



Alenthus XR

cloridrato de venlafaxina



FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES

Cápsulas de liberação controlada.
37,5 mg: embalagens contendo 7, 15 ou 30 cápsulas.
75 mg e 150 mg: embalagens contendo 15 ou 30 cápsulas.
USO ADULTO - USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada **cápsula de liberação controlada de 150 mg** contém:
cloridrato de venlafaxina (equivalente a 37,5 mg de venlafaxina) 42,4 mg
excipiente q.s.p. 1 cápsula
(sacarose, amido, talco, hipromelose, etilcelulose, triacetina).

Cada **cápsula de liberação controlada de 75 mg** contém:
cloridrato de venlafaxina (equivalente a 75 mg de venlafaxina) 84,8 mg
excipiente q.s.p. 1 cápsula
(sacarose, amido, talco, hipromelose, etilcelulose, triacetina).

Cada **cápsula de liberação controlada de 37,5 mg** contém:
cloridrato de venlafaxina (equivalente a 150 mg de venlafaxina) 169,6 mg
excipiente q.s.p. 1 cápsula
(sacarose, amido, talco, hipromelose, etilcelulose, triacetina).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- **Ação esperada do medicamento:** ALENTHUS XR (cloridrato de venlafaxina) está indicado para o tratamento da depressão, incluindo depressão com ansiedade associada; para prevenção de recaída e recorrência da depressão. Também está indicado para o tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), incluindo tratamento a longo prazo, e tratamento do Transtorno de Ansiedade Social (TAS), também conhecido como fobia social e tratamento do transtorno do pânico.
- **Cuidados de armazenamento:** o produto deve ser guardado dentro da embalagem original em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e protegido de umidade.
- **Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto. Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Pode ser prejudicial à sua saúde.
- **Gravidez e amamentação:** não se recomenda o uso de antidepressivos, incluindo ALENTHUS XR (cloridrato de venlafaxina), em mulheres grávidas ou em fase de amamentação, a menos que o médico considere que os benefícios superam os riscos. O uso do medicamento 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. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se estiver amamentando.

- **Cuidados de administração:** recomenda-se que ALENTHUS XR (cloridrato de venlafaxina) seja ingerido junto com alimentos pela manhã ou à noite, em dose única, aproximadamente na mesma hora todos os dias. Não mastigue, divida, esmague nem coloque a cápsula em água. As cápsulas de ALENTHUS XR (cloridrato de venlafaxina) contêm pequenos grânulos que liberam o medicamento lentamente no intestino. A parte destes grânulos que não é absorvida pelo organismo é eliminada e pode ser vista nas fezes. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
- **Interrupção do tratamento:** não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Recomenda-se que cloridrato de venlafaxina não seja interrompido bruscamente. A dose deve ser reduzida progressivamente de acordo com as instruções do seu médico.

- **Reações adversas:** informe a seu médico o aparecimento de reações desagradáveis durante o tratamento com cloridrato de venlafaxina, tais como: sonolência, insônia, tonturas, nervosismo, tremor, boca seca, náuseas, vômitos, perda de apetite, prisão de ventre, hipertensão, ondas de calor, perda de peso, sonhos alterados, fraqueza, bocejos, sudorese, distúrbios visuais, distúrbios sexuais, tensão muscular, elevação do colesterol no sangue, dificuldade de urinar, bem como quaisquer outros sintomas.
- **TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**
- **Ingestão concomitante com outras substâncias:** ALENTHUS XR (cloridrato de venlafaxina) não deve ser utilizado simultaneamente com inibidores da monoaminooxidase (IMAO). É necessário um intervalo não inferior a 14 dias entre a interrupção de qualquer IMAO e o início do tratamento com ALENTHUS XR (cloridrato de venlafaxina). É necessário um período mínimo de 7 dias antes de iniciar tratamento com um IMAO após a interrupção do uso de cloridrato de venlafaxina.
- **Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.**
- **Contra-indicações:** ALENTHUS XR (cloridrato de venlafaxina) é contraindicado em pacientes alérgicos a qualquer componente da formulação e a pacientes recebendo inibidores da monoaminooxidase (IMAO).

Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas. ALENTHUS XR (cloridrato de venlafaxina) deve ser usado com cuidado em pacientes portadores de insuficiência renal ou hepática.

"Atenção diabéticos: contém açúcar."

Siga rigorosamente a orientação do seu médico. Foi observada elevação da pressão arterial em alguns pacientes usando altas doses de ALENTHUS XR (cloridrato de venlafaxina); por este motivo, deve-se fazer monitoramento regular da pressão arterial e acompanhamento médico. Até que novos estudos sejam realizados, o uso de ALENTHUS XR (cloridrato de venlafaxina) está indicado exclusivamente para adultos.

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

INFORMAÇÃO TÉCNICA CARACTERÍSTICAS

Descrição
ALENTHUS XR (cloridrato de venlafaxina) é uma cápsula de liberação prolongada para administração oral que contém cloridrato de venlafaxina, um antidepressivo estruturalmente novo. O cloridrato de venlafaxina não está quimicamente relacionado aos antidepressivos tricíclicos, tetracíclicos ou outros antidepressivos disponíveis e outros fármacos usados no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). Seu nome químico é cloridrato de (RS)-1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etilo]cicoxanol ou cloridrato de (-)-1-[1-(4-(dimetilamino)metil)-p-metoxibenil]cicoxanol. O cloridrato de venlafaxina é um sólido cristalino



branco e esbranquiçado, com uma solubilidade de 572 mg/mL em água (ajustado a um teor iônico de 0,2 M com cloreto de sódio). Seu coeficiente de separação octanol:água (cloreto de sódio 0,2 M) é de 0,43. ALENTHUS XR (cloridrato de venlafaxina) é formulado como cápsula de liberação prolongada para administração oral uma vez ao dia. A liberação do fármaco é controlada por difusão através da membrana de cobertura na esferoide e não é pH-dependente. As características de liberação de venlafaxina em quantidade equivalente a 37,5 mg, 75 mg ou 150 mg de venlafaxina.

Mecanismo de Ação e Farmacodinâmica
A venlafaxina e o D-Desmetilvenlafaxina (ODV), seu metabólito ativo, são inibidores potentes da recaptação neuronal de serotonina e norepinefrina e inibidores fracos da recaptação da dopamina. Acredita-se que a atividade antidepressiva da venlafaxina esteja relacionada a potencialização de sua atividade neurotransmissora no Sistema Nervoso Central (SNC). A venlafaxina e a ODV não têm afinidade significativa *in vitro* por receptores muscarínicos, histamérgicos ou α_1 -adrenérgicos. A atividade desses receptores pode estar relacionada com vários efeitos anticolinérgicos, sedativos e cardiovasculares observados com outros medicamentos psicotrópicos.

