cloridrato de venlafaxina

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
Cápsula de liberação prolongada 37,5 mg. Contém 7, 14, 15, 28, 30, 60 ou 90 (emb hosp) cápsulas lib. prol.
Cápsula de liberação prolongada 75 mg. Contém 7, 14, 15, 28, 30, 60 ou 90 (emb hosp) cápsulas lib. prol..
Cápsula de liberação prolongada 150 mg. Contém 10, 14, 20, 28 ou 30 cápsulas lib. prol.

USO ADULTO - USO ORAL

Composição:
Cada cápsula de liberação prolongada de 37,5 mg contém:
cloridrato de venlafaxina* ..... 42,430 mg
excipiente q.s.p.** ..... 1 cáp. lib. prol.
* equivalente a 37,5 mg de venlafaxina.
** sacarose, hiprolose, hipromelose, talco, etilcelulose, hidróxido de amônio, dibutil sebacato, ácido oléico, dióxido de silício, água purificada, álcool isopropílico.

Cada cápsula de liberação prolongada de 75 mg contém:
cloridrato de venlafaxina* ..... 84,860 mg
excipiente q.s.p.** ..... 1 cáp. lib. prol.
* equivalente a 75 mg de venlafaxina.
** sacarose, hiprolose, hipromelose, talco, etilcelulose, hidróxido de amônio, dibutil sebacato, ácido oléico, dióxido de silício, água purificada, álcool isopropílico.

Cada cápsula de liberação prolongada de 150 mg contém:
cloridrato de venlafaxina* ..... 169,72 mg
excipiente q.s.p.** ..... 1 cáp. lib. prol.
* equivalente a 150 mg de venlafaxina.
** sacarose, hiprolose, hipromelose, talco, etilcelulose, hidróxido de amônio, dibutil sebacato, ácido oléico, dióxido de silício, água purificada, álcool isopropílico.

Atenção diabéticos: este medicamento contém açúcar, portanto deve ser usado com cautela por portadores de diabetes.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE
Ação esperada do medicamento: O 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 do transtorno do pânico.

Cuidados de armazenamento: Manter à temperatura ambiente (15 ºC a 30 ºC). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Prazo de validade: O número do lote e o prazo de validade encontram-se impressos na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

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 superam os riscos. O uso do medicamento próximo ao parto obriga a observar o recém-nascido para eventuais efeitos da retirada de venlafaxina.

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

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Recomenda-se que o cloridrato de venlafaxina não seja interrompido bruscamente. A dose deve ser reduzida progressivamente de acordo com as instruções do seu médico. 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.

Reações adversas: 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.
Pacientes tratados devem ser apropriadamente monitorados e atentamente observados quanto a piora clínica e risco de suicídio. Pacientes, familiares e cuidadores devem ficar alertas e informar ao médico sobre aparecimento de ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, outras alterações incomuns de comportamento, piora da depressão e ideação suicida, principalmente no início do tratamento ou durante qualquer alteração de dose.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Ingestão concomitante de outras substâncias: Recomenda-se que o 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.

Contraindicações e Precauções: Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. O cloridrato de venlafaxina não deve ser utilizado simultaneamente com inibidores da monoaminoxidase (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. O cloridrato de venlafaxina é contra-indicado em pacientes alérgicos a qualquer componente da formulação e a pacientes recebendo inibidores da monoamioxidase (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, tontura ou incoordenação motora.
Embora o uso de cloridrato de venlafaxina não tenha demonstrado intensificar as alterações mentais e motoras causadas pelo álcool, pacientes devem evitar consumir bebidas alcoólicas enquanto em tratamento com venlafaxina. O cloridrato de venlafaxina deve ser usado com cuidado em pacientes portadores de insuficiência renal ou hepática. Siga rigorosamente a orientação do seu médico. Foi observada 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. Até que novos estudos sejam realizados, o uso de cloridrato de venlafaxina está indicado exclusivamente para adultos.
NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA
CARACTERÍSTICAS
Descrição: Este medicamento é uma cápsula de liberação prolongada para administração oral que contém cloridrato de venlafaxina, um antidepressivo estruturalmente novo. O cloridrato de venlafaxina não está quimicamente relacionado aos antidepressivos tricíclicos, tetracíclicos ou outros antidepressivos disponíveis e outros fármacos usados no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). Seu nome químico é cloridrato de (R/S)-1-[(2-dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil] ciclohexanol ou cloridrato de (±)-1-[α-[(dimetilamino)metil]-p-metoxibenzil] ciclohexanol. O cloridrato de venlafaxina é um sólido cristalino branco a esbranquiçado, com uma solubilidade de 572mg/ml em água (ajustado a um teor iônico de 0,2M com cloreto de sódio). Seu coeficiente de separação octanol:água (cloreto de sódio 0,2M) é de 0,43. O 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 esferoides e não é pH-dependente. As cápsulas contêm cloridrato de venlafaxina em quantidade equivalente a 37,5 mg, 75 mg ou 150 mg de venlafaxina.
Mecanismo de Ação e Farmacodinâmica: A venlafaxina e a ODV 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 à potencialização de sua atividade neurotransmissora no Sistema Nervoso Central (SNC). A venlafaxina e a ODV não tem afinidade significante *in vitro* por receptores muscarínicos, histaminérgicos ou -1-adrenérgicos. A atividade nesses receptores pode estar relacionada com vários efeitos anticolinérgicos, sedativos e cardiovasculares observados com outros medicamentos psicotrópicos.

