as mesmas podem não ser relatadas espontaneamente. Ao avaliar as mudanças na função sexual, é importante obter uma história detalhada (incluindo o momento do início dos sintomas) porque os sintomas sexuais podem ter outras causas, incluindo o transtorno psiquiátrico subjacente. Discuta estratégias de gerenciamento potenciais para apoiar os pacientes na tomada de decisões informadas sobre o tratamento.

- **Gravidez**

Efeitos Teratogênicos

Gravidez Categoria C

A venlafaxina não causou malformações na prole de ratos ou coelhos em doses até 2,5 vezes (rato) ou 4 vezes (coelho) a dose diária máxima recomendada para humanos baseada em mg/m^2 . No entanto, em ratos, houve uma diminuição no peso das crias, um aumento de natimortos e um aumento no número de mortes das crias durante os primeiros 5 dias de lactação, quando o tratamento começou durante a gravidez e continuou até o desmame. A causa dessas mortes não é conhecida. Estes efeitos ocorreram em 2,5 vezes (mg/m^2) a dose máxima diária humana. A dose sem efeito para mortalidade das crias de ratos foi de 0,25 vezes a dose humana baseada em mg/m^2 . Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Como os estudos de reprodução animal nem sempre são preditivos da resposta humana, este medicamento deve ser usado durante a gravidez somente se claramente necessário.

Efeitos não-teratogênicos

Recém-nascidos expostos ao cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada, outro IRSN (inibidores de serotonina e norepinefrina), ou IRSS (os inibidores de recaptação da serotonina seletiva), no final do terceiro trimestre de gravidez apresentaram complicações que requereram hospitalização prolongada, suporte respiratório e tubo alimentação. Tais complicações podem surgir imediatamente após o parto. Achados clínicos relatados incluem dificuldade respiratória, cianose, apneia, convulsões, instabilidade da temperatura, dificuldade de alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipotonia, hipertonia, hiperreflexia, tremor, nervosismo, irritabilidade e choro constante. Estas características são consistentes com qualquer efeito tóxico direto de IRSS e IRSN ou, possivelmente, uma síndrome de descontinuação da droga. Deve notar-se que, em alguns casos, o quadro clínico é consistente com a síndrome da serotonina. Ao tratar uma mulher grávida com **Veniz® XR** durante o terceiro trimestre, o médico deve considerar cuidadosamente os riscos e benefícios potenciais de tratamento.

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

- **Parto e Nascimento**

O efeito da venlafaxina em trabalho de parto em seres humanos é desconhecido.

- **Lactação**

Venlafaxina e ODV (O-desmetilvenlafaxina) tiveram relatos de excreção no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas graves em lactentes do cloridrato de venlafaxina de liberação

prolongada, uma decisão deve ser tomada, se é melhor interromper a amamentação ou descontinuar a droga, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

• Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia na população pediátrica não foram estabelecidas. Dois ensaios controlados com placebo em 766 pacientes pediátricos com Transtorno Depressivo Maior foram realizados com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada, e os dados não foram suficientes para apoiar uma reivindicação para o uso em pacientes pediátricos.

Quem considera o uso de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada em uma criança ou adolescente deve equilibrar os riscos potenciais com a necessidade clínica.

Embora nenhum estudo tenha sido projetado para avaliar principalmente o impacto de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada sobre o crescimento, desenvolvimento e maturação de crianças e adolescentes, os estudos que têm sido feitos sugerem que os comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada podem afetar adversamente o peso e a altura. Caso a decisão seja feita para o tratamento de um paciente pediátrico com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada, um acompanhamento regular do peso e altura é recomendado durante o tratamento, especialmente se for continuado de longo prazo. A segurança do cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada no tratamento para pacientes pediátricos ainda não foi sistematicamente avaliada no tratamento crônico com mais de seis meses de duração.

Nos estudos realizados em pacientes pediátricos (idades entre 6 e 17 anos), a ocorrência de aumentos de pressão arterial e colesterol considerados clinicamente relevantes em pacientes pediátricos foi semelhante à observada em pacientes adultos.

• Uso Geriátrico

Aproximadamente 4% (14/357) dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada, em estudos de pré-comercialização controlados por placebo do distúrbio depressivo maior tinham 65 anos de idade ou mais. Dos 2.897 pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina comprimidos de liberação imediata em estudos de fase de pré-comercialização do Transtorno Depressivo Maior, 12% (357) tinham 65 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças globais na eficácia ou segurança entre pacientes geriátricos e pacientes mais jovens, e outra experiência clínica relatada geralmente não identificou diferenças na resposta entre os pacientes idosos e mais jovens.

No entanto, a maior sensibilidade de alguns indivíduos mais idosos não pode ser descartada. IRSS e IRSN, incluindo comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada têm sido associados a casos de hiponatremia clinicamente significativa em pacientes idosos, que podem estar em maior risco para esta reação adversa.

A farmacocinética da venlafaxina e ODV (O-desmetilvenlafaxina) não foi substancialmente alterada em idosos. Não é recomendado ajuste de dose para idosos com base na idade por si só, embora outras circunstâncias clínicas, algumas das quais podem ser mais comuns em idosos, tais como insuficiência renal ou hepática, possam justificar uma redução da dose.

- **Pacientes com insuficiência hepática**

Em pacientes com cirrose do fígado, as liberações de venlafaxina e do seu metabólito ativo (ODV – O-desmetilvenlafaxina) foram reduzidos, prolongando assim o tempo de meia-vida destas substâncias. Um elevado grau de intervariabilidade foi notado. Uma dose mais baixa e individualização da dose podem ser necessárias. Cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada, como todos os medicamentos eficazes no tratamento do transtorno depressivo maior, deve ser usado com precaução nestes doentes.

- **Pacientes com insuficiência renal**

Em doentes com insuficiência renal (TFG = 10 a 70 mL/min), as liberações de venlafaxina e os seus metabolitos ativos foram diminuídas, prolongando assim a meia-vida dessas substâncias. Recomenda-se que a dose diária total seja reduzida em 25% a 50% em doentes com insuficiência renal. Como houve muita variabilidade individual na depuração entre doentes com insuficiência renal, a individualização da dose pode ser desejável em alguns pacientes. Em pacientes submetidos a hemodiálise, é recomendável que a dose diária total seja reduzida em 50%. Cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada, como todos os medicamentos eficazes no tratamento do transtorno depressivo maior, deve ser usado com precaução nestes doentes.

- **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.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas até que saiba como Veniz® XR o afeta, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

- **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.