Farmacocinética
• **Absorção** - no mínimo 92% da dose de venlafaxina é absorvida após doses únicas orais de venlafaxina de liberação imediata. A biodisponibilidade absoluta é de 40% a 45% devido ao metabolismo pré-sistêmico. Em estudos de dose única com 25 a 150 mg de venlafaxina de liberação imediata, as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) médias variam de 37 a 163 ng/mL, respectivamente, e são alcançadas em 2,1 a 2,4 horas (t_{max}). Após a administração de venlafaxina cápsulas de liberação controlada, as concentrações plasmáticas máximas de venlafaxina e ODV são alcançadas em 5,5 horas e 9 horas, respectivamente. Após a administração de venlafaxina de liberação imediata, as concentrações plasmáticas máximas de venlafaxina e ODV são alcançadas em 2 e 3 horas, respectivamente. A venlafaxina em cápsulas de liberação controlada e em comprimidos de liberação imediata apresentam a mesma extensão de absorção.

• **Distribuição** - as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio da venlafaxina e da ODV são atingidas em 3 dias de tratamento em dose múltipla com venlafaxina de liberação imediata. Ambas apresentam cinética linear no intervalo de dose de 75 a 450 mg/dia após administração a cada 8 horas. As respectivas taxas de ligação às proteínas plasmáticas humanas da venlafaxina e da ODV são de aproximadamente 27% e 30%. Como essa ligação não depende das respectivas concentrações do fármaco até 2,215 e 500 ng/mL, tanto a venlafaxina como a ODV, apresentam baixo potencial de interações medicamentosas significativas que envolvem deslocamento do fármaco das proteínas séricas. O volume de distribuição da venlafaxina no estado de equilíbrio é de 4,4 ± 1,9 l/kg após a administração intravenosa.

• **Metabolismo** - a venlafaxina sofre extenso metabolismo hepático. Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que a venlafaxina é biotransformada no seu metabólito ativo, a ODV, pela isoenzima CYP2D6 do P450. Embora a atividade relativa da CYP2D6 possa ser diferente entre os pacientes, não há necessidade de modificação do esquema posológico da venlafaxina. A exposição ao fármaco (AUC) e a variação nos níveis plasmáticos da venlafaxina e da ODV foram equivalentes após a administração de doses diárias iguais em esquemas 2x/dia ou 3x/dia de venlafaxina de liberação imediata.

• **Eliminação** - a venlafaxina e seus metabólitos são excretados principalmente pelos rins. Aproximadamente 87% da dose de venlafaxina é recuperada na urina em até 48 horas como venlafaxina inalterada (5%), ODV não conjugada (29%), ODV conjugada (26%) ou outros metabólitos secundários inativos (27%).

• **Efeito com alimentos** - os alimentos não exercem efeitos significativos sobre a absorção da venlafaxina ou a formação da ODV.

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

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

• **Pacientes com Insuficiência Renal** - as meia-vidas de eliminação da venlafaxina e da ODV aumentam com o aumento do grau de comprometimento da função renal. A meia-vida de eliminação aumentou aproximadamente 1,5 vezes em pacientes com insuficiência renal moderada e aproximadamente 2,5 a 3 vezes em pacientes com doença renal em estágio terminal.

• **Efeitos de Idade e Sexo sobre a Farmacocinética** - uma análise de farmacocinética populacional com 404 pacientes tratados com venlafaxina de liberação imediata em dois estudos com esquemas 2x/dia e 3x/dia demonstrou que os níveis plasmáticos mínimos de venlafaxina ou ODV, normalizados pela dose, não foram alterados por diferenças de idade e sexo.

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

INDICAÇÕES

Tratamento da depressão, incluindo depressão com ansiedade associada. Para prevenção de recaída e recorrência da depressão. Tratamento de ansiedade ou Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), incluindo tratamento a longo prazo. Tratamento do Transtorno de Ansiedade Social (TAS), também conhecido como Fobia Social. Tratamento do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia, conforme definido no DSM-IV.

CONTRAINDICAÇÕES

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

ADVERTÊNCIAS

Pacientes tratados com venlafaxina devem ser atentamente observados quanto à piora clínica e risco de suicídio, principalmente no início do tratamento ou durante qualquer alteração de dose ou esquema posológico.



O risco de tentativa de suicídio deve ser considerado principalmente nos pacientes deprimidos e para reduzir o risco de superdosagem, deve-se iniciar o tratamento com a menor quantidade possível do medicamento (ver também **Uso Pediátrico e Reações Adversas**).

PRECAUÇÕES

A venlafaxina ainda não foi avaliada em pacientes com história recente de infarto do miocárdio ou doença cardíaca instável. Portanto, deve ser utilizada com cautela nesses pacientes. Há relatos de aumento da pressão arterial relacionada à dose em alguns pacientes tratados com a venlafaxina. Casos de pressão arterial elevada requerendo tratamento imediato foram relatados na experiência pós-comercialização. Recomenda-se a aferição da pressão arterial nos pacientes tratados com a venlafaxina. Hipertensão preexistente deve ser controlada antes do tratamento com venlafaxina.

Pode ocorrer aumento da frequência cardíaca, particularmente nas doses mais altas. Deve-se ter cautela em pacientes com doenças subjacentes que podem ser comprometidas pelo aumento da frequência cardíaca. Podem ocorrer convulsões com o tratamento com a venlafaxina. Assim como ocorre com todos os antidepressivos, o tratamento com a venlafaxina deve ser introduzido com cautela em pacientes com história de convulsões. Pode ocorrer midríase associada ao tratamento com a venlafaxina. Recomenda-se monitorização rigorosa dos pacientes com pressão intraocular elevada ou com risco de glaucoma agudo de ângulo estreito (glaucoma de ângulo fechado). Pode ocorrer mania/hipomania em uma pequena parcela de pacientes com distúrbios de humor que receberam antidepressivos, incluindo a venlafaxina. Assim como ocorre com outros antidepressivos, a venlafaxina deve ser usada com cautela em pacientes com história ou história familiar de transtorno bipolar.

Casos de hiponatremia e/ou Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SIADH) podem ocorrer com a venlafaxina, em pacientes com depleção de volume ou desidratados, incluindo idosos e os em uso de diuréticos. O risco de sangramento cutâneo e das mucosas pode estar aumentado em pacientes tratados com a venlafaxina. Como ocorre com outros inibidores da recaptação da serotonina, deve-se ter cuidado ao administrar a venlafaxina em pacientes predispostos a sangramentos nesses locais.

