

## **ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S)  
DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) TITULAR(ES) DA(S)  
AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Áustria	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Vienna Áustria	Efectin 50 mg - Tabletten	50 mg	Comprimidos	Vial oral
Chipre	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens, Grécia	Efexor	37,5 mg	Comprimidos	Vial oral
Chipre	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens, Grécia	Efexor	50 mg	Comprimidos	Vial oral
Chipre	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens, Grécia	Efexor	75 mg	Comprimidos	Vial oral
Dinamarca	John Wyeth & Brother Ltd. New Lane Havant, Hants PO9 2NG Reino Unido	Efexor	37.5 mg	Comprimidos	Vial oral
Finlândia	John Wyeth & Brothers Ltd, New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG Reino Unido	Efexor	37,5 mg	Comprimidos	Vial oral
Finlândia	John Wyeth & Brothers Ltd, New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG Reino Unido	Efexor	75 mg	Comprimidos	Vial oral

França	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, França	Effexor	25 mg	Comprimidos	Vial oral
França	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, França	Effexor	50 mg	Comprimidos	Vial oral
França	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, França	Trevilor	50 mg	Comprimidos	Vial oral
Alemanha	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Alemanha	Trevilor Tabletten 25mg	25 mg	Comprimidos	Vial oral
Alemanha	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Alemanha	Trevilor Tabletten 37.5mg	37,5 mg	Comprimidos	Vial oral
Alemanha	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Alemanha	Trevilor Tabletten 50mg	50 mg	Comprimidos	Vial oral
Alemanha	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Alemanha	Trevilor Tabletten 75mg	75 mg	Comprimidos	Vial oral
Grécia	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens, Grécia	EFEXOR	25 mg	Comprimidos	Vial oral

Grécia	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens, Grécia	EFEXOR	37,5 mg	Comprimidos	Vial oral
Grécia	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens, Grécia	EFEXOR	50 mg	Comprimidos	Vial oral
Grécia	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens, Grécia	EFEXOR	75 mg	Comprimidos	Vial oral
Islândia	John Wyeth & Brothers Ltd New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG Reino Unido	Efexor	37,5 mg	Comprimidos	Vial oral
Irlanda	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Reino Unido	Efexor	37,5 mg	Comprimidos	Vial oral
Irlanda	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Reino Unido	Efexor	75 mg	Comprimidos	Vial oral
Itália	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Efexor	25 mg	Comprimidos	Vial oral
Itália	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Efexor	37,5 mg	Comprimidos	Vial oral

Itália	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Efexor	50 mg	Comprimidos	Vial oral
Itália	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Efexor	75 mg	Comprimidos	Vial oral
Itália	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Faxine	37,5 mg	Comprimidos	Vial oral
Itália	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Faxine	50 mg	Comprimidos	Vial oral
Itália	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Faxine	75 mg	Comprimidos	Vial oral
Malta	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH, Reino Unido	Efexor	37,5 mg	Comprimidos	Vial oral
Malta	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH, Reino Unido	Efexor	75 mg	Comprimidos	Vial oral
Noruega	John Wyeth & Brothers Ltd New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG, Reino Unido	Efexor	37,5 mg	Comprimidos	Vial oral

Espanha	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes Espanha	VANDRAL 37,5 mg comprimidos	37,5 mg	Comprimidos	Vial oral
Espanha	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes Espanha	VANDRAL 50 mg comprimidos	50 mg	Comprimidos	Vial oral
Espanha	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes Espanha	VANDRAL 75 mg comprimidos	75 mg	Comprimidos	Vial oral
Espanha	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Espanha	Dobupal 37,5 mg comprimidos	37,5 mg	Comprimidos	Vial oral
Espanha	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Espanha	Dobupal 50 mg comprimidos	50 mg	Comprimidos	Vial oral
Espanha	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Espanha	Dobupal 75 mg comprimidos	75 mg	Comprimidos	Vial oral
Reino Unido	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Reino Unido	Efexor	25 mg	Comprimidos	Vial oral
Reino Unido	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Reino Unido	Efexor	37,5 mg	Comprimidos	Vial oral

Reino Unido	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Reino Unido	Efexor	50 mg	Comprimidos	Vial oral
Reino Unido	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Reino Unido	Efexor	75 mg	Comprimidos	Vial oral

## **ANEXO II**

### **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE EFEXOR E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (CONSULTAR O ANEXO I)

O Efexor foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos Resumos das Características do Medicamento (RCM), estabelecida pelo CMD(h) de acordo com o previsto no n.º 2 do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização do medicamento (e das denominações associadas) acima mencionado, a Comissão Europeia notificou o Secretariado do CHMP/EMEA de um procedimento oficial de consulta ao abrigo do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, como forma de resolver as divergências entre os RCM autorizados a nível nacional e assim harmonizar os RCM divergentes em toda a UE.