Atenção: Contém os corantes vermelho allura 129 laca de alumínio e óxido de ferro preto.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/unidade farmacotécnica ou unidade de medida. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **Álcool**

Uma única dose de etanol (0,5 g/kg) não teve efeito sobre a farmacocinética da venlafaxina ou O-desmetilvenlafaxina (ODV) quando a venlafaxina foi administrada a 150 mg/dia, em 15 indivíduos saudáveis do sexo masculino.

Além disso, a administração de venlafaxina em um esquema estável não exacerbou os efeitos psicomotores e psicométricos induzidos pelo etanol nesses mesmos indivíduos quando não estavam recebendo a venlafaxina.

- **Cimetidina**

A administração concomitante de cimetidina e venlafaxina em um estudo estacionário para as duas drogas resultou na inibição do metabolismo de primeira passagem da venlafaxina em 18 indivíduos saudáveis. A depuração oral de venlafaxina foi reduzida em cerca de 43%, e a exposição (ASC) e a concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) do medicamento aumentaram no máximo cerca de 60%. No entanto, a administração concomitante de cimetidina não teve nenhum efeito aparente sobre a farmacocinética de ODV, que está presente em maior quantidade na circulação do que a venlafaxina. A atividade farmacológica global da venlafaxina mais ODV deverá aumentar apenas ligeiramente, e nenhum ajuste de dose deve ser necessário para a maioria dos adultos normais. No entanto, para pacientes com hipertensão pré-existente, e para pacientes idosos ou pacientes com disfunção hepática, a interação associada ao uso concomitante de venlafaxina e cimetidina não é conhecida e, potencialmente, poderia ser mais pronunciada. Portanto, recomenda-se cautela com tais pacientes.

- **Diazepam**

Em condições estacionárias para a venlafaxina administrada em 150 mg/dia, uma dose única de 10 mg de diazepam não parece afetar a farmacocinética de venlafaxina ou 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 ou afeta os efeitos psicomotores e psicométricos induzidos pelo diazepam.

- **Haloperidol**

A venlafaxina administrada sob condições estacionárias a 150 mg/dia em 24 indivíduos saudáveis diminuiu a depuração dose oral-total (CL/F) de uma dose única de 2 mg de haloperidol em 42%, o que resultou em um aumento de 70% na ASC do haloperidol. Além disso, o $C_{\text{máx}}$ do haloperidol aumentou 88%, quando coadministrado com a venlafaxina, mas a sua meia-vida máxima de eliminação ($t_{1/2}$) manteve-se inalterada. O mecanismo que explica esse achado é desconhecido.

- **Lítio**

A farmacocinética no estado de equilíbrio da venlafaxina administrada a 150 mg/dia não foi afetado quando uma única dose oral de 600 mg de lítio foi administrada a 12 indivíduos saudáveis do sexo masculino. A ODV também não foi afetada. A venlafaxina não teve nenhum efeito sobre a farmacocinética do lítio (ver também “Drogas que atuam no SNC”, abaixo).

- **Drogas altamente ligadas às proteínas plasmáticas**

A venlafaxina não é altamente ligada às proteínas plasmáticas; portanto, a administração de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada a um paciente tomando outra droga que é altamente ligada às proteínas não deve causar aumento das concentrações livres do outro fármaco.

- **Drogas que inibem as isoenzimas do citocromo P450**

Inibidores do CYP2D6: In vitro e in vivo indicam que a venlafaxina é metabolizada no seu metabólito ativo, a ODV, por CYP2D6, a isoenzima que é responsável pelo polimorfismo genético visto no metabolismo de vários antidepressivos. Portanto, existe o potencial para uma interação medicamentosa entre drogas que inibem o metabolismo CYP2D6-mediado da venlafaxina, reduzindo o metabolismo da venlafaxina para ODV, resultando em aumento das concentrações plasmáticas de venlafaxina e diminuição das concentrações do metabólito ativo. Isto seria esperado de inibidores de CYP2D6 (como por exemplo, quinidina, paroxetina, fluoxetina, clorpromazina, delavirdina, miconazol, pergolida, quinina, ritonavir e ropinirol) mas o efeito seria semelhante ao que se observa em doentes que são geneticamente pobres CYP2D6 metabolizadores. Portanto, não é necessário ajuste de dose quando a venlafaxina é coadministrada com um inibidor da CYP2D6.

Cetoconazol: Um estudo farmacocinético com cetoconazol 100 mg duas vezes ao dia com uma única dose de venlafaxina 50 mg em metabolizadores extensivos (ME, n = 14) e 25 mg em metabolizadores fracos (MF, n = 6) de CYP2D6, resultou em maiores concentrações plasmáticas de venlafaxina e de O-desmetilvenlafaxina (ODV), na maioria dos indivíduos após a administração de cetoconazol. O $C_{\text{máx}}$ da venlafaxina aumentou em 26% em indivíduos EM e 48% em indivíduos PM. Valores $C_{\text{máx}}$ para ODV aumentaram em 14% e 29% na EM e PM, respectivamente.

A ASC da venlafaxina aumentou 21% em indivíduos EM e 70% em indivíduos PM (variação de PM em -2% a 206%), e os valores da ASC para ODV aumentaram em 23% e de 33% em indivíduos EM e PM (intervalo na PM de -38% a 105%), respectivamente.

A ASC de combinados de venlafaxina e ODV aumentaram, em média, cerca de 23% nos EM e 53% nos PM, (faixa de PM em 4% a 134%).

O uso concomitante de inibidores do CYP3A4 e venlafaxina pode aumentar os níveis de venlafaxina e ODV. Portanto, recomenda-se cautela se o tratamento de um paciente incluir um inibidor do CYP3A4 (como por exemplo, antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, propofol, quinidina, imatinibe, inibidores da protease, isoniazida, nefazodona, nicardipino, telitromicina e verapamil) e venlafaxina concomitantemente.

- **Drogas metabolizadas pelas isoenzimas do citocromo P450**
CYP2D6

Estudos in vitro indicam que a venlafaxina é um inibidor relativamente fraco da CYP2D6. Estes resultados foram confirmados em um estudo de interação medicamentosa clínica comparando o efeito da venlafaxina com o da fluoxetina sobre o metabolismo mediado pela CYP2D6 de dextrometorfano em dextrorfano.