A segurança e a eficácia da terapia com a venlafaxina em associação a agentes redutores de peso, incluindo a lertemina, ainda não foram estabelecidas. Não se recomenda a administração concomitante do cloridrato de venlafaxina com agentes redutores de peso. O cloridrato de venlafaxina não é indicado para redução de peso, nem em monoterapia nem em associação com outros produtos.

• **litio** - não houve alteração da farmacocinética do estado de equilíbrio da venlafaxina administrada na dose de 150 mg/dia quando uma dose única oral de 600 mg de litio foi administrada a 12 homens saudáveis. A ODV também permaneceu inalterada. A venlafaxina não teve efeito sobre a farmacocinética do litio (ver também **Medicamentos Ativos no SNC, a seguir**).

• **medicamentos com alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas** - a venlafaxina não apresenta alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas; assim, a administração de ALENTHUS XR (cloridrato de venlafaxina) a um paciente que toma outro medicamento com alta taxa de ligação a proteínas não deve provocar aumento das concentrações livres do outro medicamento.

• **medicamentos que inibem as isoenzimas do citocromo P450** - inibidores da CYP2D6: os estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que a venlafaxina é metabolizada em ODV (seu metabólito ativo) pela CYP2D6, a isoenzima responsável pelo polimorfismo genético observado no metabolismo de muitos antidepressivos. Portanto, existe potencial para uma interação medicamentosa entre os medicamentos que inibem o metabolismo da venlafaxina mediado pela CYP2D6, reduzindo o metabolismo da venlafaxina em ODV, levando ao aumento das concentrações plasmáticas da venlafaxina e à diminuição das concentrações do metabólito ativo. Seria de se esperar que os inibidores da CYP2D6, como a quinidina, agissem dessa forma, mas o efeito seria semelhante ao observado nos pacientes considerados metabolizadores geneticamente ruins para essa isoenzima. Assim, não é necessário ajuste de dose quando a venlafaxina é administrada concomitantemente a um inibidor da CYP2D6.

Ainda não se estudou o uso concomitante da venlafaxina com medicamento(s) que potencialmente inibem(a) a CYP2D6 e a CYP3A4, enzimas metabolizadoras primárias da venlafaxina. Portanto, recomenda-se cautela caso a terapia do paciente inclua venlafaxina e qualquer(is) agente(s) que provoque(m) a inibição simultânea desses dois sistemas enzimáticos.

• **medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450** - CYP2D6: os estudos *in vitro* indicam que a venlafaxina é um inibidor relativamente fraco da CYP2D6. Esses achados foram confirmados em um estudo clínico de interação medicamentosa que comparou o efeito da venlafaxina com o da fluoxetina sobre a metabolização mediada pela CYP2D6 de dextrometorfano em dextrofanol.

• **imipramina** - a venlafaxina não altera a farmacocinética da imipramina e da 2-OH-imipramina. No entanto, a AUC, a C_{max} e a C_{min} da desipramina aumentaram cerca de 35% na presença da venlafaxina. A AUC da 2-OH-desipramina aumentou, no mínimo, 2,5 vezes (com venlafaxina 37,5 mg a cada 12 horas) e 4,5 vezes (com venlafaxina 75 mg a cada 12 horas). A imipramina não alterou a farmacocinética da venlafaxina e da ODV. Ainda não se sabe ao certo a importância clínica dos níveis elevados de 2-OH-desipramina.

• **cetozonazol** - um estudo farmacocinético com cetozonazol e metabolizadores rápidos (MR) e metabolizadores fracos (MF) da CYP2D6 resultou em concentrações plasmáticas mais elevadas tanto de venlafaxina quanto de ODV na maioria dos indivíduos após a administração de cetozonazol. A C_{min} da venlafaxina aumentou em 26% em indivíduos MR e 48% em indivíduos MF. Os valores de C_{max} por ODV aumentaram em 14% e 29% em indivíduos MR e MF, respectivamente. AUC da venlafaxina aumentou em 21% em indivíduos MR e 70% em indivíduos MF. Valores de AUC para ODV aumentaram em 23% e 141% em indivíduos MR e MF, respectivamente.

• **medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450** - CYP2D6: os estudos *in vitro* indicam que a venlafaxina é um inibidor relativamente fraco da CYP2D6. Esses achados foram confirmados em um estudo clínico de interação medicamentosa que comparou o efeito da venlafaxina com o da fluoxetina sobre a metabolização mediada pela CYP2D6 de dextrometorfano em dextrofanol.

• **terapia eletroconvulsiva** - não há dados clínicos que estabeleçam o benefício da terapia eletroconvulsiva combinada ao tratamento com cápsulas de liberação prolongada de ALENTHUS XR (cloridrato de venlafaxina).

• **relatos espontâneos pós-comercialização de interação medicamentosa** - ver **Reações Adversas, Relatos Pós-comercialização**.

RELAÇOS ADVERSAS

As informações incluídas no sub-ítem "Achados adversos observados em estudos controlados por placebo e de curto prazo com cloridrato de venlafaxina cápsulas de liberação prolongada" baseiam-se nos dados de um *pool* de três estudos clínicos controlados de 8 e 12 semanas de duração em transtorno depressivo maior (inclui dois estudos nos EUA e um na Europa), nos dados de até 8 semanas do *pool* de 5 estudos clínicos controlados em Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) com cloridrato de venlafaxina cápsula de liberação prolongada e nos dados de até 12 semanas de um *pool* de dois estudos

controlados em Transtorno do Pânico. As informações sobre outros eventos adversos associados ao cloridrato de venlafaxina cápsula de liberação prolongada no programa de desenvolvimento completo da formulação e ao cloridrato de venlafaxina comprimidos (formulação de liberação imediata) estão incluídas no sub-ítem "Outros eventos adversos observados durante a avaliação pré-comercialização de cloridrato de venlafaxina comprimidos e cloridrato de venlafaxina cápsulas de liberação prolongada".

• **Achados adversos observados em estudos controlados por placebo e de curto prazo com cloridrato de venlafaxina cápsulas de liberação prolongada**
Eventos Adversos Associados à Descontinuação do Tratamento
Aproximadamente 11% dos 357 pacientes que receberam as cápsulas de liberação prolongada de cloridrato de venlafaxina nos estudos clínicos controlados por placebo em transtorno depressivo maior descontinuaram o tratamento devido a uma experiência adversa em comparação a 6% dos 285 pacientes tratados com placebo nesses estudos. Aproximadamente 18% dos 1.381 pacientes que receberam cloridrato de venlafaxina cápsulas nos estudos clínicos controlados por placebo em Transtorno de Ansiedade Generalizada descontinuaram o tratamento devido a uma experiência adversa em comparação a 12% dos 555 pacientes tratados com placebo nesses estudos. Aproximadamente 17% dos 277 pacientes que receberam cloridrato de venlafaxina cápsulas de liberação prolongada nos estudos clínicos controlados por placebo em Fobia Social descontinuaram o tratamento devido a uma experiência adversa em comparação a 6% dos 662 pacientes tratados com placebo nesses estudos. O evento mais comum que resultaram na descontinuação do tratamento e que foram considerados relacionados ao medicamento (ou seja, que resultaram na descontinuação do tratamento em no mínimo 1% dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina cápsulas de liberação prolongada numa taxa no mínimo duas vezes maior que a do placebo em qualquer das indicações) são apresentados na Tabela 1.