Durante este procedimento de harmonização, foram abordadas as seguintes secções da Informação sobre o Medicamento:

#### **Secção 4.1 do RCM - Indicações terapêuticas**

Na sequência do pedido da Comissão Europeia, a secção 4.1 do Resumo das Características do Medicamento foi harmonizada de modo a incluir as seguintes indicações terapêuticas com a redacção e a descrição seguintes:

- *“tratamento de episódios de depressão major”*, sem inclusão a referências à ansiedade associada, dado que os estudos concebidos para investigar o efeito ansiolítico da venlafaxina revelaram que é difícil distinguir a ansiedade da perturbação depressiva concomitante;

- *“prevenção da recorrência de episódios de depressão major”*, a qual foi adequadamente apoiada pelos dados fornecidos. (A indicação *“prevenção da recaída de depressão”* foi excluída uma vez que, com base nas orientações actuais da UE, a indicação de recaída é abrangida quando a aprovação da indicação de episódios de depressão major é concedida). Uma minoria de membros do CHMP foi de parecer que esta indicação devia ser eliminada da secção 4.1, incluindo-se uma declaração na secção 4.2 indicando que um tratamento a mais longo prazo pode também ser apropriado para a prevenção da recorrência de episódios de depressão major.

#### **Secção 4.2 do RCM – Posologia e modo de administração**

Solicitou-se ao titular da AIM que harmonizasse os seguintes textos de posologia no RCM:

- limitações da duração do tratamento à dose diária máxima de 375 mg durante 4 semanas;
- diferenças na dose diária máxima recomendada.

Episódios de depressão major: o CHMP considerou que a dose máxima de 375 mg/dia de Efexor é segura e eficaz numa perspectiva de longo prazo e recomendou que esta seja aprovada sem limitações de duração no RCM harmonizado.

Utilização em doentes idosos: com base nos dados publicados que levantam a possibilidade de insuficiência renal e o potencial de alterações na sensibilidade e afinidade aos neurotransmissores com o aumento da idade, foi acordada uma nova redacção no RCM relativamente à utilização em doentes idosos. Foi acordado que *“Não se consideram necessários ajustes específicos da dose com base apenas na idade do doente”*. No entanto, uma recomendação de precaução no tratamento de doentes idosos, da utilização da menor dose eficaz e da cuidadosa monitorização de doentes idosos quando é necessário um aumento da dose foi também incluída no RCM harmonizado.

Utilização em crianças e adolescentes com idades inferiores a 18 anos: foi acordado que *“A venlafaxina não é recomendada em crianças e adolescentes”*. Além disso, incluiu-se uma afirmação

no RCM harmonizado que destaca que estudos controlados em crianças não demonstraram a eficácia da venlafaxina na indicação “perturbação de depressão maior”.

Utilização em doentes com insuficiência hepática: foi acordada a recomendação no RCM da individualização da dose, de modo a ultrapassar a variabilidade da *clearance* entre os doentes com insuficiência hepática.

Utilização em doentes com insuficiência renal: Foi acordado que a individualização da dose pode ser desejável, tendo este conceito sido introduzido no texto para a harmonização.

Sintomas de abstinência observados na descontinuação de venlafaxina: com base num texto proposto para o RCM dos Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (SSRI) / Inibidores Selectivos da Recaptação de Noradrenalina (SNRI) (Secções 4.2, 4.4 e 4.8) revisto pelo Grupo de Trabalho de Farmacovigilância, foi acordada a incorporação deste texto no RCM harmonizado.

### **Secção 4.3 do RCM – Contra-indicações**

Foi solicitado ao titular da AIM que harmonizasse a Secção 4.3 do Resumo das Características do Medicamento, relativamente à qual era necessário avaliar as seguintes divergências entre os RCM:

- Inibidores da monoamina oxidase (MAOI);

- segurança cardiovascular;

- hipertensão não controlada.

