

cloridrato de venlafaxina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

Cápsula de liberação controlada

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Cápsula de liberação controlada, 75 mg. Embalagem contendo 14 cápsulas.

Cápsula de liberação controlada, 150 mg. Embalagem contendo 14 cápsulas.

USO ADULTO VIA ORAL

Composição:

Cada cápsula de cloridrato de venlafaxina 75 mg contém: 75 mg de cloridrato de venlafaxina, que equivalem a 75 mg de venlafaxina base
Excipientes q.s.p. 1 cápsula
Excipientes: *Esferas de açúcar, amido de milho, talco purificado, hipromelose, etilcelulose e triacetina.*

Cada cápsula de cloridrato de venlafaxina 150 mg contém: 150 mg de cloridrato de venlafaxina, que equivalem a 150 mg de venlafaxina base
Excipientes q.s.p. 1 cápsula
Excipientes: *Esferas de açúcar, amido de milho, talco purificado, hipromelose, etilcelulose e triacetina.*

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

Cloridrato de venlafaxina está indicado para o tratamento da depressão, incluindo depressão com ansiedade associada, para prevenção de recaída e recorrência da depressão. Também está indicado para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG), incluindo tratamento a longo prazo, e tratamento do transtorno de ansiedade social (TAS), também conhecido como fobia social.

Cuidados de armazenamento

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

Prazo de validade

O prazo de validade é de 24 meses contados a partir da data de fabricação indicada na embalagem externa. Após esse período o medicamento não deve ser utilizado. Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Gravidez e lactação

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

Não se recomenda o uso de antidepressivos, incluindo cloridrato de venlafaxina, em mulheres grávidas ou em fase de amamentação, a menos que o médico considere que os benefícios superem os riscos. O uso de antidepressivos próximo ao parto obrigo a observar o recém-nascido para eventuais efeitos da retirada de venlafaxina.

Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento

Não interrompa 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

As cápsulas de 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.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis durante o tratamento com cloridrato de venlafaxina, tais como: sonolência, insônia, tontura, 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.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Ingestão concomitante com outras substâncias

Recomenda-se que cloridrato de venlafaxina seja ingerido 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.

Contra-indicações e precauções

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

Cloridrato de venlafaxina é contra-indicado em pacientes alérgicos a qualquer componente da formulação e a pacientes recebendo inibidores da monoaminooxidase (IMAO).

Como acontece com outras drogas psicoativas, os pacientes tomando cloridrato de venlafaxina devem ser advertidos para não operar maquinaria perigosa ou dirigir veículos motorizados, até constatar que não apresentam sonolência ou tontura.

Cloridrato de venlafaxina deve ser usado com cuidado em pacientes portadores de insuficiência renal ou hepática. Siga rigorosamente a orientação do seu médico.

Foi observado elevação da pressão arterial em alguns pacientes usando altas doses de cloridrato de venlafaxina;

por este motivo, deve-se fazer monitoramento regular da pressão arterial e acompanhamento médico. Além de um novo estudo-sejam realizados, o uso de cloridrato de venlafaxina está indicado exclusivamente para adultos.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características farmacológicas

Descrição

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 da Ansiedade Generalizada (TAG). Seu nome químico é cloridrato de (R/S)-*N*-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-metoxifenil)etil] ciclohexanol ou cloridrato de (+) – [1-(1-(dimetilamino) metil)-p-metoxifenil] ciclohexanol.

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.

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 nas esferas e não é pH - dependente. As cápsulas contêm cloridrato de venlafaxina em quantidade equivalente a 75 mg ou 150 mg de venlafaxina.

Mecanismo de ação e farmacodinâmica

A venlafaxina e a O-desmetilvenlafaxina, 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 O-desmetilvenlafaxina não têm afinidade significativa *in vitro* por receptores muscarínicos, histamínergicos ou α1-adrenérgicos. A atividade nesses receptores pode estar relacionada com vários efeitos anticolinérgicos, sedativos e cardiovasculares observados com outros medicamentos psicotrpicos.

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_m) 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 cápsula de liberação controlada, as concentrações plasmáticas máximas de O-desmetilvenlafaxina são alcançadas em 5,5 horas e 9 horas, respectivamente. Após administração de venlafaxina de liberação imediata, as concentrações plasmáticas máximas de venlafaxina e O-desmetilvenlafaxina são alcançadas em 2 e 3 horas, respectivamente. Venlafaxina cápsulas de liberação controlada e comprimido de liberação imediata apresentam a mesma extensão de absorção.