Porcentagem de pacientes que descontinuaram devido a evento adverso								
Evento Adverso	Indicação de Transtorno Depressivo Maior ⁽¹⁾		Indicação de Transtorno de Ansiedade Generalizada ^(1,4)		Indicação de Fobia Social		Indicação de Transtorno do Pânico	
	cloridrato de venlafaxina cápsula (n=357)	Placebo (n=285)	cloridrato de venlafaxina cápsula (n=1.381)	Placebo (n=555)	cloridrato de venlafaxina cápsula (n=277)	Placebo (n=274)	cloridrato de venlafaxina cápsula (n=1.001)	Placebo (n=662)
Corpo como um todo	-	-	-	-	-	-	-	-
Astenia	-	-	3%	< 1%	1%	< 1%	1%	0%
Cefaleia	-	-	-	-	2%	< 1%	-	-
Sistema Digestivo	-	-	-	-	-	-	-	-
Náusea	4%	< 1%	8%	< 1%	4%	0%	2%	< 1%
Anorexia	1%	< 1%	-	-	-	-	-	-
Boca Seca	1%	0%	2%	< 1%	-	-	-	-
Vômitos	-	-	1%	< 1%	-	-	-	-
Sistema Nervoso	-	-	-	-	-	-	-	-
Tontura	2%	1%	-	-	2%	0%	-	-
Insônia	1%	< 1%	3%	< 1%	3%	< 1%	1%	< 1%
Sonolência	2%	< 1%	3%	< 1%	2%	< 1%	-	-
Nervosismo	-	-	2%	< 1%	-	-	-	-
Tremor	-	-	1%	0%	-	-	-	-
Ansiedade	-	-	-	-	1%	< 1%	-	-
Pele	-	-	-	-	-	-	-	-
Sudorese	-	-	2%	< 1%	1%	0%	-	-
Sistema Urogenital	-	-	-	-	-	-	-	-
Impotência	-	-	-	-	3% ⁽⁵⁾	0%	-	-



respectivamente. **metoprolol** - a administração concomitante da venlafaxina (50 mg a cada 8 horas por 5 dias) e metoprolol (100 mg a cada 24 horas por 5 dias) a voluntários saudáveis em um estudo de interação farmacocinética dos dois medicamentos resultou em aumento das concentrações plasmáticas do metoprolol em cerca de 30-40% sem alterar as concentrações plasmáticas do seu metabólito ativo, o alfa-hidroxi metoprolol. A relevância clínica dessa observação é desconhecida. O metoprolol não alterou o perfil farmacocinético da venlafaxina nem de seu metabólito ativo, a ODV.

• **risperidona** - a venlafaxina administrada nas condições de estado de equilíbrio na dose de 150 mg/dia inibiu levemente a metabolização mediada pela CYP2D6 da risperidona (administrada em uma dose única oral de 1 mg) em seu metabólito ativo (9-hidroxi risperidona), resultando em um aumento aproximado de 32% na AUC da risperidona. Entretanto, a administração concomitante da venlafaxina não alterou significativamente o perfil farmacocinético da porção ativa total (risperidona mais 9-hidroxi risperidona). CYP3A4: a venlafaxina não inibiu a CYP3A4 *in vitro*. Esse achado foi confirmado *in vivo* por estudos clínicos de interação medicamentosa nos quais a venlafaxina não inibiu o metabolismo de vários substratos da CYP3A4, incluindo o alprazolam, o diazepam e terfenadina.

• **indinavir** - em um estudo com 9 voluntários saudáveis, a venlafaxina administrada nas condições de estado de equilíbrio na dose de 150 mg/dia, resultou em diminuição de 28% da AUC de uma dose única oral de 800 mg de indinavir e diminuição de 36% na C_{min} do indinavir. O indinavir não alterou a farmacocinética da venlafaxina e da ODV. Ainda não se sabe ao certo a importância clínica deste achado.

CYP1A2: a venlafaxina não inibiu a CYP1A2 *in vitro*. Esse achado foi confirmado *in vivo* por um estudo de interação medicamentosa clínica no qual a venlafaxina não inibiu o metabolismo da cafeína, um substrato da CYP1A2.

CYP2C9: a venlafaxina não inibiu a CYP2C9 *in vitro*. *In vivo*, a venlafaxina 75 mg por via oral a cada 12 horas não alterou a farmacocinética de uma dose única de 500 mg de tobutamida nem a formação mediada pela CYP2C9 da 4-hidroxi-tolbutamida.

CYP2C19: a venlafaxina não inibiu o metabolismo do diazepam, que é parcialmente metabolizado pela CYP2C19 (ver "diazepam" ao lado).

• **inibidores da monoaminooxidase** - foram relatadas reações adversas, algumas sérias, em pacientes que interromperam recentemente o tratamento com um inibidor da monoaminooxidase (IMAO) e iniciaram o tratamento com a venlafaxina, ou que recentemente interromperam a terapia com a venlafaxina antes do início do tratamento com um IMAO. Essas reações incluíam: tremores, mioclonia, diáforeses, náuseas, vômitos, rubor, tontura, hipertermia com quadro semelhante à síndrome neuroleptíca maligna, convulsões e óbito. No caso de pacientes tratados com antidepressivos com propriedades farmacológicas semelhantes às da venlafaxina em associação com IMAO, existem também relatos de reações sérias, às vezes fatais. Para um inibidor seletivo da recaptação da serotonina, essas reações foram hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autônoma com possíveis alterações rápidas dos sinais vitais e alterações do estado mental que incluem agitação externa, evoluindo para delírio e coma. Alguns casos apresentaram quadros semelhantes à síndrome neuroleptíca maligna. Foram relatados casos de convulsões e hipertermia grave, algumas vezes fatais, relacionados com o uso combinado de antidepressivos tricíclicos e IMAOs. Essas reações também foram relatadas em pacientes que interromperam recentemente o tratamento com esses medicamentos e iniciaram o tratamento com um IMAO. Os efeitos do uso combinado de venlafaxina e IMAOs não foram avaliados em seres humanos ou animais. Portanto, como a venlafaxina é um inibidor da recaptação tanto da norepinefrina como da serotonina, recomenda-se que ALENTHUS XR (cloridrato de venlafaxina) cápsulas de liberação prolongada não seja usado em associação com um IMAO, ou que seja observado um intervalo de, pelo menos, 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO. Com base na meia-vida da venlafaxina, recomenda-se intervalo de, pelo menos, 7 dias após a interrupção do uso da venlafaxina antes de iniciar o tratamento com um IMAO.