O titular da AIM foi de parecer que todos os MAOI deveriam ser contra-indicados com a venlafaxina. No entanto, o CHMP considerou que apenas os MAOI não selectivos irreversíveis deveriam ser contra-indicados e que uma advertência forte na Secção 4.4 e na Secção 4.5 do RCM seria suficiente no caso dos MAOI reversíveis. O RCM foi alterado de forma a reflectir a posição do CHMP.

Foi fornecido um relatório de um novo estudo que concluía que a utilização de venlafaxina não estava associada a um excesso de risco de morte cardíaca em comparação com os SSRI fluoxetina e citalopram ou dusolepina em doentes com depressão ou ansiedade. No que respeita à segurança cardiovascular, foi acordado não ser necessária uma contra-indicação, sendo suficiente a revisão do texto da Secção 4.4.

O titular da AIM foi de parecer que uma contra-indicação em doentes com hipertensão não controlada não era necessária. Perante as fortes advertências incluídas na Secção 4.4 sobre a monitorização da tensão arterial de todos os doentes antes de iniciado o tratamento, o CHMP foi de parecer que não era necessária uma contra-indicação dirigida aos doentes com hipertensão não controlada.

### **Secção 4.4 do RCM – Advertências e precauções especiais de utilização**

Solicitou-se ao titular da AIM que harmonizasse a Secção 4.4, para o que as seguintes diferenças entre os RCM tiveram de ser avaliadas:

- a menção a comunicações de agressão em relação ao início e à descontinuação do tratamento;

- o tratamento de crianças e adolescentes com idades inferiores a 18 anos, cuja inclusão na Secção 4.4 do RCM foi recomendada pelo CHMP em 2005 (Decisão da Comissão de 19-VIII-2005);

No que respeita às comunicações de agressão, foi acordada a introdução de um texto que indicasse que pode ocorrer agressão em doentes que recebem venlafaxina, no início, nas alterações da dose e na descontinuação do tratamento.

Uma advertência sobre a utilização de Efexor para o tratamento de crianças e adolescentes com idades inferiores a 18 anos foi também acordada e introduzida na Secção 4.4.

### **Secção 4.5 do RCM - Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Solicitou-se ao titular da AIM que harmonizasse a Secção 4.5 do Resumo das Características do medicamento, para o que as seguintes diferenças entre os RCM tiveram de ser avaliadas:

- inibidores da monoamina oxidase.

O titular da AIM pretendia que todos os MAOI fossem contra-indicados, enquanto que o CHMP considerava que apenas os MAOI não selectivos e irreversíveis deveriam ser contra-indicados e que

uma advertência forte na Secção 4.5 do RCM seria suficiente no caso dos MAOI reversíveis. O RCM foi alterado em conformidade com a posição do CHMP. No texto harmonizado da Secção 4.4, indica-se que os MAOI não selectivos não devem ser administrados concomitantemente, e que os MAOI reversíveis selectivos, tais como a moclobemida, não são recomendados em combinação com a venlafaxina devido ao risco de síndrome da serotonina.

#### Secção 4.8 do RCM – Efeitos indesejáveis

Solicitou-se ao titular da AIM que identificasse as diferenças entre os eventos adversos mencionados nos RCM nacionais aprovados e na *Core Data Sheet* (CDS) do titular da AIM e que organizasse a Secção 4.8 de acordo com as classes de sistemas de órgãos da MedDRA. O titular da AIM concluiu a avaliação dos distúrbios do sistema urinário e a ocorrência de hemorragias gastrintestinais e concordou com a sua inclusão na tabela de reacções adversas. A agitação psicomotora foi também adicionada à tabela de reacções adversas ao fármaco. Na sequência da revisão, calafrios, confusão, depersonalização, dores de cabeça, distúrbios menstruais, palpitações e polaquiúria foram incluídas na tabela. O titular da AIM não concordou com a redacção do RCM acordada pelo PhVWP/CMD(h) para todos os anti-depressivos na Secção 4.8, dado que a ideiação suicida não é considerada uma reacção adversa em doentes adultos, apesar de ter concordado em cumprir a rotulagem obrigatória para a classe.

## **FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO**

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo.

- os Resumos das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Efexor e denominações associadas (*vide* Anexo I).