• Distribuição
As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio da venlafaxina e da O-desmetilvenlafaxina são atingidas em 3 dias de tratamento em dose 4x múltipla com venlafaxina de liberação imediata. Ambas apresentam cinética linear no intervalo de dose de 75 a 450 mg/dia após a administração a cada 8 horas. As respectivas taxas de ligação às proteínas plasmáticas humanas da venlafaxina e da O-desmetilvenlafaxina 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 O-desmetilvenlafaxina apresentam baixo potencial de interações medicamentosas significativas que envolvam 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 O-desmetilvenlafaxina, 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 O-desmetilvenlafaxina foram equivalentes após a administração de doses diárias iguais em esquema 2x/dia ou 3x/dia de venlafaxina de liberação imediata.

• Eliminação
A venlafaxina e seus metabólitos são excretados principalmente pelos rins. Aproximadamente 87% da dose de venlafaxina é recuperada na urina em até 48 horas como venlafaxina inalterada (5%), O-desmetilvenlafaxina não-conjugada (23%), O-desmetilvenlafaxina conjugada (26%) ou outros metabólitos secundários inativos (27%).

Efeitos adversos
Os alimentos não exercem efeito significativo sobre a absorção da venlafaxina ou a formação da O-desmetilvenlafaxina.

• Pacientes com insuficiência hepática

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

• Pacientes com insuficiência renal

As meia-vidas de eliminação da venlafaxina e da O-desmetilvenlafaxina aumentam com o aumento do grau de comprometimento da função renal. A meia-vida de eliminação aumentou aproximadamente 1,5 vezes em pacientes com insuficiência renal moderada e aproximadamente 2,5 e 3 vezes em pacientes com doença renal em estágio terminal.

• Efeitos de idade e sexo sobre a farmacocinética

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 O-desmetilvenlafaxina, normalizados pela dose, não foram afetados por diferenças de idade ou sexo.

• Dados pré-clínicos de segurança

Observou-se redução da fertilidade em um estudo em que ratos machos e fêmeas foram expostos ao principal metabólito, O-desmetilvenlafaxina (ODV). Esta exposição foi aproximadamente 2 a 3 vezes à dose humana de 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.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade à venlafaxina ou a qualquer componente da fórmula.

Uso concomitante da venlafaxina ou de qualquer inibidor da monoaminooxidase (IMAO).

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

PRECAUÇÕES

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 relações de aumento da pressão arterial relacionado à dose em alguns pacientes tratados com a venlafaxina. Recomenda-se a aferição da pressão arterial nos pacientes tratados com a venlafaxina.

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

Casos de hiponatremia e/ou Síndrome de Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SIADH) podem ocorrer com a venlafaxina, em pacientes com depleção de volume ou desidratados, incluindo idosos e os em uso de diuréticos.

O risco de tentativa de suicídio deve ser considerado em todos os pacientes deprimidos e deve-se fornecer a menor quantidade possível de medicamento no início do tratamento para diminuir o risco de superdosagem (ver também **Uso Pediátrico e Reações Adversas**).

O risco de sangramento no trato gastrointestinal 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 fentermina, ainda não foram estabelecidas. Não se recomenda a administração concomitante do cloridrato de venlafaxina com agentes redutores de peso. O cloridrato de venlafaxina não é indicado para redução de peso, nem em monoterapia nem em associação com outros produtos.

Em estudos *in vivo* com pacientes em tratamento com venlafaxina, a determinação do colesterol sérico em 5,3% dos pacientes tratados com a venlafaxina e 0,0% dos que receberam placebo por no mínimo 3 meses em estudos clínicos controlados por placebo. A determinação dos níveis de colesterol sérico deve ser considerada durante o tratamento a longo prazo. A formulação de liberação controlada da venlafaxina contém esférulas que liberam o medicamento lentamente no trato digestivo. A porção insolúvel dessas esférulas é eliminada e pode ser vista nas fezes.

Os sintomas de gravidez em humanos são similares aos observados em animais. A venlafaxina deve ser administrada a mulheres grávidas apenas se os benefícios provisos superarem qualquer risco possível. Se a venlafaxina for usada até o nascimento ou um pouco antes do nascimento, os efeitos da descontinuação no recém-nascido devem ser considerados.