• **medicamentos ativos no SNC** - o risco do uso da venlafaxina em associação a outros medicamentos ativos no SNC ainda não foi sistematicamente avaliado (exceto no caso dos medicamentos ativos no SNC mencionados anteriormente). Conseqüentemente, recomenda-se cautela caso seja necessária a administração concomitante da venlafaxina e desses medicamentos. Com base no mecanismo de ação da venlafaxina e no potencial de síndrome da serotonina, recomenda-se cautela quando a venlafaxina é administrada concomitantemente a outros medicamentos que podem alterar os sistemas neurotransmissores serotoninérgicos, como os triptanos, os inibidores da recaptação da serotonina (IRSS) ou lítio.

• **relatos espontâneos pós-comercialização de interação medicamentosa** - ver **Reações Adversas, Relatos Pós-comercialização**.

RELAÇOS ADVERSAS

As informações incluídas no sub-ítem "Achados adversos observados em estudos controlados por placebo e de curto prazo com cloridrato de venlafaxina cápsulas de liberação prolongada" baseiam-se nos dados de um *pool* de três estudos clínicos controlados de 8 e 12 semanas de duração em transtorno depressivo maior (inclui dois estudos nos EUA e um na Europa), nos dados de até 8 semanas do *pool* de 5 estudos clínicos controlados em Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) com cloridrato de venlafaxina cápsula de liberação prolongada e nos dados de até 12 semanas de um *pool* de dois estudos controlados em Transtorno do Pânico. As informações sobre outros eventos adversos associados ao cloridrato de venlafaxina cápsula de liberação prolongada no programa de desenvolvimento completo da formulação e ao cloridrato de venlafaxina comprimidos (formulação de liberação imediata) estão incluídas no sub-ítem "Outros eventos adversos observados durante a avaliação pré-comercialização de cloridrato de venlafaxina comprimidos e cloridrato de venlafaxina cápsulas de liberação prolongada".

• **Achados adversos observados em estudos controlados por placebo e de curto prazo com cloridrato de venlafaxina cápsulas de liberação prolongada**
Eventos Adversos Associados à Descontinuação do Tratamento
Aproximadamente 11% dos 357 pacientes que receberam as cápsulas de liberação prolongada de cloridrato de venlafaxina nos estudos clínicos controlados por placebo em transtorno depressivo maior descontinuaram o tratamento devido a uma experiência adversa em comparação a 6% dos 285 pacientes tratados com placebo nesses estudos. Aproximadamente 18% dos 1.381 pacientes que receberam cloridrato de venlafaxina cápsulas nos estudos clínicos controlados por placebo em Transtorno de Ansiedade Generalizada descontinuaram o tratamento devido a uma experiência adversa em comparação a 12% dos 555 pacientes tratados com placebo nesses estudos. Aproximadamente 17%



menos duas vezes maior que a do grupo placebo nos 4 estudos controlados por placebo na indicação de Transtorno do Pânico (Tabela 5): queixas gastrointestinais (anorexia, constipação, boca seca), queixas do SNC (sonolência, tremores), anormalidade da função sexual (ejaculação anormal) e sudorese.

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

	% de Eventos Relatados	
	cloridrato de venlafaxina cápsulas (n=357)	Placebo (n=285)
Sistema Corpóreo		
Termo Preferido		
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%
Vômitos	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		
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 próxima, de eventos relatados por, no mínimo, 2% dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina cápsulas, com exceção dos seguintes eventos que apresentaram uma incidência menor ou igual que a do placebo: dor abdominal, dano acidental, ansiedade, dor nas costas, bronquite, diarreia, dismenorreia, dispepsia, síndrome da gripe, cefaleia, infecção, dor, palpitação, rinite e sinusite.
 (2) < 1% indica incidência maior que zero, mas menor que 1%.
 (3) Principalmente "fogachos".
 (4) Principalmente "sonhos vívidos", "pesadelos" e "aumento de sonhos".
 (5) Principalmente "visão turva" e "dificuldade de focalização".
 (6) Inclui "ejaculação retardada" e "anorgasmia".
 (7) A porcentagem baseia-se no número de homens (cloridrato de venlafaxina = 525, placebo = 220).
 (8) Inclui "orgasmo retardado", "orgasmo anormal" e "anorgasmia".
 (9) A porcentagem baseia-se no número de mulheres (cloridrato de venlafaxina = 856, placebo = 335).

(6) Principalmente "ejaculação retardada".

(7) A incidência baseia-se no número de homens.

(8) Principalmente "orgasmo retardado" ou "anorgasmia".

(9) A incidência baseia-se no número de mulheres.

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

	% de Eventos Relatados	
	cloridrato de venlafaxina cápsulas (n=1.381)	Placebo (n=555)
Sistema Corpóreo		
Termo Preferido		
Corpo como um todo		
Astenia	12%	8%
Sistema Cardiovascular		
Vasodilatação ⁽³⁾	4%	2%
Sistema Digestivo		
Náusea	35%	12%
Constipação	10%	4%
Anorexia	8%	2%
Vômitos	5%	3%
Sistema Nervoso		
Tontura	16%	11%
Boca Seca	16%	6%
Insônia	15%	10%
Sonolência	14%	8%
Nervosismo	6%	4%
Diminuição da libido	4%	2%
Tremor	4%	<1%
Sonhos anormais ⁽⁴⁾	3%	2%
Hipertensão	3%	2%
Parestesia	2%	1%
Sistema Respiratório		
Bocejos	3%	<1%
Pele		
Sudorese	10%	3%
Sentidos		
Visão anormal ⁽⁵⁾	5%	<1%
Sistema Urogenital		
Ejaculação anormal ^(6,7)	11%	<1%
Impotência ⁽⁷⁾	5%	<1%
Disfunção orgásmica (mulheres) ^(8,9)	2%	0%

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

TABELA 4 – Incidência de Eventos Adversos Decorrentes do Tratamento nos Estudos Clínicos Controlados por Placebo e a Curto Prazo de cloridrato de venlafaxina cápsulas em Pacientes com Fobia Social ^(1,2)