Eficácia[1-12]
Depressão: A eficácia das cápsulas de venlafaxina de liberação prolongada como tratamento para depressão, incluindo depressão associada com ansiedade, foi estabelecida em dois estudos de curto prazo controlados por placebo. As populações em ambos os ensaios consistiam em pacientes ambulatoriais atendendo aos critérios DSM III-R ou DSM-IV para depressão maior. O primeiro estudo comparou venlafaxina de liberação prolongada 75 a 150 mg/dia, venlafaxina de liberação imediata 75 a 150 mg/dia e placebo por 12 semanas. A venlafaxina de liberação prolongada mostrou vantagem significativa com relação ao placebo iniciando na 2ª semana de tratamento na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) total e HAM-D Item Humor Deprimido, na 3ª semana na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) total, e na 4ª semana na Escala de Impressão Clínica Global (CGI) para Gravidade da Doença. Todas as vantagens foram mantidas até o final do tratamento. A venlafaxina de liberação prolongada também mostrou vantagem significativa com relação à venlafaxina de liberação imediata na 8ª e na 12ª semana nas escalas HAM-D total e CGI Gravidade da Doença e na 12ª semana para todas as variáveis de eficácia. O segundo estudo comparou o tratamento com venlafaxina de liberação prolongada 75 a 225 mg/dia e placebo por até 8 semanas. Melhora estatística mantida com relação ao placebo foi observada na 2ª semana para a escala CGI para Gravidade da Doença, começando na 4ª semana para HAM-D total e MADRS total, e começando na 3ª semana para HAM-D Item Humor Deprimido.
Distúrbio de Ansiedade Generalizada: A eficácia das cápsulas de venlafaxina de liberação prolongada como tratamento para Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) foi estabelecida em dois estudos de dose fixa, curto prazo (8 semanas) e controlados por placebo, um estudo de dose fixa, longo prazo (6 meses) e controlado por placebo e um estudo de dose flexível, longo prazo (6 meses) e controlado por placebo em pacientes ambulatoriais que atendem aos critérios DSM-IV para TAG. Um estudo de curto prazo que avalia doses de 75, 150 e 225 mg/dia de venlafaxina de liberação prolongada e placebo mostrou que a dose de 225 mg/dia apresentou mais efeito que o placebo no escore total da Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A), nos itens HAM-A de ansiedade e tensão e a escala CGI. Embora houvesse evidência de superioridade com relação ao placebo para doses de 75 e 150 mg/dia, estas doses não foram consistentemente eficazes como a dose maior.
Um segundo estudo de curto prazo que avaliou doses de 75 e 150 mg/dia de venlafaxina de liberação prolongada e placebo mostrou que ambas as doses foram mais eficazes que o placebo em alguns dos mesmos resultados, entretanto, a dose de 75 mg/dia foi consistentemente mais eficaz que a dose de 150 mg/dia. Dois estudos de longo prazo (6 meses), um com doses de 37,5, 75 e 150 mg/dia de venlafaxina de liberação prolongada e outro avaliando doses de 75 a 225 mg/dia, mostraram que doses de 75 mg ou superior foram mais eficazes que placebo na HAM-A total e nos itens de ansiedade e tensão, na escala CGI após tratamento de curto prazo (8 semanas) e longo-prazo (6 meses).

1. Feighner J. J Affect Disord 1998;47:55-62.
2. Venlafaxine XR 208 Study Group. Ann Clin Psychiatry 1997;9(3):157-64.
3. Venlafaxine XR 209 Study Group. J Clin Psychiatry 1997;58(9):393-8.
4. Hamilton MA. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.
5. Montgomery SA, Br J Psychiatry 1979;134:382-9.
6. ECDEU. Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised. DHEW Pub. No. (ADM) 76-338. Rockville, MD: National Institutes of Mental Health, 1976;217-222.
7. Venlafaxine XR 210 Study Group. Proceedings of the American Psychiatric Association Annual Meeting; June 1998;Toronto,Ontario.
8. Davidson J. J Clin Psychiatry 1999;60:528-535.
9. Jokela H. (Protocol 0600B2-378-EU). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-31786, 1997.
10. Venlafaxine XR 378 Study Group. Proceeding from the Annual Meeting of the Anxiety Disorders Association of America; March 26, 1999; San Diego, CA.
11. Cunningham L. (Protocol 0600B2-218-US). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-32976, 1997.
12. Venlafaxine XR 218 Study Group. Proceedings from the Annual Meeting of the Anxiety Disorders Association of America; March 26, 1999; San Diego, CA.

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. Após doses única com 25 a 150 mg de venlafaxina de liberação imediata, as concentrações plasmáticas máximas ($C_{máx}$) médias variam de 37 a 163ng/ml, respectivamente, e são alcançadas em 2,1 a 2,4 horas ($T_{máx}$). Após a administração de venlafaxina cápsulas de liberação controlada, as concentrações plasmáticas máximas de venlafaxina e ODV 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.
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 75 a 450 mg/dia após administração de venlafaxina a cada 8 horas. As respectivas taxas de ligação às proteínas plasmáticas humanas da venlafaxina e da ODV são de aproximadamente 27% a 30%. Como essa ligação não depende das respectivas concentrações do fármaco até 2.215 500ng/ml, tanto a venlafaxina como a ODV apresentam baixo potencial de interações medicamentosas significantes que envolvem deslocamento do fármaco das proteínas séricas. O volume de distribuição da venlafaxina no estado de equilíbrio é de 4,4 ± 1,9l/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 dos Alimentos: Os alimentos não exercem efeito significante sobre a absorção da venlafaxina ou a formação da ODV.
Pacientes com Insuficiência Hepática: Ocorre alteração significante da disposição farmacocinética da venlafaxina e da ODV em alguns pacientes com cirrose hepática compensada após dose única oral de venlafaxina. Em pacientes com insuficiência hepática, os valores da depuração plasmática médica da venlafaxina e da ODV diminuem em aproximadamente 30% e 33%, e o meia-vida média de eliminação aumentam, no mínimo, 2 vezes em comparação aos indivíduos normais. Em um segundo estudo, a venlafaxina foi administrada por via oral e por via intravenosa a indivíduos normais (n = 21) e indivíduos Child-Pugh A (n = 8) e Child-Pugh B (n = 11) (ou seja, indivíduos com insuficiência hepática leve e moderada, respectivamente). A biodisponibilidade por via oral aproximadamente dobrou para os indivíduos com insuficiência hepática em comparação aos indivíduos normais. Nos indivíduos com insuficiência hepática, a meia-vida de eliminação da venlafaxina oral foi aproximadamente duas vezes maior e a depuração (*clearance*) da droga por via oral foi reduzida em mais da metade em comparação aos valores dos indivíduos normais. Em indivíduos com insuficiência hepática que receberam a droga por via oral, a meia-vida de eliminação da ODV foi prolongada em cerca de 40% ao passo que a depuração (*clearance*) da ODV foi semelhante à de indivíduos normais. Observou-se um grau elevado de variabilidade interindividual.
Pacientes com Insuficiência Renal: As meias-vidas de eliminação da venlafaxina e da ODV aumentam com o aumento do grau de comprometimento da função renal. A meia-vida de eliminação aumentou aproximadamente 1,5 vezes em pacientes com insuficiência renal moderada e aproximadamente 2,5 e 3 vezes em pacientes com doença renal em estágio terminal.
Efeitos de Idade e Sexo sobre a Farmacocinética: Uma análise de farmacocinética populacional com 404 pacientes tratados com venlafaxina de liberação imediata em dois estudos com esquemas 2x/dia e 3x/dia demonstrou que os níveis plasmáticos mínimos de venlafaxina ou ODV, normalizados pela dose, não foram alterados por diferenças de idade ou sexo.