Imipramina – A venlafaxina não afetou a farmacocinética da imipramina e 2-OH-imipramina. No entanto, a desipramina ASC, $C_{\text{máx}}$, e $C_{\text{mín}}$, aumentou em cerca de 35% na presença de venlafaxina. A ASC, $C_{\text{máx}}$, e $C_{\text{mín}}$ da 2-OH-desipramina apresentou aumento de pelo menos 2,5 vezes (com venlafaxina 37,5 mg a cada 12 horas) e 4,5 vezes (com venlafaxina 75 mg a cada 12h). A imipramina

não alterou a farmacocinética da venlafaxina e ODV. O significado clínico dos níveis de 2-OH-desipramina elevados é desconhecido.

Metoprolol – A administração concomitante de venlafaxina (50 mg a cada 8 horas, durante 5 dias) e metoprolol (100 mg a cada 24 horas, durante 5 dias) a 18 indivíduos saudáveis do sexo masculino em um estudo de interação farmacocinética de ambas as drogas resultou em um aumento das concentrações plasmáticas de metoprolol por aproximadamente 30 a 40%, sem alterar as concentrações plasmáticas de seu metabólito ativo, α -hidroximetoprolol. O metoprolol não alterou o perfil farmacocinético da venlafaxina ou do seu metabólito ativo, O-desmetilvenlafaxina.

Neste estudo venlafaxina pareceu reduzir o efeito de metoprolol na diminuição da pressão arterial. A relevância clínica deste achado para os pacientes hipertensos é desconhecida. Cuidado deve ser exercido com a administração concomitante de venlafaxina e metoprolol.

O tratamento com venlafaxina tem sido associado a aumentos da pressão arterial em alguns pacientes. Recomenda-se que os pacientes que receberam cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada tenham acompanhamento regular da pressão arterial.

Risperidona – venlafaxina administrado sob condições estacionárias, a 150 mg/dia, inibiu ligeiramente o metabolismo mediado pela CYP2D6 de risperidona (administrada como uma única dose oral de 1 mg) no seu metabólito ativo, 9-hidroxi-risperidona, que resulta num aumento de aproximadamente 32% da risperidona. No entanto, a coadministração de venlafaxina não alterou significativamente o perfil farmacocinético da fração ativa total (risperidona e a 9-hidroxi-risperidona).

CYP3A4

A venlafaxina não inibe o CYP3A4 in vitro. Este achado foi confirmado em estudos clínicos de interação medicamentosa in vivo em que a venlafaxina não inibiu o metabolismo de vários substratos da CYP3A4, incluindo o alprazolam, diazepam e terfenadina.

Indinavir – Em um estudo de nove voluntários saudáveis, venlafaxina administrada sob condições estacionárias, a 150 mg/dia resultou num decréscimo de 28% na ASC de uma dose oral única de 800 mg de indinavir e uma diminuição de 36% no $C_{m\acute{a}x}$ do indinavir. O indinavir não alterou a farmacocinética da venlafaxina e ODV. O significado clínico máximo este achado é desconhecido.

CYP1A2

A venlafaxina não inibiu o CYP1A2 in vitro. Este achado foi confirmado in vivo, em um estudo clínico de interação de drogas em que a venlafaxina não inibiu o metabolismo da cafeína, um substrato de CYP1A2.

CYP2C9

A venlafaxina não inibiu o CYP2C9 in vitro. In vivo, 75 mg de venlafaxina por via oral, a cada 12 horas, não alterou a farmacocinética de uma dose única de 500 mg de tolbutamida ou a formação mediada por CYP2C9 de 4-hidroxitolbutamida.

CYP2C19

A venlafaxina não inibiu o metabolismo do diazepam, que é parcialmente metabolizado por CYP2C19.

- **Inibidores da Monoamina Oxidase**

Ver Contraindicações e Precauções.

- **Outras drogas que atuam no SNC**

O risco de uso de venlafaxina em combinação com outros fármacos que atuam no SNC (como por exemplo: analgésicos narcóticos (morfina e petidina); sedativos (levomepromazina); hipnóticos (fenobarbital, flurazepam e midazolam); psicotrópicos (haloperidol, clorpromazina, flufenazina, clordiazepóxido, diazepam, bromazepam e lorazepam); antiparkinsonianos (biperideno e levodopa com benzerazida); antiepiléticos (fenitoína e carbamazepina) não foi avaliado sistematicamente. Consequentemente, recomenda-se cautela caso seja necessária a administração concomitante de venlafaxina e tais drogas.

Drogas serotoninérgicas

Com base no mecanismo de ação de **Veniz® XR** e o potencial de desenvolver a síndrome da serotonina, recomenda-se cautela quando comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada são coadministradas com outros medicamentos que podem afetar os sistemas neurotransmissores serotoninérgicos, tais como triptanos, ISRS (Inibidores seletivos da recaptação de serotonina como, por exemplo, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina) e outros IRSN (Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina como, por exemplo, venlafaxina e duloxetina), linezolida (um antibiótico que é um IMAO reversível não-seletivo), lítio e tramadol. Se o tratamento concomitante de **Veniz® XR** com estas drogas é clinicamente justificado, a observação cuidadosa do paciente é aconselhada, particularmente no início do tratamento e nos aumentos da dose. O uso concomitante de **Veniz® XR** com suplementos de triptofano não é recomendado.

Triptanos

Houve relatos pós-comercialização raros de síndrome da serotonina com o uso de um ISRS e triptanos. Se o tratamento concomitante de **Veniz® XR** com triptanos é clinicamente justificado, a observação cuidadosa do paciente é aconselhada, particularmente no início do tratamento e nos aumentos da dose.

- **Drogas que interferem com a hemostasia (por exemplo, anti-inflamatórios não esteroidais, aspirina e varfarina)**

A liberação de serotonina pelas plaquetas desempenha um papel importante na hemostase. Estudos epidemiológicos de desenho de grupo e caso controle têm demonstrado uma associação entre o uso de drogas psicotrópicas que interferem com a recaptação da serotonina e da ocorrência de hemorragia digestiva alta. Esses estudos também têm demonstrado que o uso concomitante de um AINE ou aspirina pode potencializar o risco de hemorragia. Efeitos anticoagulantes alterados, incluindo aumento de hemorragia, foram relatados quando ISRS e IRSN são coadministrados com a varfarina. Os pacientes que recebem tratamento com varfarina devem ser cuidadosamente monitorados quando **Veniz® XR** for iniciado ou descontinuado.

- **Eletroconvulsoterapia**

Não existem dados clínicos que estabeleçam o benefício da terapia eletroconvulsiva combinada com o tratamento com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada.