	% de Eventos Relatados	
	cloridrato de venlafaxina cápsulas (n=277)	Placebo (n=274)
Sistema Corpóreo		
Termo Preferido		
Corpo como um todo		
Cefaleia	34%	33%
Astenia	17%	8%
Síndrome da gripe	6%	5%
Dano acidental	5%	3%
Dor abdominal	4%	3%
Sistema Cardiovascular		
Hipertensão	5%	4%
Vasodilatação ⁽³⁾	3%	1%
Palpitação	3%	1%
Sistema Digestivo		
Náusea	29%	9%
Anorexia ⁽⁴⁾	20%	1%
Constipação	8%	4%
Diarreia	6%	5%
Vômitos	3%	2%
Erução	2%	0%
Metabólico/Nutricional		
Perda de Peso	4%	0%
Sistema Nervoso		
Insônia	23%	7%
Boca Seca	17%	4%
Tontura	16%	8%
Sonolência	16%	8%
Nervosismo	11%	3%
Diminuição da libido	9%	<1%
Ansiedade	5%	3%
Agitação	4%	1%
Tremor	4%	<1%
Sonhos anormais ⁽⁵⁾	4%	<1%
Parestesia	3%	<1%
Contração Muscular	2%	0%
Sistema Respiratório		
Bocejos	5%	<1%
Sinusite	2%	1%
Pele		
Sudorese	13%	2%
Sentidos		
Visão anormal ⁽⁶⁾	6%	3%
Sistema Urogenital		
Ejaculação anormal ^(7,8)	16%	1%
Impotência ⁽⁸⁾	10%	1%
Disfunção orgásmica ^(9,10)	8%	0%

- (1) Os eventos adversos cuja taxa de relato para cloridrato de venlafaxina cápsulas foi menor ou igual à do placebo não foram incluídos. Esses eventos são: dor nas costas, depressão, dismenorreia, dispepsia, infecção, mialgia, dor, faringite, erupção cutânea, rinite e infecção no trato respiratório superior.
 (2) < 1% significa maior que zero, mas menor que 1%.
 (3) Principalmente "fogachos".
 (4) Principalmente "diminuição do apetite" e "perda do apetite".
 (5) Inclui "ejaculação retardada" e "anorgasmia".
 (6) A porcentagem baseia-se no número de homens (cloridrato de venlafaxina = 335, placebo = 238).
 (7) Inclui "anorgasmia" e "orgasmo retardado".
 (8) A porcentagem baseia-se no número de mulheres (cloridrato de venlafaxina = 666, placebo = 424).

(5) Principalmente "sonhos vívidos", "pesadelos" e "aumento de sonhos".

(6) Principalmente "visão turva".

(7) Inclui "ejaculação retardada" e "anorgasmia".

(8) A porcentagem baseia-se no número de homens (cloridrato de venlafaxina = 158, placebo = 153).

(9) Inclui "orgasmo anormal" e "anorgasmia".

(10) A porcentagem baseia-se no número de mulheres (cloridrato de venlafaxina = 119, placebo = 121).

TABELA 5 – Incidência de Eventos Adversos Decorrentes do Tratamento nos Estudos Clínicos Controlados por Placebo e a Curto Prazo de cloridrato de venlafaxina cápsulas em Pacientes com Transtorno do Pânico ^(1,2)

	% de Eventos Relatados	
	cloridrato de venlafaxina cápsulas (n=1.001)	Placebo (n=662)
Sistema Corpóreo		
Termo Preferido		
Corpo como um todo		
Astenia	10%	8%
Sistema Cardiovascular		
Hipertensão	4%	3%
Vasodilatação ⁽³⁾	3%	2%
Sistema Digestivo		
Náusea	21%	14%
Boca Seca	12%	6%
Constipação	9%	3%
Anorexia ⁽⁴⁾	8%	3%
Sistema Nervoso		
Insônia	17%	9%
Sonolência	12%	6%
Tontura	11%	10%
Tremor	5%	2%
Libido reduzida	4%	2%
Sistema Urogenital		
Ejaculação anormal ^(5,6)	8%	<1%
Impotência ⁽⁶⁾	4%	<1%
Disfunção orgásmica ^(7,8)	2%	<1%

- (1) Os eventos adversos cuja taxa de relato para cloridrato de venlafaxina cápsulas foi menor ou igual à do placebo não foram incluídos. Esses eventos são: dor abdominal, visão anormal, dano acidental, ansiedade, dor nas costas, diarreia, dismenorreia, dispepsia, síndrome da gripe, cefaleia, infecção, nervosismo, dor, parestesia, faringite, erupção cutânea, rinite e vômitos.
 (2) < 1% significa maior que zero, mas menor que 1%.
 (3) Principalmente "fogachos".
 (4) Principalmente "diminuição do apetite" e "perda do apetite".
 (5) Inclui "ejaculação retardada" e "anorgasmia".
 (6) A porcentagem baseia-se no número de homens (cloridrato de venlafaxina = 335, placebo = 238).
 (7) Inclui "anorgasmia" e "orgasmo retardado".
 (8) A porcentagem baseia-se no número de mulheres (cloridrato de venlafaxina = 666, placebo = 424).

aproximadamente 1 batimento por minuto em comparação à diminuição de menos de 1 batimento por minuto com o placebo.

Em um estudo de dose flexível, com doses de cloridrato de venlafaxina comprimidos no intervalo de 200-375 mg/dia e dose média maior que 300 mg/dia, a pulsação média aumentou cerca de 2 batimentos por minuto em comparação à diminuição de cerca de 1 batimento por minuto com o placebo.

Alterações Laboratoriais - o tratamento com cloridrato de venlafaxina cápsulas de liberação prolongada por até 12 semanas nos estudos pré-comercialização e controlados por placebo em transtorno depressivo maior foi associado a um aumento final médio durante o tratamento da concentração sérica de colesterol de aproximadamente 1,5 mg/dl em comparação à diminuição final média de 7,4 mg/dl com o placebo. O tratamento com cloridrato de venlafaxina por até 8 semanas e até 6 meses nos estudos pré-comercialização e controlados por placebo em Transtorno de Ansiedade Generalizada foi associado a aumentos finais médios durante o tratamento da concentração sérica de colesterol de aproximadamente 1,0 mg/dl e 2,3 mg/dl, respectivamente, enquanto os indivíduos do grupo placebo apresentaram diminuições finais médias de 4,9 mg/dl e de 7,7 mg/dl, respectivamente. O tratamento com cloridrato de venlafaxina por até 12 semanas nos estudos pré-comercialização e controlados por placebo em Fobia Social, foi associado a aumentos finais médios durante o tratamento da concentração sérica de colesterol de aproximadamente 11,4 mg/dl em comparação à diminuição final média de 2,2 mg/dl com o placebo. O tratamento com cloridrato de venlafaxina por até 12 semanas nos estudos pré-comercialização controlados por placebo em Transtorno do Pânico, foi associado a aumentos finais médios durante o tratamento da concentração sérica de colesterol de aproximadamente 5,8 mg/dl em comparação à diminuição final média de 3,7 mg/dl com o placebo.