**ANEXO III**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,  
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Efexor e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos  
Efexor e nomes associados (ver Anexo I) 37.5 mg comprimidos  
Efexor e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos  
Efexor e nomes associados (ver Anexo I) 75 mg comprimidos

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

[A ser completado nacionalmente]

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de episódios depressivos major.

Prevenção da recorrência de episódios depressivos major.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Episódios depressivos major

A dose inicial recomendada de venlafaxina de libertação imediata é de 75 mg/dia dividida por duas ou três doses tomadas com alimentos. Os doentes que não respondam a uma dose inicial de 75 mg/dia poderão beneficiar de aumentos da dose até uma dose máxima de 375 mg/dia. Os aumentos da dose podem ser efectuados com intervalos de 2 semanas ou mais. Se justificado clinicamente pela gravidade dos sintomas, os aumentos das doses podem ser efectuados com intervalos mais frequentes, mas nunca inferiores a 4 dias.

Dado o risco de acontecimentos adversos relacionados com a dose, os aumentos da dose devem ser feitos apenas após avaliação clínica (ver secção 4.4). Deve ser mantida a dose efectiva mais baixa.

Os doentes devem receber tratamento durante um período de tempo suficiente, geralmente durante vários meses ou mais. O tratamento deve ser reavaliado periodicamente, caso a caso. Pode ser apropriado o tratamento prolongado para a prevenção da recorrência de episódios depressivos major (EDM). Na maioria dos casos, a dose recomendada na prevenção de EDM é idêntica à utilizada para tratar o episódio actual.

Deve continuar-se a utilização de medicamentos antidepressivos pelo menos seis meses após a remissão.

### Utilização em doentes idosos

Com base apenas na idade não se consideram necessárias alterações específicas da posologia habitual de venlafaxina. Contudo, recomenda-se precaução no tratamento dos idosos (por exemplo, devido à possibilidade de compromisso renal e de alterações potenciais da sensibilidade e afinidade da neurotransmissão que ocorrem com o envelhecimento). Deve utilizar-se sempre a dose efectiva mais baixa, e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quando for necessário efectuar um aumento da dose.

### Utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos

Não se recomenda a utilização de venlafaxina em crianças e adolescentes.

Os estudos clínicos controlados realizados em crianças e adolescentes com perturbações depressivas major não demonstraram eficácia e os resultados não suportam a utilização de venlafaxina nestes doentes (ver secções 4.4 e 4.8).

Não foram estabelecidas a eficácia e a segurança de venlafaxina noutras indicações em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

### Utilização em doentes com compromisso hepático

Nos doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado deve em geral considerar-se uma redução da dose de venlafaxina de 50%. Contudo, dada a variabilidade inter-individual observada na depuração, é desejável a individualização da dose.

Os dados de doentes com compromisso hepático grave são limitados. Recomenda-se precaução e deve considerar-se uma redução da dose de 50% ou mais. Deve avaliar-se o benefício potencial em relação com o risco do tratamento de doentes com compromisso hepático grave.

### Utilização em doentes com compromisso renal

Recomenda-se precaução na utilização em doentes com uma taxa de filtração glomerular (TFG) entre 30 e 70 ml/min, apesar de não ser necessário proceder a uma alteração da posologia. Nos doentes que requerem hemodiálise e em doentes com compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min), a dose deve ser reduzida de 50%. Dada a variabilidade inter-individual na depuração nestes doentes, é desejável a individualização da dose.

### Reacções de privação observadas na descontinuação do tratamento com venlafaxina

A descontinuação abrupta do tratamento deve ser evitada. Quando o tratamento com venlafaxina for descontinuado a dose deve ser gradualmente diminuída durante um período de pelo menos uma a duas semanas, de forma a reduzir o risco de reacções de privação (ver secções 4.4 e 4.8). Se no decurso de uma diminuição da dose, ou da descontinuação do tratamento, ocorrerem sintomas intoleráveis deverá ser avaliada a necessidade de retomar a dose anteriormente prescrita. Subsequentemente, o médico poderá continuar com a redução da dose, mas de forma mais gradual.

Para via oral.

Recomenda-se que a venlafaxina, comprimidos de libertação imediata, seja tomada com alimentos, aproximadamente à mesma hora todos os dias.