- **Relatos espontâneos de interações medicamentosas pós-comercialização**

Houve relatos de níveis elevados de clozapina que foram temporalmente associados com reações adversas, incluindo convulsões, após a adição da venlafaxina. Houve relatos de aumento do tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial quando a venlafaxina foi dada a pacientes que recebem tratamento com varfarina.

- **Drogas que prolongam o intervalo QT:**

O cloridrato de venlafaxina pode ocasionar o prolongamento do intervalo QT. Por este motivo, deve-se evitar o uso de **Veniz® XR** com outras drogas que prolongam o intervalo QT, como por exemplo: quinidina, amiodarona, procainamida, disopiramida, cisaprida, zolmitriptana, naratriptana, terfenadina, sotalol, droperidol e haloperidol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C).

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

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

Características físicas:

Veniz® XR 37,5 mg: comprimido revestido, de duas camadas, biconvexo, redondo, de coloração rosa e branca, gravado com “760” com tinta preta em um dos lados e liso no outro lado.

Veniz® XR 75 mg: comprimido revestido, de duas camadas, biconvexo, redondo, de coloração rosa e branca, gravado com “759” com tinta preta em um dos lados e liso no outro lado.

Veniz® XR 150 mg: comprimido revestido, de duas camadas, biconvexo, de formato oval, com coloração rosa e branca, gravado em preto com "758" em um dos lados e liso no outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Recomenda-se a administração de venlafaxina comprimidos de liberação prolongada junto com alimentos, aproximadamente no mesmo horário todos os dias. Os comprimidos devem ser tomados inteiros com algum líquido e não devem ser divididos, triturados, mastigados ou dissolvidos.

Tratamento Inicial

Transtorno Depressivo Maior

Para a maioria dos pacientes, a dose inicial recomendada de **Veniz® XR** é de 75mg/dia, administrados em dose única.

Em testes clínicos para estabelecer a eficácia dos comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada em pacientes de ambulatorio com depressão moderada, a dose inicial de venlafaxina foi de 75mg/dia. Em alguns pacientes, pode ser preferível começar com 37,5mg/dia por 4 a 7 dias, para permitir que os pacientes novos se adaptem ao medicamento antes de aumentar a dose para 75 mg/dia. Como a relação entre a dose e a resposta antidepressiva para **Veniz® XR** não foi examinada adequadamente, os pacientes que não responderem à dose inicial de 75 mg/dia podem se beneficiar com o aumento das doses até o máximo de 225 mg/dia, aproximadamente. O aumento das doses deve ser de até 75 mg/dia, conforme necessário, e deve ser feito em intervalos não inferiores a 4 dias, já que a maioria dos pacientes obtém níveis estáveis no plasma de venlafaxina e seus metabólitos principais no quarto dia. Nos testes clínicos para estabelecer a eficácia do medicamento, foi permitida uma maior titulação em intervalos de 2 semanas ou mais; as doses médias eram de cerca de 140 a 180mg/dia.

Deve-se notar que, enquanto a dose máxima recomendada para pacientes de ambulatorio com depressão moderada também é 225 mg/dia de **Veniz® XR**, pacientes internados com depressão mais severa, em um estudo para o programa de desenvolvimento deste produto, responderam a uma dose média de 350mg/dia (variando de 150 a 375mg/dia). Não se sabe se doses mais altas de **Veniz® XR** são necessárias ou não para pacientes com depressão grave; no entanto, a experiência com comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada em doses maiores que 225mg/dia é muito limitada.

Transtorno de Ansiedade Generalizada

A dose inicial recomendada para venlafaxina 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 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 **Veniz® XR** 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.

Tratamento de Manutenção

Não há evidências disponíveis de testes controlados que indiquem por quanto tempo os pacientes com transtorno depressivo maior devem ser tratados com **Veniz® XR**.

De modo geral, acredita-se que os episódios agudos de transtorno depressivo maior necessitam vários meses ou mais de terapia farmacológica contínua após a resposta ao episódio agudo. Em um estudo no qual pacientes que respondiam ao tratamento agudo de 8 semanas com comprimidos de cloridrato

de venlafaxina de liberação prolongada receberam aleatoriamente placebo ou as mesmas doses de comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada (75, 150 ou 225mg/dia, todos os dias antes do meio-dia) durante 26 semanas de tratamento de manutenção, da mesma forma que eles receberam durante a fase de estabilização aguda. Ficou demonstrada a eficácia de longo prazo. Um segundo estudo de longo prazo demonstrou a eficácia dos comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação imediata na manutenção da resposta em pacientes com transtorno depressivo maior recorrente que responderam à terapia e continuaram a melhorar durante as 26 semanas iniciais do tratamento e receberam aleatoriamente placebo ou comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação imediata por períodos até 52 semanas na mesma dose (100 a 200 mg/dia, duas vezes por dia). Com base nestes dados limitados, não se sabe se a dose do tratamento de manutenção com **Veniz® XR** é idêntica ou não à dose necessária para obter uma resposta inicial. Os pacientes devem ser reexaminados periodicamente para determinar a necessidade do tratamento de manutenção e a dose apropriada para tal tratamento.

Pacientes específicos

Tratamento de mulheres grávidas durante o terceiro trimestre

Os neonatos expostos aos comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada, outros IRSN ou ISRS, no fim do terceiro trimestre de gravidez desenvolveram complicações que exigiram hospitalização prolongada, suporte respiratório e alimentação por sonda. Ao tratar mulheres grávidas com **Veniz® XR** durante o terceiro semestre de gravidez, o médico deve considerar cuidadosamente os riscos potenciais e os benefícios do tratamento. O médico pode considerar diminuir gradualmente os comprimidos de **Veniz® XR** no terceiro trimestre da gravidez.

Pacientes com insuficiência hepática

Devido à diminuição da depuração e ao aumento da meia-vida de eliminação tanto da venlafaxina quanto do ODV, observados em pacientes com cirrose hepática e insuficiência hepática leve e moderada quando comparados a indivíduos normais, recomenda-se que a dose total diária seja reduzida em 50% em pacientes com insuficiência renal de leve a moderada. Como há muita variação individual na depuração entre pacientes com cirrose, pode ser necessário reduzir a dose até mais do que 50%, além de individualizá-la para alguns pacientes.

Pacientes com insuficiência renal

Devido à diminuição da depuração da venlafaxina e ao aumento da meia-vida de eliminação tanto da venlafaxina quanto do ODV, observados em pacientes com insuficiência renal quando comparados a indivíduos normais recomenda-se que a dose total diária seja reduzida de 25 a 50%. Em pacientes que fazem hemodiálise, recomenda-se que a dose diária total seja reduzida em 50%. Como há muita variação individual na depuração entre pacientes com insuficiência renal, a individualização da dose é recomendável em alguns pacientes.