Dados Pré-clínicos de Segurança
Carcinogênese: A venlafaxina foi administrada por gavagem oral a camundongos por 18 meses a doses de até 120 mg/kg por dia, 1,7 vez a dose humana máxima recomendada em uma relação mg/m2. A venlafaxina também foi administrada a ratos por gavagem oral por 24 meses a doses de até 120 mg/kg por dia. Em ratos que receberam a dose de 120 mg/kg, as concentrações plasmáticas de venlafaxina na necropsia eram 1 vez (ratos machos) e 6 vezes (ratos fêmeas) as concentrações plasmáticas de pacientes que ---recebem a dose humana máxima recomendada. Os níveis plasmáticos de O-desmetilvenlafaxina foram inferiores em ratos que em pacientes que recebem a dose máxima recomendada. Tumores não foram aumentados pelo tratamento com venlafaxina em camundongos ou ratos.
Mutagênese: A venlafaxina e O-desmetilvenlafaxina não foram mutagênicas no teste de Ames de mutação reversa com *Salmonella* ou teste de ovário de hamster chinês/HGPRT de mutação genética de célula de mamíferos. A venlafaxina também não foi mutagênica ou clastogênica no ensaio *in vitro* BALB/c-3T3 de transformação de célula de camundongo, no teste de troca entre cromátides irmãs em células de ovários de *hamster* chinês, ou teste *in vivo* de aberração cromossômica em medula óssea murídea. A O-desmetilvenlafaxina não foi clastogênica no ensaio *in vitro* de aberração cromossômica em células de ovários de *hamster* chinês, porém produziu uma resposta clastogênica no ensaio *in vivo* de aberração cromossômica em medula óssea murídea.
Prejuízo à Fertilidade: Observou-se redução da fertilidade em um estudo em que ratos machos e fêmeas foram expostos ao principal metabólito, O-desmetilvenlafaxina (ODV). Esta exposição à ODV foi aproximadamente 2 a 3 vezes a da dose humana de 225 mg/dia de venlafaxina. A relevância desta descoberta sobre humanos é desconhecida.
Teratogenicidade: A venlafaxina não causou malformações na prole de ratos ou coelhos 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).

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

ADVERTÊNCIAS
Risco de suicídio: O suicídio é um risco conhecido da depressão e certamente outras desordens psiquiátricas e estas desordens são fortes indicativos de suicídio. Estudos clínicos placebo- controlado de curta duração de medicamentos antidepressivos (ISRSs e outros) mostraram que estes medicamentos aumentam o risco de suicídio em crianças, adolescentes, e jovens (entre 18 – 24 anos de idade) com depressão maior e outras desordens psiquiátricas. Estudos de curta duração não demonstraram um crescimento no risco de suicídio com antidepressivos comparado com placebo em adultos acima de 24 anos de idade; houve uma redução no risco de suicídio com antidepressivos comparado com placebo em adultos com 65 anos ou mais.
Todos pacientes tratados com venlafaxina devem ser apropriadamente monitorados e atentamente observados quanto a piora clínica e risco de suicídio. Os pacientes, seus familiares e cuidadores devem ser orientados a ficarem alertas quanto ao aparecimento de ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia (agitação psicomotora), hipomania, mania, outras alterações incomuns de comportamento, piora da depressão e ideação suicida, principalmente no início do tratamento ou durante qualquer alteração de dose ou esquema posológico.
O risco de tentativa de suicídio deve ser considerado principalmente nos pacientes deprimidos e, para reduzir o risco de superdosagem, deve-se fornecer o tratamento com a menor quantidade possível do medicamento consistente com o bom manejo do paciente (ver também **Uso Pediátrico** e **Reações Adversas**).
Síndrome da serotonina: Como com outros agentes serotonérgicos, a síndrome da serotonina, uma condição de risco de vida, pode ocorrer com o tratamento com a venlafaxina, particularmente com o uso concomitante de outros agentes que podem afetar os sistemas neurotransmissores serotonérgicos (ver **Interações Medicamentosas**).
Midríase: 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 (glaucoma de ângulo fechado).