Os pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina comprimidos por, no mínimo 3 meses nos estudos de extensão controlados por placebo e de 12 meses de duração apresentaram um aumento final médio durante o tratamento do colesterol total de 9,1 mg/dl em comparação à diminuição de 7,1 mg/dl entre os pacientes tratados com placebo. Esse aumento foi dependente da duração no período do estudo e tendeu a ser maior com as doses mais elevadas. Foram relatados aumentos clinicamente relevantes do colesterol sérico, definidos como: 1) aumento final durante o tratamento de colesterol sérico ≥ 50 mg/dl em relação à Fase Basal e para um valor ≥ 261 mg/dl ou 2) aumento médio durante o tratamento de colesterol sérico ≥ 50 mg/dl em relação à Fase Basal e para um valor ≥ 261 mg/dl em 5,3% dos pacientes tratados com a venlafaxina e em 0,0% dos que receberam o placebo.

Alterações de ECG - em um estudo de dose flexível, com doses de cloridrato de venlafaxina comprimidos no intervalo de 200 a 375 mg/dia e dose média maior que 300 mg/dia, a alteração média da frequência cardíaca foi de 8,5 batimentos por minuto em comparação a 1,7 batimento por minuto com o placebo.

• Outros Eventos Adversos Observados Durante a Avaliação Pré-comercialização de cloridrato de venlafaxina comprimidos e cloridrato de venlafaxina cápsulas de liberação prolongada Durante a avaliação pré-comercialização, foram administradas doses múltiplas de cloridrato de venlafaxina cápsulas a 705 pacientes nos estudos Fase 3 em transtorno depressivo maior e cloridrato de venlafaxina comprimidos foi administrado a 96 pacientes. Durante a sua avaliação pré-comercialização, doses múltiplas de cloridrato de venlafaxina cápsulas também foram administradas a 1.381 pacientes nos estudos Fase 3 de Transtorno de Ansiedade Generalizada e 277 nos estudos Fase 3 de Fobia Social e a 1.001 nos estudos Fase 3 de Transtorno do Pânico. Além disso, na avaliação pré-comercialização de cloridrato de venlafaxina comprimidos, doses múltiplas foram administradas a 2.897 pacientes de estudos Fase 2-3 de transtorno depressivo maior. As condições e a duração da exposição à venlafaxina nos dois programas de desenvolvimento variaram muito e incluíram (em categorias sobrepostas) estudos abertos e duplo-cegos, não-controlados e controlados, estudos com pacientes internados (apenas cloridrato de venlafaxina comprimidos) e ambulatoriais e estudos com dose fixa e titulação de dose. Os eventos indesejáveis associados a essa exposição foram registrados pelos investigadores clínicos utilizando a terminologia de sua escolha. Conseqüentemente, não é possível fornecer uma estimativa significativa da proporção de indivíduos que apresentaram eventos adversos sem primeiro agrupar os tipos semelhantes de eventos indesejáveis em um número menor de categorias padronizadas de eventos.

Nas listas a seguir, os eventos adversos relatados foram classificados utilizando a terminologia padrão do Dicionário COSTART. As frequências apresentadas, portanto, representam a proporção de 6.357 pacientes expostos a doses múltiplas de quaisquer formulações da venlafaxina que apresentaram um evento do tipo mencionado em, no mínimo, uma ocasião enquanto recebiam a venlafaxina. Todos os eventos relatados estão incluídos, exceto os já relacionados nas tabelas 2, 3, 4 e 5 e os eventos para os quais a relação com o medicamento era remota. Se o termo COSTART para um evento fosse muito geral e não informativo, era substituído por um termo mais informativo. É importante enfatizar que, embora tenham ocorrido durante o tratamento com a venlafaxina, os eventos relatados não foram necessariamente causados por ela. Os eventos são classificados ainda por sistema corpóreo e relacionados em ordem decrescente de frequência, utilizando as definições a seguir: eventos adversos **frequentes** são definidos como os ocorridos em uma ou mais ocasiões em, no mínimo, 1/100 pacientes; eventos adversos **infrequentes** são os ocorridos em 1/100 a 1/1.000 pacientes; eventos **raros** são os ocorridos em menos de 1/1.000 pacientes.

Corpo como um todo - **Frequente:** dor torácica subesternal, calafrios, febre e dor no pescoço. **Infrequente:** edema facial, dano intencional, indisposição, mionlase, rigidez do pescoço, dor pélvica, reação de fotossensibilidade, tentativa de suicídio e síndrome de abstinência. **Raro:** apendicite, bacteremia, carcinoma e celulite. **Sistema cardiovascular** - **Frequente:** enxaqueca, hipotensão postural e taquicardia. **Infrequente:** angina pectoris, arritmia, bradicardia, extrassístole, hipotensão, distúrbio vascular periférico (principalmente pés frios

e/ou mãos frias), síncope e tromboflebite. **Raro:** aneurisma da aorta, arterite, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, bigeminismo, bloqueio de ramo, fragilidade capilar, isquemia cerebral, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, parada cardíaca, hematoma, distúrbio cardiovascular (distúrbio circulatório e da válvula mitral), hemorragia mucocutânea, infarto do miocárdio, palidez e arritmia sinusal. **Sistema digestivo** - **Frequente:** aumento do apetite. **Infrequente:** bruxismo, colite, edema da língua, esofagite, gastrite, gastroenterite, úlcera gastrintestinal, gengivite, glossite, hemorragia retal, hemorrioides, melena, mionlase oral, estomatite e ulceração na boca. **Raro:** distensão abdominal, dor bilíar, queilite, colelitise, colélitase, espasmos esofágicos, duodenite, hematêmese, doença do refluxo gastroesofágico, hemorragia gastrintestinal, hemorragia gengival, hepatite, ileite, icterícia, obstrução intestinal, sensibilidade hepática, parotite, periodontite, proctite, distúrbio retal, glândulas salivares aumentadas, salivação aumentada, fezes amolecidas e descoloração da língua.

Sistema endócrino - **Raro:** galactorreia, bócio, hipertireoidismo, hipotireoidismo, nódulo tireoideano, tireoideite. **Sistema linfático e sangue** - **Frequente:** equimose. **Infrequente:** anemia, leucocitose, leucopenia, linfadenopatia e trombocitemia. **Raro:** basofilia, tempo de sangramento aumentado, cianose, eosinofilia, linfocitose, mieloma múltiplo, púrpura e trombocitopenia.