Pacientes idosos

Não é recomendado um ajuste da dose para pacientes idosos somente com base na idade. No entanto, como qualquer droga para tratar o transtorno depressivo maior, deve-se ter cuidado ao tratar os mais velhos. Ao individualizar a dosagem, cuidados extras devem ser tomados no aumento da dose.

Interrupção do tratamento com Veniz® XR.

Foram relatados sintomas relacionados à interrupção do tratamento com comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada, outros IRSN e ISRS. Os pacientes devem ter esses sintomas monitorados ao interromper o tratamento. Recomenda-se, sempre que possível, uma redução gradual da dose ao invés de uma interrupção abrupta.

Se ocorrerem sintomas intoleráveis após uma diminuição da dose ou ao interromper o tratamento, pode ser considerado retomar a dose prescrita previamente. Em seguida, o médico pode continuar a diminuir a dose, mas de forma mais gradual. Em testes clínicos com comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada, a diminuição gradual foi obtida ao reduzir a dose diária 75mg em intervalos de uma semana. A individualização da diminuição gradual pode ser necessária.

Troca de medicamento em pacientes que usam Veniz® XR

Pacientes deprimidos que estão sendo tratados atualmente com uma dose terapêutica de **Veniz® XR** podem trocar o medicamento para **Veniz® XR** na dose equivalente mais próxima, por exemplo, de 37,5mg de venlafaxina duas vezes por dia para 75mg de comprimidos de liberação de cloridrato de venlafaxina uma vez ao dia. No entanto, podem ser necessários ajustes individuais na dose.

Troca de medicamento de Veniz® XR para Inibidores da MAO ou Inibidores da MAO para Veniz® XR

Deve-se ter um intervalo de pelo menos 14 dias entre a interrupção de um inibidor da MAO e o início da terapia com **Veniz® XR**.

Deve-se ter um intervalo de pelo menos 7 dias entre a interrupção do **Veniz® XR** e o início da terapia com um inibidor da MAO (ver Contraindicações e Precauções).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Esta bula é atualizada com frequência. Entretanto, a bula disponível através do QR Code corresponde à versão mais atual.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência de Estudos Clínicos

Fontes de Dados

As informações incluídas na subseção "Achados adversos observados em estudos de curto prazo, controlados por placebo com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada" são baseadas em dados de um conjunto de três ensaios clínicos controlados de 8 e 12 semanas em transtorno depressivo maior (inclui dois ensaios nos EUA e um ensaio Europeu). Informações sobre as reações adversas adicionais associadas ao cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada em todo o programa de desenvolvimento para a formulação de comprimidos de cloridrato de venlafaxina de liberação imediata estão incluídas na subseção "Outras reações adversas observadas durante a avaliação para pré-comercialização de cloridrato de venlafaxina comprimidos de liberação imediata e cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada".

Como os estudos clínicos são conduzidos em condições muito diferentes, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de uma droga não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos ensaios clínicos de uma outra droga e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Achados adversos observados em estudos de curto prazo, controlados por placebo com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada

Reações adversas associadas à descontinuação do tratamento

Transtorno Depressivo Maior: Aproximadamente 11% dos 357 pacientes que receberam cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada em ensaios clínicos controlados com placebo para transtorno depressivo maior descontinuaram o tratamento devido a uma reação adversa, em comparação com 6% dos 285 pacientes tratados com placebo naqueles estudos. As reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento em pelo menos 2% dos pacientes tratados com o fármaco foram náuseas, tontura e sonolência.

Reações adversas ocorridas com uma incidência de 5% ou mais

Transtorno Depressivo Maior: Notam-se, em particular, as seguintes reações adversas que ocorreram em pelo menos 5% dos pacientes que receberam cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada e em uma taxa de pelo menos duas vezes a do grupo placebo em todos os estudos controlados com placebo para indicação de Transtorno Depressivo Maior (ver Tabela 6): ejaculação anormal, queixas gastrointestinais (náuseas, boca seca e anorexia), queixas de CNS (tonturas, sonolência e sonhos anormais) e sudorese.

Em dois ensaios controlados por placebo, nos Estados Unidos, as seguintes reações adicionais ocorreram em pelo menos 5% dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada (n = 192) e em uma taxa de pelo menos duas vezes o do grupo de placebo: Anormalidades da função sexual (impotência em homens, anorgasmia em mulheres e diminuição da libido), queixas gastrointestinais (constipação e flatulência), queixas de CNS (insônia, nervosismo e tremor), problemas nos sentidos especiais (visão anormal), efeitos cardiovasculares (hipertensão e vasodilatação) e bocejos.

Reações adversas ocorridas com uma incidência de 2% ou mais entre os pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada

A Tabela 6 enumera a incidência, arredondada para a porcentagem mais próxima, de reações adversas que ocorreram durante a terapia aguda de transtorno depressivo maior (até 12 semanas; intervalo de doses de 75 a 225 mg/dia), em 2% ou mais dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada, onde a incidência em pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada foi maior do que a incidência para os pacientes tratados com placebo. O respectivo quadro mostra a porcentagem de pacientes em cada grupo, que tinham pelo menos um episódio de reação, em algum momento durante o seu tratamento. As reações adversas notificadas foram classificadas usando uma terminologia padrão baseada no dicionário COSTART.

O médico deve estar ciente de que esses números não podem ser usados para prever a incidência de reações adversas no decorrer da prática médica habitual, onde as características do paciente e outros fatores diferem dos que prevaleceram nos estudos clínicos. Da mesma forma, as frequências citadas

não podem ser comparadas com os valores obtidos de outras investigações clínicas envolvendo diferentes tratamentos, usos e investigadores. Os números citados, entretanto, fornecem ao médico prescritor uma base para estimar a contribuição relativa da droga e fatores não relacionados à droga para a taxa de incidência de reações adversas na população estudada.