Os doentes que estejam a tomar venlafaxina, comprimidos de libertação imediata, podem alterar a terapêutica para venlafaxina, cápsulas de libertação prolongada, com uma dose diária equivalente mais próxima. Por exemplo, pode substituir-se venlafaxina comprimidos de libertação imediata a 37.5 mg

duas vezes por dia por cápsulas de libertação prolongada a 75 mg uma vez por dia. Pode ser necessário efectuar ajustes individuais da dose.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

Está contra-indicada a utilização concomitante com inibidores da monoamina-oxidase (IMAO) irreversíveis, devido ao risco de síndrome serotoninérgica com sintomas tais como agitação, tremores e hipertermia. O tratamento com venlafaxina só pode iniciar-se decorridos pelo menos 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO irreversível.

Após a interrupção do tratamento com a venlafaxina devem aguardar-se no mínimo 7 dias antes de se iniciar um IMAO irreversível (ver secções 4.4 e 4.5).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Suicídio/ideação suicida ou agravamento da situação clínica

A depressão está associada ao aumento do risco de ideação suicida, auto-agressividade e suicídio (pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio). O risco prevalece até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Como durante as primeiras semanas ou mais de tratamento pode não se verificar qualquer melhoria, os doentes deverão ter uma vigilância mais rigorosa até que essa melhoria ocorra. De acordo com a prática clínica, em geral o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais da recuperação.

Outros distúrbios psiquiátricos para os quais a venlafaxina é prescrita podem estar associados ao aumento do risco de ideação/comportamentos relacionados com o suicídio. Adicionalmente, estas situações podem ser co-mórbidas com os distúrbios depressivos major. Consequentemente, no tratamento de doentes com outros distúrbios psiquiátricos deverão ser tomadas as mesmas precauções que aquando da terapêutica de doentes com distúrbios depressivos major.

Os doentes com história de pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio ou que apresentem um grau significativo destes sintomas antes do início do tratamento, apresentam também um maior risco de ideação suicida ou de tentativa de suicídio, devendo por este motivo ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. Uma meta-análise de estudos clínicos controlados com placebo em adultos com distúrbios psiquiátricos demonstrou um aumento do risco de comportamentos relacionados com o suicídio em doentes com menos de 25 anos a tomar antidepressivos comparativamente aos doentes a tomar placebo.

A terapêutica medicamentosa deverá ser acompanhada de uma monitorização rigorosa em particular nos doentes de maior risco especialmente na fase inicial do tratamento ou na sequência de alterações posológicas. Os doentes, e os prestadores de cuidados de saúde, devem ser alertados para a necessidade de monitorização relativamente a qualquer agravamento da sua situação clínica, pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio e para procurar assistência médica imediatamente caso estes ocorram.

#### Utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos

[Efexor] não deve ser utilizado no tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Foram observados com maior frequência comportamentos relacionados com o suicídio (tentativa de suicídio e ideação suicida) e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e cólera) em ensaios clínicos com crianças e adolescentes que se encontravam a tomar antidepressivos, em comparação com os que se encontravam a tomar placebo. Se, não obstante, com base na necessidade clínica, a decisão de tratamento for tomada, o doente deve ser rigorosamente monitorizado em relação ao aparecimento de sintomas suicidas. Não estão disponíveis dados de segurança a longo

prazo em crianças e adolescentes no que se refere ao crescimento, à maturação e ao desenvolvimento cognitivo e comportamental.

### Síndrome serotoninérgica

Tal como com outros fármacos serotoninérgicos, durante o tratamento com a venlafaxina pode ocorrer uma síndrome serotoninérgica, uma situação potencialmente fatal, especialmente com a administração concomitante de outros fármacos, tais como inibidores da MAO, que podem afectar os sistemas neurotransmissores serotoninérgicos (ver secções 4.3 e 4.5).

Entre os sintomas da síndrome serotoninérgica incluem-se alterações do estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, coma), instabilidade do sistema autónomo (por exemplo, taquicardia, pressão arterial lábil, hipertermia), aberrações neuromusculares (por exemplo, hiperreflexia, descordenação) e/ou sintomas gastrointestinais (por exemplo, náuseas, vómitos, diarreia).

### Glaucoma de ângulo estreito

Pode ocorrer midríase relacionada com a toma de venlafaxina. Os doentes que apresentam aumento da pressão intra-ocular ou doentes com risco de glaucoma de ângulo estreito agudo (glaucoma de ângulo fechado) devem ser cuidadosamente monitorizados.