PRECAUÇÕES
A venlafaxina ainda não foi avaliada em pacientes com história recente de infarto do miocárdio ou doença cardíaca instável. Portanto, deve ser utilizada com cautela nesses pacientes. Há relatos de aumento da pressão arterial relacionado à dose em alguns pacientes tratados com a venlafaxina. Casos de pressão arterial elevada requerendo tratamento imediato foram relatados na experiência pós-comercialização. Recomenda-se a aferição da pressão arterial nos pacientes tratados com a venlafaxina. Hipertensão preexistente deve ser controlada antes do tratamento com venlafaxina. Deve-se ter cautela em pacientes com condições subjacentes que possam ser comprometidas por aumentos da pressão arterial.
Pode ocorrer aumento da frequência cardíaca, particularmente nas doses mais altas. Deve-se ter cautela em pacientes com doenças subjacentes que podem ser comprometidas pelo aumento da frequência cardíaca. Podem ocorrer convulsões com o tratamento com a venlafaxina. Assim como ocorre com todos os antidepressivos, o tratamento com a venlafaxina deve ser introduzido com cautela em pacientes com história de convulsões.
Pode ocorrer mania/hipomania em uma pequena parcela de pacientes com distúrbios de humor que receberam antidepressivos, incluindo a venlafaxina. Assim como ocorre com outros antidepressivos, a venlafaxina deve ser usada com cautela em pacientes com história pessoal ou familiar de transtorno bipolar.
Pode ocorrer agressividade em uma pequena proporção de pacientes que receberam antidepressivos, incluindo tratamento com a venlafaxina, redução de dose ou descontinuação. Assim como os outros antidepressivos, a venlafaxina deve ser usada com cautela em pacientes com história de agressividade.
Casos de hiponatremia e/ou Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SIADH) podem ocorrer com a venlafaxina, em pacientes com depleção de volume ou desidratados. Pacientes idosos, pacientes fazendo uso de diuréticos e pacientes com depleção de volume, podem ter grande risco para esse evento.
Medicamentos que inibem a recaptação de serotonina podem ocasionar anormalidades de agregação plaquetária. 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. A segurança e a eficácia da terapia com a venlafaxina em associação a agentes redutores de peso, incluindo a fentermina, ainda não foram estabelecidas. Não se recomenda a administração concomitante do cloridrato de venlafaxina com agentes redutores de peso. O cloridrato de venlafaxina não é indicado para redução de peso, nem em monoterapia nem em associação com outros produtos.
Observou-se aumento clinicamente relevante do colesterol sérico em 5,3% dos pacientes tratados com a venlafaxina e 0,0% 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 esteróides que liberam o medicamento lentamente no trato digestivo. A porção insolúvel desses esferóides é eliminada e pode ser vista nas fezes. Efeitos da descontinuação do medicamento são bem conhecidos com antidepressivos, portanto, recomenda-se que a dose de qualquer das formulações da venlafaxina seja descontinuada gradativamente e que o paciente seja monitorado (ver **Posologia**).
Gravidez: a segurança da venlafaxina durante a gravidez em humanos ainda não foi estabelecida. A venlafaxina só deve ser administrada a mulheres grávidas se os benefícios esperados superarem os riscos possíveis. Se a venlafaxina for usada até o nascimento ou um pouco antes do nascimento, os efeitos da descontinuação no recém-nascido devem ser considerados. Alguns neonatos expostos a venlafaxina no final do terceiro trimestre da gestação desenvolveram complicações que requereram alimentação enteral, suporte respiratório ou hospitalização prolongada. Essas complicações podem surgir imediatamente após o parto.
Lactação: a venlafaxina e a ODV são excretadas no leite materno, portanto, deve-se decidir entre não amamentar ou descontinuar o uso de venlafaxina.
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 suicídio, como ideação suicida e autodestruição.
Assim como em adultos, diminuição do apetite, perda de peso, aumento da pressão artetial e aumento do colesterol sérico foram observados em crianças e adolescentes (entre 6 e 17 anos de idade; ver **Reações Adversas**). Recomenda-se a determinação regular do peso e da pressão arterial quando a venlafaxina é administrada a crianças e adolescentes. A descontinuação do tratamento com a venlafaxina deve ser considerada em crianças e adolescentes que apresentam aumento persistente da pressão arterial. A determinação dos níveis de colesterol sérico deve ser considerada durante o tratamento a longo prazo de crianças e adolescentes (ver **Posologia** e **Reações Adversas**). A segurança em crianças com menos de 6 anos de idade ainda não foi avaliada.
Uso Geriátrico: não há recomendação específica para ajuste de dose da venlafaxina de acordo com a idade do paciente.
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.
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 diabéticos: este medicamento contém açúcar, portanto deve ser usado com cautela por portadores de diabetes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Como ocorre com todos os medicamentos, o potencial de interação por meio de diversos mecanismos é uma possibilidade.
Varfarina: Nos pacientes em tratamento com a varfarina, os efeitos anticoagulantes podem ser potencializados após a introdução da venlafaxina.
Álcool: A dose única de etanol (0,5g/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 a 15 homens saudáveis. Além disso, a administração da venlafaxina em um esquema estável não intensificou os efeitos psicomotores e psicométricos induzidos pelo etanol nesses mesmos indivíduos quando não estavam recebendo a venlafaxina.
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 ($C_{máx}$) do medicamento aumentaram cerca de 60%. No entanto, a administração concomitante da cimetidina não teve nenhum efeito aparente sobre a farmacocinética da ODV, que está presente em quantidade muito maior na circulação do que a venlafaxina. Está previsto que a atividade farmacológica global da venlafaxina mais ODV aumente apenas discretamente e que não seja necessário ajustar a dose 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 (desmetildiazepam), nem alterou os efeitos psicomotores 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 (O/P) de uma dose única de 2 mg de haloperidol em 42%, o que resultou em aumento de 70% da AUC do haloperidol. Além disso, a $C_{máx}$ do haloperidol aumentou 88% quando administrado concomitantemente à venlafaxina, porém a meia-vida ($t_{1/2}$) de eliminação do haloperidol permaneceu inalterada. O mecanismo que explica esse achado é desconhecido.
Lítio: Não houve alteração da farmacocinética do estado de equilíbrio da venlafaxina administrada na dose de 150 mg/dia quando uma dose única oral de 600 mg de lítio foi administrada a 12 homens saudáveis. A ODV também permaneceu inalterada. A venlafaxina não teve efeito sobre a farmacocinética do lítio (ver também **Medicamentos Ativos no SNC**, a seguir).
Medicamentos com Alta Taxa de Ligação a Proteínas Plasmáticas: A venlafaxina não apresenta alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas; 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* 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 insoenzima (ver **Metabolismo** e **Eliminação**). Assim, não é necessário ajuste de dose quando a venlafaxina é administrada concomitantemente a um inibidor da CYP2D6.
Cetoconazol - um estudo farmacocinético com cetoconazol em metabolizadores rápidos (MR) e metabolizadores fracos (MF) do CYP2D6 resultou em concentrações plasmáticas mais elevadas tanto de venlafaxina quanto de ODV na maioria dos indivíduos após a administração de cetoconazol. A Cmáx da venlafaxina aumentou em 26% em indivíduos MR e 48% em indivíduos MF. Os valores de Cmáx para ODV aumentaram em 14% e 29% em indivíduos MR e MF, respectivamente. AUC da venlafaxina aumentou em 21% em indivíduos MR e 70% em indivíduos MF. Valores de AUC para ODV aumentaram em 23% e 33% em indivíduos MR e MF, respectivamente.
Medicamentos Metabolizados pelas Isoenzimas do Citocromo P450
CYP2D6: os estudos *in vitro* indicam que a venlafaxina é um inibidor relativamente fraco da CYP2D6. Esses achados foram confirmados em um estudo clínico de interação medicamentosa clínica que comparou o efeito da venlafaxina com o da fluoxetina sobre a metabolização mediada pela CYP2D6 de dextrometorfano em dextrorfano.
Imipramina – a venlafaxina não alterou a farmacocinética da imipramina e da 2-OH-imipramina. No entanto, a AUC, a $C_{máx}$ e a $C_{mín}$ da desipramina aumentaram cerca de 35% na presença da venlafaxina. A AUC da 2-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. É desconhecida a significância clínica dos níveis elevados da 2-OH-desipramina.
Metoprolol - a administração concomitante da venlafaxina (50 mg a cada 8 horas por 5 dias) e metoprolol (100 mg a cada 24 horas por 5 dias) a 18 voluntários saudáveis em um estudo de interação farmacocinética dos dois medicamentos resultou em aumento de 30-40% das concentrações plasmáticas do metoprolol sem alterar as concentrações plasmáticas do seu metabólito ativo, o alfa-hidroximetoprolol. A venlafaxina pareceu diminuir o efeito redutor da pressão arterial do metoprolol nesse estudo em voluntários saudáveis. A relevância clínica dessa observação em pacientes hipertensos é desconhecida. O metoprolol não alterou o perfil farmacocinético da venlafaxina nem de seu metabólito ativo, a ODV. Deve-se ter cautela com a administração concomitante da venlafaxina com o metoprolol.
Risperidona – a venlafaxina administrada 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-hidroxirsperidona), resultando em um aumento aproximado de 32% da AUC da risperidona. Entretanto, a administração concomitante da venlafaxina não alterou significantemente o perfil farmacocinético da porção ativa total (risperidona mais 9-hidroxirsperidona).
CYP3A4: a venlafaxina não inibiu a CYP3A4 *vitro*. Esse achado foi confirmado *in vivo* por estudos clínicos de interação medicamentosa nos quais a venlafaxina não inibiu o metabolismo de vários substratos da CYP3A4, incluindo o alprazolam, o diazepam e a terfenadina.
Indinavir – em um estudo com 9 voluntários saudáveis, a venlafaxina administrada nas condições de estado de equilíbrio na dose de 150 mg/dia resultou em diminuição de 28% da AUC de uma dose única oral de 800 mg de indinavir e diminuição de 36% da $C_{máx}$ do indinavir. O indinavir não alterou a farmacocinética da venlafaxina e da ODV. É desconh