Tabela 6: Incidência de reações adversas emergentes do tratamento em ensaios clínicos de curto prazo controlados por placebo com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada em pacientes com transtorno depressivo maior ^{1,2}

Sistema do Corpo Termo Preferido	% Reações Reportadas	
	Cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada (n = 357)	Placebo (n = 285)
Corpo como um todo		
Astenia	8%	7%
Sistema Cardiovascular		
Vasodilatação ³	4%	2%
Hipertensão	4%	1%
Sistema Digestivo		
Náusea	31%	12%
Constipação	8%	5%
Anorexia	8%	4%
Vômito	4%	2%
Flatulência	4%	3%
Metabólico/Nutricional		
Perda de peso	3%	0%
Sistema Nervoso		
Tontura	20%	9%
Sonolência	17%	8%
Insônia	17%	11%
Boca seca	12%	6%
Nervosismo	10%	5%
Sonhos Anormais ⁴	7%	2%
Tremor	5%	2%
Depressão	3%	<1%
Parestesia	3%	1%
Diminuição da Libido	3%	<1%
Agitação	3%	1%
Sistema Respiratório		
Faringite	7%	6%
Bocejos	3%	0%
Pele		
Sudorese	14%	3%

Sentidos Especiais		
Visão Anormal ⁵	4%	<1%
Sistema Urogenital		
Ejaculação Anormal (homens) ^{6,7}	16%	<1%
Impotência ⁷	4%	<1%
Anorgasmia (Mulheres) ^{8,9}	3%	<1%

¹ Incidência, arredondada para a % mais próximo, para reações reportadas por no mínimo 2% dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada, exceto para reações com incidência menor ou igual ao grupo placebo.

² <1% indica incidência maior que zero e menor que 1%.

³ Principalmente "calores"

⁴ Principalmente "sonhos lúcidos," "pesadelos," e "aumento dos sonhos."

⁵ Principalmente "visão embaçada" e "dificuldade de focar os olhos."

⁶ Principalmente "ejaculação retardada"

⁷ Incidência baseada no número de pacientes homens.

⁸ Principalmente "orgasmo retardado" ou "anorgasmia."

⁹ Incidência baseada no número de pacientes mulheres.

Alterações de sinais vitais

O tratamento com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada por até 12 semanas em testes de pré-comercialização controlados com placebo para transtorno depressivo maior foi associado com um aumento final médio "em-terapia" na taxa de pulso de aproximadamente 2 batimentos por minuto, em comparação com um batimento por minuto para o grupo placebo.

Num estudo de dose flexível em TDM, com doses de cloridrato de venlafaxina comprimidos de liberação imediata na taxa de 200 a 375 mg/dia e a dose média maior do que 300 mg/dia, o pulso médio aumentou em cerca de dois batimentos por minuto em comparação com uma diminuição de cerca de 1 batimento por minuto com o placebo.

Alterações Laboratoriais

Colesterol Sérico

O tratamento com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada por até 12 semanas nos testes de pré-comercialização controlados com placebo para transtorno depressivo maior foi associado com um aumento médio ao final da terapia da concentração de colesterol sérico de aproximadamente 1,5 mg/dL em comparação com uma diminuição média final de 7,4 mg/dL para o placebo. O tratamento com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada por até 12 semanas em outros testes de pré-comercialização controlados com placebo foi associado com aumentos médios finais em terapia na concentração de colesterol sérico de aproximadamente 7,9 mg/dL em comparação com uma diminuição média final de 2,9 mg/dL para o placebo.

Os pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina comprimidos de liberação imediata, durante pelo menos 3 meses, em ensaios controlados com placebo de extensão 12 meses tinham um aumento médio final em terapia do colesterol total de 9,1 mg/dL em comparação com uma diminuição de 7,1 mg/dL entre pacientes tratados com placebo. Esse aumento foi dependente da duração no período do estudo e tendeu a ser maior com doses mais elevadas. Aumentos clinicamente relevantes no colesterol

sérico, definidos como: 1) um aumento final em terapia do colesterol sérico ≥ 50 mg/dl a partir da linha de base e para um valor ≥ 261 mg/dL, ou 2) em terapia de aumento em média do colesterol sérico ≥ 50 mg/dL a partir da linha de base e para um valor ≥ 261 mg/dL, foram registrados em 5,3% dos pacientes tratados com venlafaxina e 0% dos pacientes tratados com placebo.

Triglicérides séricos

Cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada para o tratamento de até 12 semanas, em ensaios agrupados para pré-comercialização foi associado com um aumento médio final em terapia na concentração de triglicérides séricos em jejum, de aproximadamente 8,2 mg/dL, em comparação com um aumento médio final de 0,4 mg/dl para o grupo placebo.

Alterações no Eletrocardiograma

Num estudo de dose flexível de TDM com doses de cloridrato de venlafaxina comprimidos de liberação imediata na taxa de 200 a 375 mg/dia e a dose média maior do que 300 mg/dia, a mudança média nos batimentos cardíacos foi de 8,5 batimentos por minuto, em comparação com 1,7 batimentos por minuto para o grupo placebo.

Outras reações adversas observadas durante a avaliação para pré-comercialização de cloridrato de venlafaxina comprimidos de liberação imediata e cloridrato de venlafaxina comprimidos de liberação prolongada

Durante a sua avaliação para pré-comercialização, doses múltiplas de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada foram administradas em 705 pacientes na Fase 3 de estudos do transtorno depressivo maior, e cloridrato de venlafaxina comprimidos de liberação imediata foi administrado em 96 pacientes. Além disso, na avaliação para pré-comercialização de cloridrato de venlafaxina comprimidos de liberação imediata, doses múltiplas foram administradas em 2897 dos pacientes em Fase 2 a Fase 3 de estudos para transtorno depressivo maior. As condições e duração da exposição à venlafaxina em ambos os programas de desenvolvimento variou grandemente, e incluiu (em sobreposição de categorias) estudos abertos e duplos-cegos, estudos controlados ou não, em regime de internação (somente de cloridrato de venlafaxina comprimidos de liberação imediata) e estudos ambulatoriais, estudos de dose fixa, e de titulação. As reações adversas associadas a esta exposição foram registradas por investigadores clínicos que utilizam terminologia de sua própria escolha. Por conseguinte, não é possível proporcionarmos uma estimativa significativa da proporção de indivíduos que experimentam reações adversas, sem precisar primeiro agrupar tipos semelhantes de eventos não direcionados em um menor número de categorias padronizadas de reações.

Nas tabulações que se seguem, reações adversas foram classificadas usando uma terminologia padrão baseada no dicionário COSTART. As frequências apresentadas, por conseguinte, representam a proporção dos 7.212 pacientes expostos a doses múltiplas de cada formulação de venlafaxina que experimentaram uma reação do tipo citado, em pelo menos uma ocasião durante o tratamento com venlafaxina. Todas as reações relatadas são incluídas, exceto aquelas já listadas na Tabela 6, e reações em que uma causa relacionada à droga era remota. Se o termo COSTART para uma reação foi tão geral que deixou de ser informativo, ele foi substituído por um termo mais informativo. É importante

salientar que, embora as reações relatadas tenham ocorrido durante o tratamento com a venlafaxina, elas não foram necessariamente causadas por ela.