### Pressão arterial

Foram notificados frequentemente casos de aumentos da pressão arterial relacionados com a dose com a venlafaxina. No período pós-comercialização foram notificados alguns casos de pressão arterial elevada grave que requereram tratamento imediato. Recomenda-se que todos os doentes sejam cuidadosamente monitorizados relativamente a pressão arterial elevada e que a hipertensão pré-existente seja controlada antes do início do tratamento. Deve tomar-se precaução nos doentes cujo estado de saúde possa ser comprometido pelos aumentos da pressão arterial, por exemplo doentes com insuficiência cardíaca.

### Frequência cardíaca

Podem ocorrer aumentos da frequência cardíaca, principalmente com doses mais elevadas. Recomenda-se precaução nos doentes cujo estado de saúde possa ser comprometido pelo aumento da frequência cardíaca.

### Doença cardíaca e risco de arritmia

A venlafaxina não foi estudada em doentes com história recente de enfarte do miocárdio ou cardiopatia instável. Assim, deve ser usada com precaução nestes doentes.

No período pós-comercialização foram notificados casos fatais de arritmias cardíacas com a utilização de venlafaxina, especialmente quando em sobredosagem. Deve considerar-se a relação dos benefícios e dos riscos antes de prescrever venlafaxina a doentes com risco elevado de arritmias cardíacas graves.

### Convulsões

Durante o tratamento com a venlafaxina podem ocorrer convulsões. Tal como acontece com todos os antidepressivos, a venlafaxina deve ser utilizada com precaução em doentes com antecedentes de convulsões e estes doentes devem ser monitorizados cuidadosamente. O tratamento deve ser descontinuado em qualquer doente que desenvolva convulsões.

### Hiponatremia

Podem ocorrer casos de hiponatremia e/ou de Síndrome de Secreção Inadequada da Hormona Antidiurética (SIADH) com a venlafaxina. Esta foi reportada com mais frequência em doentes com

depleção de volume ou desidratados. Os doentes idosos, os doentes que tomam diuréticos e os doentes com depleção de volume por outras razões, podem estar em maior risco.

### Hemorragia anómala

Os medicamentos que inibem a recaptção da serotonina podem originar uma redução na agregação plaquetária. O risco de hemorragia da pele e mucosas, incluindo hemorragia gastrointestinal, pode aumentar em doentes a tomar venlafaxina. Tal como acontece com outros inibidores da recaptção da serotonina, a venlafaxina deve ser usada com precaução em doentes com predisposição para hemorragias, incluindo os doentes que tomam anticoagulantes e inibidores das plaquetas.

### Colesterol sérico

Em ensaios clínicos controlados com placebo foram registados aumentos clinicamente relevantes no colesterol sérico em 5,3% dos doentes tratados com a venlafaxina e em 0,0% dos doentes tratados com placebo durante pelo menos 3 meses. Durante o tratamento prolongado a necessidade de efectuar a medição dos níveis séricos de colesterol deve ser considerada.

### Co-administração com produtos para perder peso

A segurança e eficácia da terapêutica com a venlafaxina em associação com produtos para perder peso, nomeadamente a fentermina, não foram estabelecidas. Não se recomenda a administração concomitante de venlafaxina e produtos para perder peso. A venlafaxina não está indicada para perder peso, quer isoladamente, quer em associação com outros produtos.

### Mania/hipomania

Numa pequena percentagem de doentes com perturbações do humor tratados com antidepressivos, incluindo a venlafaxina, pode ocorrer mania/hipomania. Tal como acontece com outros antidepressivos, a venlafaxina deve ser usada com precaução nos doentes com história pessoal ou familiar de perturbação bipolar.

### Agressão

Num pequeno número de doentes tratados com antidepressivos, incluindo o tratamento com a venlafaxina, pode ocorrer agressividade. Esta foi notificada durante o início, as alterações de dose, ou a descontinuação do tratamento.

Tal como acontece com outros antidepressivos, a venlafaxina deve ser utilizada com precaução em doentes com uma história de agressividade.

### Descontinuação do tratamento

Os sintomas de privação observados durante a descontinuação do tratamento são frequentes, em particular se a descontinuação é feita de forma abrupta (ver secção 4.8). Nos ensaios clínicos os acontecimentos adversos observados durante a descontinuação do tratamento (com redução gradual e após a redução) ocorreram em aproximadamente 35% dos doentes tratados com venlafaxina e em 17% dos doentes a tomar placebo.