[1] Dois estudos em transtorno depressivo maior foram de dose flexível e um foi de dose fixa. Quatro estudos em Transtorno de Ansiedade Generalizada foram de dose fixa e um foi de dose flexível. Quatro estudos em fobia social foram de dose flexível e um foi de dose fixa/dose flexível. Dois estudos em transtorno do pânico foram de dose flexível e dois foram de dose fixa.
[2] Nos estudos controlados por placebo de transtorno depressivo maior nos EUA, os seguintes eventos também foram eventos comuns que resultaram na descontinuação do tratamento e foram considerados relacionados ao medicamento nos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina (% cloridrato de venlafaxina [n=192], % Placebo [n=202]: hipertensão (1%, <1%); diarréia (1%, 0%); parestesia (1%, 0%); tremor (1%, 0%); visão anormal, principalmente visão turva (1%, 0%) e ejaculação anormal, principalmente retardada (1%, 0%).
[3] Em dois estudos controlados por placebo e a curto prazo de Transtorno de Ansiedade Generalizada nos EUA, os seguintes eventos também foram eventos comuns que resultaram na descontinuação do tratamento e foram considerados relacionados ao medicamento nos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina (% cloridrato de venlafaxina [n=476], % Placebo [n=201]): cefaléia (4%, <1%); vasodilatação (1%, 0%); anorexia (2%, <1%); tontura (4%, 1%); pensamento anormal (1%, 0%) e visão anormal (1%, 0%).
[4] Nos estudos controlados por placebo e a longo prazo de transtorno de ansiedade generalizada, o seguinte evento também foi um evento comum que resultou na descontinuação do tratamento e foi considerado relacionado ao medicamento nos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina (% cloridrato de venlafaxina [n=535], % Placebo [n=257]): diminuição da libido (1%, 0%).
[5] Em um estudo de 6 meses controlado por placebo, para fobia social, os seguintes eventos também foram comuns, levando à descontinuação do tratamento e foram considerados relacionados ao medicamento nos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina (% cloridrato de venlafaxina] [n=257], % placebo [n=129]: depressão (5%, 0%), diminuição da libido (1%, 0%), e nervosismo (3%, 0%).
[6] A incidência baseada no número de homens (cloridrato de venlafaxina= 454, placebo= 357).

Eventos Adversos Ocorridos com Incidência de no Mínimo 2% Entre os Pacientes Tratados com cloridrato de venlafaxina: As Tabelas 2, 3, 4 e 5 enumeraram a incidência, arredondada para a porcentagem mais próxima, de eventos adversos decorrentes do tratamento ocorridos durante a terapia aguda de transtorno depressivo maior (até 12 semanas; intervalo de dose de 75 a 225 mg/dia), Transtorno de Ansiedade Generalizada (até 8 semanas; intervalo de dose de 37,5 a 225 mg/dia); fobia social (até 12 semanas; intervalo de dose de 75 a 225 mg/dia) e transtorno do pânico (até 12 semanas; intervalo de dose de 37,5 a 225 mg/dia), respectivamente, em no mínimo 2% dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina, em que a incidência em pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina foi maior que a incidência nos respectivos pacientes tratados com placebo. A Tabela mostra a porcentagem de pacientes em cada grupo que apresentou, pelo menos, um episódio de evento em algum momento durante o tratamento. Os eventos adversos relatados foram classificados utilizando a terminologia padrão com base no Dicionário COSTART.
O médico prescritor deve estar ciente de que esses números não podem ser usados para prever a incidência de efeitos colaterais na prática clínica usual, em que as características do paciente e os outros fatores diferem dos que prevaleceram nos estudos clínicos. Da mesma forma, as frequências mencionadas não podem ser comparadas aos números obtidos em outras investigações clínicas envolvendo tratamentos, usos e investigadores diferentes. Os números citados, contudo, realmente fornecem ao médico prescritor algum fundamento para estimar a contribuição relativa dos fatores medicamentosos e não-medicamentosos para a taxa de incidência de efeitos colaterais na população estudada.
Eventos Adversos Frequentemente Observados das Tabelas 2, 3, 4 e 5
Transtorno Depressivo Maior: Observar em particular os seguintes eventos adversos ocorridos em, no mínimo, 5% dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina e numa taxa no mínimo duas vezes maior que a do grupo placebo em todos os estudos controlados por placebo na indicação de transtorno depressivo maior (Tabela 2): ejaculação anormal, queixas gastrintestinais (náusea, boac seca e anorexia), queixas do SNC (tontura, sonolência e sonhos anormais) e sudorese. Nos dois estudos controlados por placebo nos EUA, os seguintes eventos adicionais ocorreram em, no mínimo, 5% dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina (n=192) e numa taxa no mínimo duas vezes maior que a do grupo placebo: anormalidades da função sexual (impotência em homens, anorgasmia em mulheres e diminuição da libido), queixas gastrintestinais (constipação e flatulência), queixas do SNC (insônia, nervosismo e tremor), problemas nos sentidos (visão anormal), efeitos cardiovasculares (hipertensão e vasodilatação) e bocejos.
Transtorno de Ansiedade Generalizada: Observar em particular os seguintes eventos adversos ocorridos em, no mínimo, 5% dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina e numa taxa no mínimo duas vezes maior que a do grupo placebo em todos os estudos controlados por placebo na indicação de Transtorno de Ansiedade Generalizada (Tabela 3): anormalidades da função sexual (ejaculação anormal e impotência), queixas gastrintestinais (náusea, boca seca, anorexia e constipação), problemas dos sentidos (visão anormal) e sudorese.
Fobia Social: Observar em particular os seguintes eventos adversos ocorridos em, no mínimo, 5% dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina e numa taxa de no mínimo duas vezes maior que a do grupo placebo nos 2 estudos controlados por placebo na indicação de fobia social (Tabela 4): astenia, queixas gastrintestinais (anorexia, boca seca, náusea), queixas do SNC (ansiedade, insônia, diminuição da libido, nervosismo, sonolência, tontura), anormalidades da função sexual (ejaculação anormal, impotência), bocejos e sudorese.
Em um estudo de 6 meses, os seguintes eventos adversos ocorreram duas vezes mais no grupo tratado com 150-225 mg/dia de cloridrato de venlafaxina quando comparado com os grupos tratados com 75 mg/dia de cloridrato de venlafaxina e placebo: vasodilatação, diminuição da libido, tremor, bocejos, visão anormal e impotência.
Transtorno do Pânico: Observar em particular os seguintes eventos adversos ocorridos em no mínimo 5% dos pacientes tratados com cloridrato de venlafaxina e numa taxa de pelo menos duas vezes maior que a do grupo placebo nos 4 estudos controlados por placebo na indicação de transtorno do pânico (Tabela 5): queixas gastrintestinais (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 em Pacientes com Transtorno Depressivo Maior [1,2]