Metabólico e nutricional - **Frequente:** edema e ganho de peso. **Infrequente:** fosfatase alcalina aumentada, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hiperlipemia, hipocalcemia, TGO (AST) aumentada, TGP (ALT) aumentada e sede. **Raro:** intolerância ao álcool, bilirrubinemia, ureia sanguínea aumentada, creatinina aumentada, desidratação, diabetes mellitus, glicosúria, gota, cicatrização anormal, hemocromatose, hipercalemia, hipercalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipocolesterolemia, hipoglicemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoproteinemia e uremia.

Sistema músculo-esquelético - **Frequente:** artralgia. **Infrequente:** artrite, artrose, esporões ósseos, bursite, cáibras nas pernas, miastenia e tenosinovite. **Raro:** dor óssea, fratura patológica, cáibra muscular, espasmos musculares, rigidez músculo-esquelética, miopatia, osteoporose, osteoclerose, fascite plantar, artrite reumatoide e ruptura de tendão.

Sistema nervoso - **Frequente:** amnésia, confusão, despersonalização, hipestesia, pensamento anormal e vertigem. **Infrequente:** acatisia, apatia, ataxia, parestesia perioral, estimulação do SNC, labilidade emocional, euforia, alucinações, hostilidade, hiperestesia, hiperinesia, hipotonia, incoerência, reação maníaca, mioclonia, neuralgia, neuropatia, psicose, crises convulsivas, fala anormal, estupor e trismo. **Raro:** comportamento anormal/alterado, transtorno de ajuste, acinesia, abuso de álcool, afasia, bradinesia, síndrome comportamental, acidente vascular cerebral, sensação de embriaguez, perda da consciência, delírios, demência, distonia, energia aumentada, paralisia facial, marcha anormal, Síndrome de Guillain-Barre, hiperlordia, hiponesia, histeria, dificuldades para controlar impulso, libido aumentada, oniesia, neurite, nistagmo, reação paranoica, parestesia, depressão psicótica, reflexos diminuídos, reflexos aumentados, ideação suicida e torcicolo.

Sistema respiratório - **Frequente:** tosse aumentada e dispnéia. **Infrequente:** asma, congestão torácica, epistaxe, hiperventilação, laringismo, laringite, pneumonia e alteração da voz. **Raro:** ateletasia, hemoptise, hipoventilação, hipóxia, edema de laringe, pleurisia, embolia pulmonar e apnéia do sono.

Pele e apêndices - **Frequente:** prurido. **Infrequente:** acne, alopecia, dermatite de contato, pele ressecada, eczema, erupção cutânea maculopapular, psoríase e urticária. **Raro:** unhas fracas, eritema nodoso, dermatite esfoliativa, dermatite liquenoide, descoloração do cabelo, descoloração da pele, furunculose, hirsutismo, leucoderma, miliaria, erupção cutânea tetráica, erupção cutânea pustular, erupção cutânea vesiculobolhosa, seborreia, atrofia cutânea, hipertrofia cutânea, estrias cutâneas e sudorese diminuída.

Sentidos - **Frequente:** anormalidade de acomodação, midriase e alteração do paladar. **Infrequente:** conjuntivite, diplopia, olhos ressecados, dor nos olhos, hiperacusia, otite média, parosmia, fotofobia, perda do paladar e defeito do campo visual. **Raro:** blefarite, catarata, cromatopsia, edema conjuntival, lesão corneana, surdez, exoftalmia, hemorragia ocular, glaucoma, hemorragia retineana, hemorragia subconjuntival, ceratite, labirintite, miose, papiledema, reflexo pupilar reduzido, otite externa, esclerite e uveíte.

Sistema urogenital - **Frequente:** distúrbio prostático (prostática aumentada e irritabilidade da próstata) e micção prejudicada. **Infrequente:** albuminúria, amenorreia, ⁽³⁾distúrie, hirsutismo, cálculo renal, dor nos rins, leucorreia, ⁽⁴⁾menorragia, ⁽⁵⁾metrorragia, ⁽⁶⁾noctúria, dor nas mamas, polúria, iníria, incontínência urinária, retenção urinária, urgência urinária, hemorragia vaginal. **Raro:** aborto⁽⁷⁾, anúria, secreção das mamas, inchaço das mamas, balanite⁽⁸⁾, aumento das mamas e endometriose⁽⁹⁾, lactação feminina⁽¹⁰⁾, mama fibrocística, cristalinia cálcica, cervicite⁽¹¹⁾, orquite⁽¹²⁾, cisto de ovário⁽¹³⁾, dor na bexiga, ereção prolongada⁽¹⁴⁾, ginecomastia (homens)⁽¹⁵⁾, hipomenorreia⁽¹⁶⁾, função renal anormal, mastite, menopausa⁽¹⁷⁾, pielonefrite, oligúria, salpingite⁽¹⁸⁾, urolitase, hemorragia uterina⁽¹⁹⁾, espasmo uterino⁽²⁰⁾ e segura vaginal⁽²¹⁾.
 * Com base no número de homens e mulheres, conforme o caso.
Relatos Pós-comercialização - os relatos voluntários de outros eventos adversos temporariamente associados ao uso da venlafaxina recebidos desde o lançamento comercial e que podem não ter relação causal com o uso da venlafaxina são: agranulocitose, anafilaxia, anemia aplásica, catatonía, anomalias congênitas, creatinina fosfoquinase aumentada, tromboflebite venosa profunda, delírio, anormalidades no ECG como prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas incluindo fibrilação atrial, taquicardia supraventricular, extrassístole ventricular e relatos de fibrilação ventricular e taquicardia ventricular, incluindo torções de pontos; necrose epidérmica/Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, sintomas extrapiérmiais (incluindo discinesia tórica), hemorragia (incluindo sangramento ocular e gastrintestinal), eventos hepáticos (incluindo elevação de gama glutamil transpeptidase; anormalidade das provas de função hepática não-específicas; dano hepático, necrose ou insuficiência e ligado gorduroso), movimentos involuntários, DHL aumentado, eventos semelhantes à síndrome



neurólptica maligna (incluindo um caso de uma criança de 10 anos que poderia estar tomando metilfenidato, foi tratada e recuperou-se), neutropenia, suores noturnos, pancreatite, pancitopenia, pânico, prolactina aumentada, eosinofilia pulmonar, insuficiência renal, rabinomíose, síndrome da serotonina, sensações elétricas semelhantes a choque (em alguns casos, posteriores à descontinuação da venlafaxina ou à diminuição gradativa da dose) e síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (normalmente em idosos). Houve relatos de níveis elevados de dozapina temporariamente associados a eventos adversos, incluindo convulsões, após a adição da venlafaxina. Houve relatos de aumento do tempo de protrom