O risco de ocorrência de sintomas de privação poderá depender de vários factores, incluindo a duração do tratamento, a dose administrada e a taxa de redução da dose. Tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia), distúrbios do sono (incluindo insónia e sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas e/ou vômitos, tremor e cefaleia são as reacções adversas mais frequentemente notificadas. Geralmente estes sintomas são de intensidade ligeira a moderada, contudo em alguns doentes podem ser intensos. Estes sintomas ocorrem geralmente durante os primeiros dias de descontinuação do tratamento, no entanto também têm sido muito raramente notificados em doentes que inadvertidamente falharam uma toma do medicamento. Em geral estes sintomas são auto-limitados e

normalmente desaparecem dentro de 2 semanas, apesar de em alguns indivíduos se poderem prolongar (2-3 meses ou mais). Consequentemente, é aconselhável a redução gradual de venlafaxina quando o tratamento é descontinuado, durante um período de várias semanas ou meses, de acordo com as necessidades do doente (ver secção 4.2).

#### Acatísia/Agitação psicomotora

A administração de venlafaxina tem sido associada ao desenvolvimento de acatísia, caracterizada por agitação subjectivamente desconfortável e perturbadora, e necessidade de movimento, frequentemente acompanhada por incapacidade do doente se sentar ou permanecer em repouso. Esta situação é mais frequente nas primeiras semanas de tratamento. Nos doentes que desenvolvam estes sintomas o aumento da dose pode ser prejudicial.

#### Xerostomia

Foi notificada xerostomia em 10% dos doentes tratados com venlafaxina. Esta pode aumentar o risco de cáries e os doentes devem ser aconselhados sobre a importância de manter a higiene dentária.

#### Intolerância à lactose

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactose de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

#### Inibidores da monoamina-oxidase (IMAO)

##### *IMAOs irreversíveis não selectivos*

A venlafaxina não deve ser utilizada com IMAOs irreversíveis não selectivos. O tratamento com venlafaxina não deve iniciar-se antes de decorridos pelo menos 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO irreversível não selectivo. Deve descontinuar-se o tratamento com a venlafaxina no mínimo 7 dias antes de se iniciar o tratamento com um IMAO irreversível não selectivo (ver secções 4.3 e 4.4).

##### *IMAOs reversíveis selectivos (moclobemida)*

Não se recomenda a associação de venlafaxina com um IMAOs reversível e selectivo, tal como a moclobemida, devido ao risco de síndrome serotoninérgica. Após o tratamento com um inibidor da MAO reversível, pode iniciar-se o tratamento com venlafaxina num período de tempo mais curto do que 14 dias. Deve descontinuar-se o tratamento com a venlafaxina no mínimo 7 dias antes de se iniciar o tratamento com um IMAO reversível (ver secção 4.4).

##### *IMAOs reversíveis, não selectivos (linezolida)*

O antibiótico linezolida é um IMAOs reversível, não selectivo, fraco, e não deve ser dado a doentes a receber tratamento com venlafaxina (ver secção 4.4).

Foram notificadas reacções adversas graves em doentes que interromperam recentemente um IMAO e iniciaram a venlafaxina ou que interromperam recentemente o tratamento com a venlafaxina antes de iniciarem um IMAO. Estas reacções incluíram tremores, mioclonia, diaforese, náuseas, vómitos, rubor, tonturas e hipertermia com aspectos semelhantes aos de uma síndrome maligna induzida por neurolépticos, convulsões e morte.

#### Síndrome serotoninérgica

Tal como com outros agentes serotoninérgicos, durante o tratamento com a venlafaxina pode ocorrer uma síndrome serotoninérgica, especialmente com a administração concomitante de outros fármacos que possam afectar o sistema neurotransmissor serotoninérgico (incluindo triptanos, ISRSs, IRSNs, lítio, sibutramina, tramadol ou hipericão [*Hypericum perforatum*]), com fármacos que possam

diminuir o metabolismo da serotonina (incluindo IMAOs), ou com precursores da serotonina (tal como suplementos de triptofano).