% de Eventos Relatados		
Sistema Corpóreo Termo Preferido	**cloridrato de venlafaxina** (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%
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%

% de Eventos Relatados		
Sistema Corpóreo Termo Preferido	**cloridrato de venlafaxina** (n=357)	**Placebo** (n=285)
Sistema Nervoso		
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, 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, diarréia, dismenorréia, dispepsia, síndrome da gripe, cefaléia, 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] 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 em Pacientes com Transtorno de Ansiedade Generalizada [1,2]

% de Eventos Relatados		
Sistema Corpóreo Termo Preferido	**cloridrato de venlafaxina** (n=1.381)	**Placebo** (n=555)
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 libido	4%	2%

% de Eventos Relatados		
Sistema Corpóreo Termo Preferido	**cloridrato de venlafaxina** (n=1.381)	**Placebo** (n=555)
Sistema Nervoso		
Tremor	4%	<1%
Sonhos anormais [(4)]	3%	2%
Hipertonia	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 foi menor ou igual à do placebo não foram incluídos. Esses eventos são: dor abdominal, dano acidental, ansiedade, dor nas costas, diarréia, dismenorréia, dispepsia, síndrome da gripe, cefaléia, infecção, mialgia, dor, palpitação, faringite, rinite, tinido 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 em Pacientes com Fobia Social [1,2]

% de Eventos Relatados		
Sistema Corpóreo Termo Preferido	**cloridrato de venlafaxina** (n=819)	**Placebo** (n=695)
Corpo como um Todo		
Cefaléia	38%	34%
Astenia	19%	9%
Dano acidental	4%	3%
Dor abdominal	6%	4%
Sistema Cardiovascular		
Hipertensão	5%	3%
Vasodilatação [3]	3%	2%
Palpitação	3%	1%
Sistema Digestivo		
Náusea	31%	9%
Anorexia [4]	17%	2%
Constipação	9%	3%
Diarreia	8%	6%
Vômitos	3%	2%
Dispepsia	7%	6%
Metabólico/ Nutricional		
Perda de Peso	2%	<1%
Sistema Nervoso		
Insônia	24%	8%

% de Eventos Relatados		
Sistema Corpóreo Termo Preferido	**cloridrato de venlafaxina** (n=819)	**Placebo** (n=695)
Sistema Nervoso		
Boca seca	17%	4%
Tontura	16%	8%
Sonolência	20%	8%
Nervosismo	10%	5%
Diminuição da libido	8%	2%
Ansiedade	5%	4%
Agitação	3%	1%
Tremor	5%	2%
Sonhos anormais [5]	3%	<1%
Parestesia	3%	<1%
Sistema Respiratório		
Bocejos	5%	<1%
Pele		
Sudorese	13%	4%
Sentidos		
Visão anormal [6]	4%	2%
Sistema Urogenital		
Ejaculação anormal [7,8]	19%	<1%
Impotência [8]	6%	<1%
Disfunção orgásmica [8,9]	5%	<1%

[1] Os eventos adversos cuja taxa de relato para cloridrato de venlafaxina foi menor ou igual à do placebo não foram incluídos. Esses eventos são: dor abdominal, dor nas costas, depressão, dismenorréia, 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] 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= 454, placebo= 357).
[9] Inclui "orgasmo anormal" e "anorgasmia".
[1)] A porcentagem baseia-se no número de mulheres (cloridrato de venlafaxina= 365, placebo= 338).

TABELA 5: Incidência de Eventos Adversos Decorrentes do Tratamento nos Estudos Clínicos Controlados por Placebo e a Curto Prazo de cloridrato de venlafaxina em Pacientes com Transtorno do Pânico [1,2]

% de Eventos Relatados		
Sistema Corpóreo Termo Preferido	**cloridrato de venlafaxina** (n=1.001)	**Placebo** (n=662)
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%

% de Eventos Relatados		
Sistema Corpóreo Termo Preferido	**cloridrato de venlafaxina** (n=1.001)	**Placebo** (n=662)
Sistema Nervoso		
Sonolência	12%	6%
Tontura	11%	10%
Tremor	5%	2%
Libido Reduzida	4%	2%
Pele		
Sudorese	10%	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 foi menor ou igual à do placebo não foram incluídos. Esses eventos são: dor abdominal, visão anormal, dano acidental, ansiedade, dor nas costas, diarréia, dismenorréia, dispepsia, síndrome da gripe, cefaléia, 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).