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

Uso pediátrico: ainda não foi estabelecida a eficácia em pacientes com menos de 18 anos de idade. Em estudos clínicos pediátricos, houve aumento de relatos de hostilidade e, principalmente em transtorno depressivo maior, eventos adversos relacionados a suicídio, como ideação suicida e autoestrucção. Assim como em adultos, diminuição do apetite, perda de peso, aumento da pressão arterial e aumento do colesterol sérico foram observados em crianças e adolescentes (entre 6 e 17 anos de idade; ver **Reações Adversas**). Recomenda-se a determinação regular do peso e da pressão arterial quando a venlafaxina é administrada a crianças e adolescentes. A descontinuação do tratamento com a venlafaxina deve ser considerada em crianças e adolescentes que apresentam aumento da pressão arterial. A determinação dos níveis de colesterol sérico deve ser considerada durante o tratamento a longo prazo de crianças e adolescentes (ver **Posologia e Reações Adversas**). A segurança em crianças com menos de 6 anos de idade ainda não foi avaliada. **Uso Geriátrico:** não há recomendação específica para ajuste de dose da venlafaxina de acordo com a idade do paciente.

Efeitos Sobre as Atividades que Requerem Concentração: em voluntários saudáveis, a venlafaxina não alterou o desempenho cognitivo ou comportamental complexo. No entanto, qualquer psicofármaco pode comprometer o julgamento, o raciocínio e a capacidade motora. Portanto, os pacientes devem ser alertados quanto aos efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas perigosas.

ABUSO E DEPENDÊNCIA

Estudos clínicos não evidenciaram comportamento de busca por droga, desenvolvimento de tolerância, ou elevação indevida de dose durante o período de uso.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

A dose única de etanol (0,5 g/kg) não teve efeito sobre a farmacocinética da venlafaxina ou da O-desmetilvenlafaxina (ODV) quando a venlafaxina foi administrada na dose de 150 mg/dia ou 15 homens saudáveis. Além disso, a administração da venlafaxina em um esquema estável não intensificou os efeitos psicômotos 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 no estado de equilíbrio para os dois medicamentos resultou na inibição do metabolismo de primeira passagem da venlafaxina em 18 indivíduos saudáveis. A depuração oral da venlafaxina foi reduzida em cerca de 43% e a exposição (AUC) e a concentração máxima (C_m) do medicamento aumentaram cerca de 60%. No entanto, a administração concomitante da cimetidina não teve nenhum efeito aparente sobre a farmacocinética do ODV, que está presente em quantidade muito maior na circulação do que a venlafaxina. Está previsto que a atividade farmacológica global da venlafaxina

mais ODV aumeo apenas discretamente e que não seja necessário ajustar a dose para a maioria dos adultos normais. Entretanto, em pacientes com hipertensão preexistente e pacientes idosos ou com disfunção hepática, ainda não se conhece a interação associada ao uso concomitante de venlafaxina e cimetidina, que pode ser mais acentuada. Assim, deve-se ter cautela ao tratar esses pacientes.

Diazepam

Nas condições de estado de equilíbrio da venlafaxina administrada na dose de 150 mg/dia, uma dose única de diazepam 10 mg não pareceu alterar a farmacocinética da venlafaxina ou da ODV em 18 homens saudáveis. A venlafaxina também não apresentou nenhum efeito sobre a farmacocinética do diazepam ou de seu metabólito ativo (desmetil-diazepam), nem alterou os efeitos psicômotos e psicométricos induzidos pelo diazepam.

Haloperidol

A venlafaxina administrada nas condições de estado de equilíbrio na dose de 150 mg/dia a 24 indivíduos saudáveis diminuiu a depuração da dose oral total (Cl/F) de uma dose única de 2 mg de haloperidol em 42% o que resultou em aumento de 70% da AUC do haloperidol. Além disso, a C_m do haloperidol aumentou 88% quando administrado concomitantemente à venlafaxina, porém a meia-vida (T_{1/2}) de eliminação do haloperidol permaneceu inalterada. O mecanismo que explica esse achado é desconhecido.

Lítio

Não houve alteração da farmacocinética do estado de equilíbrio da venlafaxina administrada na dose de 150 mg/dia quando uma dose única oral de 600 mg de lítio foi administrado em 12 homens saudáveis. A ODV também permaneceu inalterada. A venlafaxina não teve efeito sobre a farmacocinética do lítio.

Medicamentos com Alta Taxa de Ligação a Proteínas Plasmáticas

A venlafaxina não apresenta alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas; assim, a administração do cloridrato de venlafaxina 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* 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 somente observado nos pacientes com o alelo CYP2D6 que é 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 inibe(m) a CYP2D6 e a CYP3A4, enzimas metabolizadoras primárias da venlafaxina. Portanto, recomenda-se cautela caso a terapia do paciente inclua a venlafaxina e qualquer(ôs) 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 clínica que comparou o efeito da venlafaxina com o da fluoxetina sobre a metabolização mediada pela CYP2D6 de dextrometorfano em dextroorfano.