As reações são ainda classificadas por sistema e listadas em ordem decrescente de frequência, utilizando as seguintes definições: reações adversas **frequentes** são definidas como aquelas que ocorrem em uma ou mais ocasiões em pelo menos 1/100 pacientes; reações adversas **não frequentes** são as que ocorrem em 1/100 a 1/1000 pacientes; reações **raras** são aquelas que ocorrem em menos de 1/1000 pacientes.

Corpo como um todo

Frequentes: dor torácica subesternal, calafrios, febre, dor de garganta; **Não frequentes:** edema facial, lesão intencional, mal-estar, monilíase, rigidez de nuca, dor pélvica, reação de fotossensibilidade, tentativa de suicídio, síndrome de abstinência; **Raras:** apendicite, bacteremia, celulite, granuloma.

Sistema cardiovascular

Frequentes: enxaqueca, taquicardia; **Não frequentes:** angina de peito, bradicardia, extrassístoles, hipotensão, distúrbio vascular periférico (principalmente pés frios e/ou mãos frias), hipotensão postural, síncope; **Raras:** aneurisma da aorta, arterite, bloqueio atrioventricular em primeiro grau, bigeminismo, bloqueio de ramo, fragilidade capilar, isquemia cerebral, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, parada cardíaca, hematoma, distúrbio cardiovascular (mitral e distúrbio circulatório), hemorragia mucocutânea, infarto do miocárdio, palidez, arritmia sinusal, tromboflebite.

Sistema digestivo

Frequentes: aumento do apetite; **Não frequentes:** bruxismo, colite, disfagia, edema da língua, eructação, esofagite, gastrite, gastroenterite, úlcera gastrintestinal, gengivite, glossite, hemorragia retal, hemorroidas, melena, monilíase oral, estomatite, ulceração da boca; **Raras:** distensão abdominal, dor biliar, quilite, colecistite, colelitíase, espasmos do esôfago, duodenite, hematêmese, doença do refluxo gastroesofágico, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gengival, hepatite, ileíte, icterícia, obstrução intestinal, sensibilidade hepática, parotidite, periodontite, proctite, aumento da glândula salivar, aumento da salivação, fezes moles, descoloração da língua.

Sistema endócrino

Raras: galactorreia, bócio, hipertireoidismo, hipotireoidismo, nódulo de tireoide, tireoidite.

Sistemas hematológico e linfático

Frequentes: equimoses; **Não frequentes:** anemia, leucocitose, leucopenia, linfadenopatia, trombocitopenia; **Raras:** basofilia, tempo de sangramento aumentado, cianose, eosinofilia, linfocitose, mieloma múltiplo, púrpura, trombocitopenia.

Metabólicas e nutricionais

Frequentes: edema, ganho de peso; **Não frequentes:** fosfatase alcalina aumentada, desidratação, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipocalcemia, SGOT (AST) aumentado, SGPT (ALT) aumentado, sede; **Raras:** intolerância ao álcool, bilirrubinemia, ureia, aumento da creatinina aumentada, diabetes mellitus, glicosúria, gota, cicatrização anormal, hemocromatose, hipercalcúria,

hipercalcemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipocolesteremia, hipoglicemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoproteinemia, uremia.

Sistema musculoesquelético

Não frequentes: artrite, artrose, osteófitos, bursite, câibras nas pernas, miastenia, tenossinovite;

Raras: fratura patológica, câibras musculares, espasmos musculares, rigidez muscular, miopatia, osteoporose, osteosclerose, fascíte plantar, artrite reumatoide, ruptura do tendão.

Sistema nervoso

Frequentes: amnésia, confusão, despersonalização, hipoestesia, trismo, vertigens; **Não frequentes:** acatisia, apatia, ataxia, parestesia circum, estimulação de CNS, labilidade emocional, euforia, alucinações, hostilidade, hiperestesia, hipercinesia, hipotonia, incoordenação motora, aumento da libido, reação maníaca, mioclonia, neuralgia, neuropatia, psicose, convulsões, estupor, pensamentos suicidas; **Raras:** acinesia, abuso de álcool, afasia, bradicinesia, síndrome bucoglossal, acidente vascular cerebral, sensação de embriaguez, perda de consciência, delírios, demência, distonia, energia aumentada, paralisia facial, marcha anormal, síndrome de Guillain-Barré, pensamentos homicidas, hipercloridria, hipocinesia, histeria, dificuldades de impulso de controle, a doença de movimento, neurite, nistagmo, reação paranoica, paresia, depressão psicótica, diminuição de reflexos, aumento de reflexos, torcicolo.

Sistema respiratório

Frequente: aumento da tosse, dispneia; **Não frequentes:** asma, congestão no peito, epistaxe, hiperventilação, laringismo, laringite, pneumonia; **Raras:** atelectasia, hemoptise, hipoventilação, hipoxia, edema da laringe, pleurisia, embolia pulmonar, apneia do sono.

Pele e anexo

Frequentes: prurido; **Não frequentes:** acne, alopecia, dermatite de contato, pele seca, eczema, exantema maculopapular, psoríase, urticária; **Raras:** unhas quebradiças, eritema nodoso, dermatite esfoliativa, dermatite liquenóide, furunculose, hirsutismo, leucoderma, miliária, erupção cutânea peteiquial, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea pustular, erupção vesicular, seborreia, atrofia da pele, hipertrofia da pele, estrias na pele, sudorese diminuída.

Sentidos especiais

Frequentes: anormalidade de acomodação, midríase, alteração do paladar; **Não frequentes:** conjuntivite, diplopia, olhos secos, otite média, parosmia, fotofobia, perda do paladar; **Raras:** blefarite, catarata, cromatopsia, edema conjuntival, lesão da córnea, surdez, exoftalmia, hemorragia ocular, glaucoma, hemorragia retiniana, hemorragia subconjuntival, hiperacusia, ceratite, labirintite, miose, papiledema, diminuição do reflexo pupilar, otite externa, esclerite, uveíte, defeito no campo visual.