Alterações dos Sinais Vitais: 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 aumento final médio durante o tratamento da frequência de pulso de aproximadamente 2 batimentos por minuto em comparação a 1 batimento por minuto com o placebo. O tratamento com cloridrato de venlafaxina por até 8 semanas nos estudos pré-comercialização e controlados por placebo em Transtorno de Ansiedade Generalizada foi associado a aumento final médio durante o tratamento da frequência de pulso de aproximadamente 2 batimentos por minuto em comparação a menos de 1 batimento por minuto com o placebo. O tratamento com cloridrato de venlafaxina por até 12 semanas nos estudos pré-comercialização e controlados por placebo em fobia social foi associado a aumento final médio durante o tratamento da frequência de pulso de aproximadamente 4 batimentos por minuto em comparação a um aumento de 1 batimento por minuto com o placebo. O tratamento com cloridrato de venlafaxina por até 12 semanas nos estudos pré-comercialização e controlados por placebo em transtomo do pânico foi associado ao aumento final médio durante o tratamento da frequência de pulso de aproximadamente 1 batimento por minuto em comparação à diminuição de menos de 1 batimento por minuto com o placebo.
Alterações Laboratoriais
Colesterol sérico: 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 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 7,7 mg/dL, respectivamente. O tratamento com cloridrato de venlafaxina por até 12 semanas e por até 6 meses 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 7,9 mg/dL e 5,6 mg/dL, respectivamente, em comparação à diminuição final média de 2,9 e 4,2 mg/dL, respectivamente, 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.
Triglicérides séricos: Nos estudos de pré-comercialização em fobia social, o tratamento com cloridrato de venlafaxina por até 12 semanas foi associado com aumento final médio da concentração sérica de triglicérides de aproximadamente 8,2 mg/dL, em comparação com o aumento final médio de 0,4 mg/dL do placebo. Nos estudos de pré-comercialização em fobia social, o tratamento com cloridrato de venlafaxina por até 6 meses foi associado com um aumento final médio da concentração sérica de triglicérides de aproximadamente 11,8 mg/dL, em comparação com o aumento final de
1,8 mg/dL do placebo.
Nos estudos de pré-comercialização em transtorno do pânico, o tratamento com cloridrato de venlafaxina por até 12 semanas foi associado com aumento final médio da concentração sérica de triglicérides de aproximadamente 5,9 mg/dL, em comparação com o aumento final médio de 0,9 mg/dL do placebo. Nos estudos de pré-comercialização em fobia social, o tratamento com cloridrato de venlafaxina por até 6 meses foi associado com aumento final médio da concentração sérica de triglicérides de aproximadamente 9,3 mg/dL, em comparação com o aumento final médio de 0,3 mg/dL do placebo.
Alterações de ECG: Em um estudo de dose flexível, com doses de cloridrato de venlafaxina 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 batimentos por minuto com o placebo.
Outros Eventos Adversos Observados Durante a Avaliação Pré-comercialização de cloridrato de venlafaxina
Durante a avaliação pré-comercialização, foram administradas doses múltiplas de cloridrato de venlafaxina a 2.897 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 também foram administradas a 1.381 pacientes nos estudos Fase 3 de transtorno de ansiedade generalizada, a 819 nos estudos Fase 3 de fobia social e a 1.001 nos estudos Fase 3 de transtorno do pânico.
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 7212 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, moniliase, rigidez no pescoço, dor pélvica, reação de fotossensibilidade, tentativa de suicídio e síndrome da abstinência; **Raros**: apendicite, bacteremia, carcinoma, celulite e granuloma.
Sistema cardiovascular - **Frequente**: enxaqueca e taquicardia; **Infrequente**: angina pectoris, arritmia, bradicardia, extrassístole, hipotensão, distúrbio vascular periférico (principalmente pés frios e/ou mãos frias), hipotensão postural e síncope; **Raros**: 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, arritmia sinusal e tromboflebite.
Sistema digestivo - **Frequente**: aumento do apetite; **Infrequente**: bruxismo, colite, disfagia, edema da língua, eructação, esofagite, gastrite, gastroenterite, úlcera gastrintestinal, gengivite, glossite, hemorragia retal, hemorroidas, melena, moniliase oral, estomatite e ulceração na boca; **Raros**: distensão abdominal, dor biliar, queilite, colecistite, colelitíase, espasmos esofágicos, duodenite, hematêmese, doença do refluxo gastroesofágico, hemorragia gastrintestinal, hemorragia gengival, hepatite, íleite, icterícia, obstrução intestinal, sensibilidade hepática, parotidite, periodontite, proctite, distúrbio retal, glândulas salivares aumentadas, salivação aumentada, fezes amolecidas e descoloração da língua.
Sistema endócrino - **Raros**: galactorréia, bócio, hipertireoidismo, nódulo tireoideano e tireoidite.
Sistema linfático e sangue - **Frequente**: equimose; **Infrequente**: anemia, leucocitose, leucopenia, linfadenopatia e trombocitemia; **Raros**: 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, desidratação, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipocalemia, TGO (AST) aumentada, TGP (ALT) aumentada e sede; **Raros**: intolerância ao álcool, bilirrubinemia, uréia sanguínea aumentada, creatinina aumentada, diabetes mellitus, glicosúria, gota, cicatrização anormal, hemocromatose, hipercalciúria, hipercalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipocolesterolemia, hipoglicemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoproteinemia e uremia.
Sistema musculoesquelético - **Infrequente**: artrite, artrose, esporões ósseos, bursite, câimbras nas pernas, miastenia e tenossinovite; **Raros**: dor óssea, fratura patológica, câimbra muscular, espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, miopatia, osteoporose, osteosclerose, fasciite plantar, artrite reumatóide e ruptura de tendão.
Sistema nervoso - **Frequente**: amnésia, confusão, despersonalização, hipestesia, pensamento anormal, trismo e vertigem; **Infrequente**: acatisia, apatia, ataxia, parestesia perioral, estimulação do SNC, labilidade emocional, euforia, alucinações, hostilidade, hiperestesia, hipercinesia, hipotonia, incoordenação, libido aumentada, reação maníaca, mioclonia, neuralgia, neuropatia, psicose, crises convulsivas, fala anormal, estupor e ideação suicida; **Raros**: comportamento anormal/alterado, transtorno de ajuste, acinesia, abuso de álcool, afasia, bradicinesia, síndrome bucolingual, acidente vascular cerebral, sensação de embriaguez, perda da consciência, delírios, demência, distonia, energia aumentada, paralisia facial, marcha anormal, Síndrome de Guillain-Barre, ideação homicida, hipercloridria, hipocinesia, histeria, dificuldades para controlar impulso, cinesia, neurite, nistagmo, reação paranóica, paresia, depressão psicótica, reflexos diminuídos, reflexos aumentados, e torcicolo.
Sistema respiratório - **Frequente**: tosse aumentada, dispnéia; **Infrequente**: asma, congestão torácica, epistaxe, hiperventilação, laringismo, laringite, pneumonia e alteração da voz; **Raros**: atelectasia, hemoptise, hipoventilação, hipóxia, edema da 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; **Raros**: unhas fracas, eritema nodoso, dermatite esfoliativa, dermatite liquenóide, descoloração do cabelo, descoloração da pele, furunculose, hirsutismo, leucoderma, miliária, erupção cutânea petequial, erupção cutânea pustular, erupção cutânea vesiculobolhosa, seborréia, atrofia cutânea, hipertrofia cutânea, estrias cutâneas e sudorese diminuída.
Sentidos - **Frequente**: anormalidade de acomodação, midríase e alteração do paladar;
Infrequente: conjuntivite, diplopia, olhos ressecados, dor nos olhos, otite média, parosmia, fotofobia e perda do paladar; **Raros**: blefarite, catarata, cromatopsia, edema conjuntival, lesão corneana, surdez, exoftalmia, hemorragia ocular, glaucoma, hemorragia retineana, hemorragia subconjuntival, hiperacusia, ceratite, labirintite, miose, papiledema, reflexo pupilar reduzido, otite externa, esclerite, uveíte e defeito do campo visual.
Sistema urogenital - **Frequente**: albuminúria e micção prejudicada; **Infrequente**: amenorréia*, cistite, disúria, hematúria, cálculo renal, dor nos rins, leucorréia*, menorragia*, metrorragia*, noctúria, dor nas mamas, poliúria, piúria, distúrbio prostático (prostatite, próstata aumentada e irritabilidade da próstata)*, incontinência urinária, retenção urinária, urgência urinária, hemorragia vaginal*, vaginite*; **Raros**: aborto*, anúria, secreção das mamas, inchaço das mamas, balanite*, aumento das mamas e endometriose*, lactação feminina*, mama fibrocística, cristaluria cálcica, cervicite*, orquite*, cisto de ovário*, dor na bexiga, ereção prolongada*, ginecomastia (homens)*, hipomenorréia*, função renal anormal, mastite, menopausa*, pielonefrite, oligúria, salpingite*, urolitíase, hemorragia uterina*, espasmo uterino* e secura vaginal*.
*Com base no número de homens ou de mulheres, conforme o caso.
Relatórios 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, catatonia, anomalias congênitas, coordenação e equilíbrio prejudicados, creatinina fosfoquinase aumentada, tromboflebite venosa profunda, delírio; anormalidades no ECG como prolongamento do intervalo QT; arritmias cardíacas incluindo fibrilação atrial, taquicardia supraventricular, extra-sístole ventricular e relatos raros de fibrilação ventricular e taquicardia ventricular, incluindo torsades de pontes; necrólise epidérmica tóxica/Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, sintomas extrapiramidais (incluindo discinesia e discinesia tardia), glaucoma de ângulo fechado, 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 fígado gordurosos), doença pulmonar intersticial, movimentos involuntários, HDL aumentado, eventos semelhantes à síndrome neuroléptica 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, insuficiência renal, rabdomiólise, síndrome da serotonina, sensações elétricas semelhantes a choque ou tinido (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 clozapina temporariamente associados a eventos adversos, incluindo convulsões, após a adição da venlafaxina.
Houve relatos de aumento do tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ou INR (International Normalized Ratio) quando a venlafaxina foi administrada a pacientes que estavam recebendo tratamento com varfarina.