Imipramina: A venlafaxina não alterou a farmacocinética da imipramina e da 2-OH-imipramina. No entanto, a imipramina, a C_m e a C_∞ 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 h) e 4,5 vezes (com venlafaxina 75 mg a cada 12 h). A imipramina não alterou a farmacocinética da venlafaxina e da ODV. Ainda não se sabe ao certo a importância clínica dos níveis elevados da 2-OH-desipramina.

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 dose única oral de 1 mg) em seu metabólito ativo (9-hidroxisperidona), resultando em um aumento aproximado de 32% da AUC da risperidona. Entretanto, a administração concomitante da venlafaxina não alterou significativamente o perfil farmacocinético da porção ativa total (risperidona mais 9-hidroxisperidona).
CYP3A4: A venlafaxina não inibiu a CYP3A4 *in vitro*. Esse achado foi confirmado *in vivo* por estudos clínicos de interação medicamentosa nos quais a venlafaxina não inibiu o metabolismo de vários substratos da CYP3A4, incluindo o alprazolam, o diazepam e a ferfenidina.

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

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

CYP3A2: A venlafaxina não inibiu a CYP2C9 *in vitro*. Ainda não se sabe ao certo a importância clínica desse achado.

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

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, diáforese, náuseas, vômitos, rubor, tontura, hipertermia com quadro semelhante à síndrome neuroléptica maligna, convulsões e óbito. No caso de pacientes tratados com antidepressivos com propriedades farmacológicas semelhantes às da venlafaxina em associação com IMAO, existem também relatos de reações sérias, às vezes fatais. Para um inibidor seletivo da recaptação da serotonina, essas reações foram hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonômica com possíveis alterações rápidas dos sinais vitais e alterações do estado de consciência, incluindo agitação e delírio. Portanto, recomenda-se cautela ao tratar com venlafaxina quadros semelhantes à síndrome neuroléptica maligna. Foram relatados casos de convulsões e hipertermia grave, algumas vezes fatais, relacionados com o uso combinado de antidepressivos tricíclicos e IMAOs. Essas reações também foram relatadas em pacientes que interromperam recentemente o tratamento com esses medicamentos e iniciaram o tratamento com um IMAO. Os efeitos do uso combinado de venlafaxina e IMAO não foram avaliados em seres humanos ou animais. Portanto, como a venlafaxina é um inibidor da recaptação de serotonina, recomenda-se cautela com a serotonina, recomenda-se que 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 acima). Consequentemente, recomenda-se cautela caso seja necessária a administração concomitante da venlafaxina e desses medicamentos.

Terapia Eletroconvulsiva

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

Relatos Espontâneos Pós-comercialização de Interação Medicamentosa

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

REAÇÕES ADVERSAS

As informações incluídas no subitem "Achados Adversos Observados em Estudos Controlados por Placebo e de Curto Prazo com cloridrato de venlafaxina" baseiam-se nos dados de *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 cinco estudos clínicos controlados em Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) com cloridrato de venlafaxina e nos dados de até 12 semanas de uma *pool* de estudos clínicos controlados em Fobia Social. As informações sobre outros eventos adversos associados ao cloridrato de venlafaxina no programa de desenvolvimento completo da formulação e ao cloridrato de venlafaxina comprimidos (formulação de liberação imediata da venlafaxina) estão incluídas no subitem "Outros Eventos Adversos Observados Durante a Avaliação Pré-comercialização de cloridrato de venlafaxina".

Achados Adversos Observados nos Estudos Controlados por Placebo e de Curto Prazo com cloridrato de venlafaxina.

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 286 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 descontinuarom 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 nos estudos clínicos controlados por placebo em Fobia Social descontinuarom o tratamento devido a uma experiência adversa em comparação a 5% dos 274 pacientes tratados com placebo nesses estudos. Os eventos mais comuns que resultaram na descontinuação do tratamento e que foram considerados relacionados ao medicamento (ou seja, que resultaram na descontinuação do tratamento em no mínimo 1% dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina numa taxa no mínimo duas vezes maior que a do placebo em qualquer das indicações) são apresentados na Tabela 1.

TABELA 1 - Eventos Adversos Comuns que Resultaram na Descontinuação do Tratamento nos Estudos Controlados por Placebo⁽¹⁾

Evento Adverso	Porcentagem de					
----------------	----------------	--	--	--	--	--