Sistema urogenital

Frequentes: albuminúria, micção prejudicada; **Não frequentes:** amenorreia, cistite, disúria, hematúria, cálculo renal, dor nos rins, leucorreia*, menorragia, metrorragia, noctúria, dor mamária,

poliúria, piúria, distúrbio da próstata (prostatite, próstata aumentada, irritabilidade da próstata), incontinência urinária, retenção urinária, urgência urinária, hemorragia vaginal*, vaginite*; **Raras:** aborto*, anúria, corrimento mamário, ingurgitamento mamário, balanite*, aumento da mama, endometriose, lactação feminina*, mama fibrocística*, cristalúria cálcio, cervicite*, orquite, cisto de ovário*, dor na bexiga, ereção prolongada*, ginecomastia (masculino), hipomenorreia*, mastite*, menopausa*, pielonefrite, oligúria, salpingite, litíase urinária, hemorragia uterina*, espasmo uterino*, secura vaginal*.

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

Experiência Pós-Comercialização

Relatórios voluntários de outras reações adversas temporalmente associadas com o uso de venlafaxina foram recebidos desde a introdução no mercado. Como essas reações são relatadas a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento. Estes relatórios incluem as seguintes reações: agranulocitose, anafilaxia, anemia aplástica, catatonia, anomalias congênitas, coordenação e diminuição do equilíbrio, aumento da CPK, tromboflebite venosa profunda, delírio, anormalidades no ECG, tais como prolongamento do intervalo QT; arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, taquicardia supraventricular, extrassístoles ventriculares, e relatos raros de fibrilação ventricular e taquicardia ventricular, incluindo torsades de pointes; necrólise epidérmica tóxica/síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, sintomas extrapiramidais (incluindo discinesia e discinesia tardia), glaucoma de ângulo fechado, hemorragia (incluindo olhos e sangramento gastrointestinal), reações hepáticas (incluindo elevação GGT; anormalidades dos testes de função hepática não especificadas; lesão hepática, necrose ou insuficiência e fígado gorduroso), doença pulmonar intersticial, movimentos involuntários, LDH aumentada, neutropenia, suores noturnos, pancreatite, pancitopenia, pânico, prolactina aumentada, insuficiência renal, rabdomiólise, choque - como sensações elétricas ou zumbido (em alguns casos, após a descontinuação da venlafaxina ou afilamento de dose), e síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético (geralmente no idoso).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Experiência em Humanos

Entre os pacientes incluídos na avaliação de pré-comercialização de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada, houve 2 relatos de superdosagem aguda com cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada em estudos de transtorno depressivo maior, isoladamente ou em combinação com outras drogas. Um paciente teve uma combinação de 6 g de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada e de 2,5 mg de lorazepam. Este paciente foi hospitalizado, tratado sintomaticamente, e se recuperou, sem quaisquer efeitos adversos. O outro paciente tomou 2.85 g de cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada. Este paciente relatou parestesia de todos os quatro membros, mas se recuperou sem sequelas.

Entre os pacientes incluídos nos testes de pré-comercialização com cloridrato de venlafaxina comprimidos de liberação imediata, houve 14 notificações de sobredosagem aguda com venlafaxina,

isoladamente ou em combinação com outras drogas e/ou álcool. A maioria dos relatos envolveu ingestão em que a dose total de venlafaxina foi estimada em não mais do que várias vezes mais elevada do que a dose habitual.

Os três pacientes que tomaram as doses mais elevadas podem ter ingerido cerca de 6,75 g, 2,75 g e 2,5 g. Os níveis plasmáticos resultantes de venlafaxina para os 2 últimos pacientes eram 6,24 e 2,35 mcg/mL, respectivamente, e os níveis plasmáticos de O-desmetilvenlafaxina foram 3,37 e 1,30 mcg/mL, respectivamente. Níveis plasmáticos de venlafaxina não foram obtidos para o paciente que ingeriu 6,75 g de venlafaxina. Todos os 14 pacientes se recuperaram sem sequelas. A maioria dos pacientes não relatou sintomas. Entre os demais pacientes, sonolência foi o sintoma mais comumente relatado. O paciente que ingeriu 2,75 g de venlafaxina teve 2 convulsões generalizadas e um prolongamento do intervalo QTc de 500 msec, em comparação com 405 msec no início do estudo. Taquicardia sinusal leve foi relatada em 2 dos outros pacientes.

Nos testes pós-comercialização, a sobredosagem com venlafaxina ocorreu predominantemente em associação com álcool e/ou outras drogas. As reações mais frequentemente notificadas em sobredosagem incluem taquicardia, alterações do nível de consciência (desde sonolência ao coma), midríase, convulsões vômitos e hipoglicemia.

Alterações eletrocardiográficas (por exemplo, prolongamento do intervalo QT, bloqueio de ramo, prolongamento do complexo QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensão, rabdomiólise, vertigem, necrose hepática, síndrome da serotonina, e morte foram relatadas.

Estudos retrospectivos publicados referem que a sobredosagem com venlafaxina pode estar associada a um aumento do risco de desfechos fatais, em comparação com a observada com produtos antidepressivos IRSS, mas menor do que para os antidepressivos tricíclicos. Estudos epidemiológicos mostraram que os pacientes tratados com venlafaxina têm uma carga preexistente maior de fatores de risco de suicídio do que os pacientes tratados com IRSS. 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 transfusão exsanguínea 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: 1.4682.0036

Produzido por:

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

Halol Baroda Highway, Halol - 389 350, Dist. Panchmahal, Gujarat State - Índia.

Registrado e Importado por:

Sun Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rodovia GO 080 S/N KM 02, Quadra CH Lote 1 e 2 Faz Planície - Goiânia - GO

CEP: 74.686-100

CNPJ: 05.035.244/0001-23

SAC: 0800 719 9702

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



VENIZ_VPRO05

09/2025

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
30/05/2019	0483582/19-4	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Início da comercialização do produto. VP APRESENTAÇÕES DIZERES LEGAIS VPS APRESENTAÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	37,5 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 30 75 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 10 75 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 30 150 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 30
26/02/2021	0772373/21-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	37,5 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 30 75 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 10 75 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 30 150 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 30
18/05/2021	1919197/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO (descrição dos excipientes) 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? (frase de alerta para	VP/VPS	37,5 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 30 75 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 30 150 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 30

							diabéticos) 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? (Características físicas) VPS APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO (descrição dos excipientes) 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES (frase de alerta para diabéticos) 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO (Características físicas)		
24/09/2021	3781530/21-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	37,5 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 30 75 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 30 150 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 30
12/09/2025	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	N/A	N/A	N/A	N/A	VP COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	37,5 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 30 75 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 30 150 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 30

		publicação no Bulário RDC 60/12					9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? VPS COMPOSIÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 10. SUPERDOSE		
--	--	---------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--