POSOLOGIA
• **Depressão Maior:** A dose inicial recomendada para venlafaxina em cápsulas de liberação controlada é de 75 mg, administrada uma vez por dia (1x/dia). Os pacientes que não respondem à dose inicial de 75 mg/dia podem beneficiar-se com o aumento da dose até, no máximo, 225 mg/dia. Para alguns pacientes pode ser desejável uma dose inicial de 37,5 mg/dia por 4 a 7 dias para permitir a adequação de novos pacientes à medicação antes do aumento para 75 mg/dia.
Embora a dose máxima recomendada para pacientes com depressão moderada seja de até 225 mg/dia para venlafaxina de liberação imediata (comprimidos), os pacientes de um estudo que sofriam de depressão mais grave responderam a uma dose média de 350 mg/dia (intervalo de 150 a 375 mg/dia). Todavia, a experiência clínica com cloridrato de venlafaxina com doses maiores de 225 mg/dia é muito limitada.
• **Transtorno de Ansiedade Generalizada:** A dose inicial recomendada para venlafaxina em cápsula de liberação controlada é de 75 mg, administrada uma vez por dia (1x/dia). Os pacientes que não respondem à dose inicial de 75 mg/dia podem beneficiar-se com o aumento da dose até, no máximo, 225 mg/dia. Para alguns pacientes pode ser desejável uma dose inicial de 37,5 mg/dia por 4 a 7 dias para permitir a adequação de novos pacientes à medicação antes do aumento para 75 mg/dia.
• **Fobia Social:** A dose inicial recomendada para venlafaxina em cápsulas de liberação controlada é de 75 mg, administrada uma vez por dia (1x/dia). Não há evidências de que doses maiores proporcionem algum benefício adicional.
• **Transtorno do Pânico:** Recomenda-se que a dose de 37,5 mg/dia de cloridrato de venlafaxina seja usada por 7 dias. Depois, a dose deve ser aumentada para 75 mg/dia. Os pacientes que não respondem à dose inicial de 75 mg/dia podem beneficiar-se com o aumento da dose até, no máximo, 225 mg/dia.
• **Ajustando doses de venlafaxina:** As doses devem ser aumentadas em até 75 mg/dia, de acordo com a necessidade. O ajuste de dose deve ser realizado em intervalos aproximados de 2 semanas ou mais, mas não inferiores a 4 dias, uma vez que os níveis plasmáticos da venlafaxina no estado de equilíbrio e do seu principal metabólito são alcançados na maioria dos pacientes em 4 dias.
• **Descontinuando a venlafaxina:** Recomenda-se a redução gradativa da dose ao descontinuar o tratamento com a venlafaxina. Em estudos clínicos com venlafaxina cápsulas de liberação controlada, o medicamento foi descontinuado gradativamente reduzindo-se a dose diária até 75 mg a cada semana. O período necessário para a descontinuação gradativa pode depender da dose, da duração do tratamento e de cada paciente individualmente.
Os seguintes sintomas foram relatados em associação com a repentina interrupção ou redução de dose ou retirada de tratamento: hipomania, ansiedade, agitação, nervosismo, confusão, insônia ou outros distúrbios do sono, fadiga, sonolência, parestesia, tontura, convulsão, vertigem, cefaléia, tinido, coordenação e equilíbrio prejudicados, tremor, sudorese, boca seca, anorexia, diarréia, náusea e vômito. Em estudos anteriores à comercialização, a maioria das reações à interrupção foi leve e foi resolvida sem tratamento.
Recomenda-se a administração de venlafaxina cápsulas de liberação controlada junto com alimentos, aproximadamente no mesmo horário todos os dias. As cápsulas devem ser tomadas inteiras com algum líquido e não devem ser divididas, trituradas, mastigadas ou colocadas em água.
• **Uso em Pacientes com Insuficiência Renal:** A dose diária total da venlafaxina deve ser reduzida em 25% a 50% nos pacientes com insuficiência renal com taxa de filtração glomerular (TFG) de 10 a 70 mL/min.
A dose diária total da venlafaxina deve ser reduzida em até 50% nos pacientes em hemodiálise.
Devido à variabilidade individual no *clearance*, doses individuais podem ser aconselhadas.
• **Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática:** A dose diária total da venlafaxina deve ser reduzida em até 50% em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Em alguns pacientes, reduções maiores que 50% podem ser adequadas.
Devido à variabilidade individual no *clearance*, doses individuais podem ser aconselhadas.
• **Uso em Crianças:** Não há experiência suficiente com o uso de venlafaxina em pacientes com menos de 18 anos de idade (ver **Uso Pediátrico** e **Reações Adversas**).
•