Se a administração concomitante de venlafaxina com um ISRS, um IRSN ou com receptores agonistas da serotonina (triptano) estiver indicada, aconselha-se a observação cuidadosa do doente, especialmente durante o início do tratamento e durante os aumentos da dose. A administração concomitante de venlafaxina com precursores da serotonina (tal como suplementos de triptofano) não é recomendada (ver secção 4.4).

### Fármacos que actuam no SNC

O risco de administração concomitante da venlafaxina com outros fármacos que actuam no SNC não foi avaliado sistematicamente. Desta forma, deve tomar-se precaução quando a venlafaxina é administrada em associação com outras substâncias que actuam no SNC.

### Etanol

Demonstrou-se que a venlafaxina não provoca agravamento do compromisso das capacidades intelectuais e motoras causadas pelo etanol. Contudo, tal como com outras substâncias que actuam sobre o SNC, os doentes devem ser aconselhados a evitar o consumo de álcool.

### Efeitos de outros medicamentos sobre a venlafaxina

#### *Cetoconazole (inibidor da CYP3A4)*

Num estudo farmacocinético realizado com cetoconazole em indivíduos metabolizadores extensivos (ME) e fracos (MF) de CYP2D6 observaram-se AUC mais elevadas de venlafaxina (70% e 21% em indivíduos MF e ME de CYP2D6, respectivamente) e de O-desmetilvenlafaxina (33% e 23% em indivíduos MF e ME de CYP2D6, respectivamente) após a administração de cetoconazole. O uso concomitante de inibidores da CYP3A4 (por exemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazole, voriconazole, posaconazole, cetoconazole, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) e venlafaxina pode aumentar os níveis de venlafaxina e O-desmetilvenlafaxina. Deste modo, aconselha-se precaução no caso da terapêutica do doente incluir concomitantemente um inibidor da CYP3A4 e venlafaxina.

### Efeitos da venlafaxina sobre outros medicamentos

#### *Lítio*

Pode ocorrer síndrome serotoninérgica com a administração concomitante de venlafaxina e lítio (ver Síndrome serotoninérgica).

#### *Diazepam*

A venlafaxina não tem efeitos sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica do diazepam e do seu metabolito activo, desmetildiazepam. O diazepam não parece afectar a farmacocinética, quer da venlafaxina, quer da O-desmetilvenlafaxina. Desconhece-se se existe interação farmacocinética e/ou farmacodinâmica com outras benzodiazepinas.

#### *Imipramina*

A venlafaxina não afectou a farmacocinética da imipramina e da 2-OH-imipramina. Houve um aumento dependente da dose da AUC da 2-OH-desipramina de 2,5 a 4,5 vezes, quando se administrou uma dose diária de venlafaxina de 75 mg a 150 mg. A imipramina não afectou a farmacocinética da venlafaxina e O-desmetilvenlafaxina. Desconhece-se o significado clínico desta interacção. Deve tomar-se precaução com a administração concomitante de venlafaxina e imipramina.

#### *Haloperidol*

Um estudo farmacocinético com o haloperidol demonstrou uma diminuição de 42% na depuração oral total, aumento de 70% na AUC, aumento de 88% na  $C_{max}$ , mantendo-se inalterada a semi-vida, do haloperidol. Estes resultados devem ser tidos em consideração em doentes a receber tratamento

concomitante com haloperidol e venlafaxina concomitantemente. Desconhece-se o significado clínico desta interacção.

#### *Risperidona*

A venlafaxina provocou um aumento de 50% na AUC mas não alterou significativamente o perfil farmacocinético de fármaco activo total (risperidona e 9-hidroxisperidona). Desconhece-se o significado clínico desta interacção.

#### *Metoprolol*

A administração concomitante da venlafaxina e metoprolol a voluntários saudáveis, num estudo de interacção farmacocinética entre os dois fármacos, causou um aumento das concentrações plasmáticas do metoprolol de aproximadamente 30-40%, sem alterar as concentrações plasmáticas do seu metabolito activo, o  $\alpha$ -hidroximetoprolol. Desconhece-se a relevância clínica desta observação em doentes hipertensos. O metoprolol não alterou o perfil farmacocinético da venlafaxina ou do seu metabolito activo, a O-desmetilvenlafaxina. Deve ter-se precaução na administração concomitante de venlafaxina e metoprolol.

#### *Indinavir*

Um estudo farmacocinético com o indinavir demonstrou um decréscimo de 28% na AUC e de 36% na  $C_{max}$  do indinavir. O indinavir não alterou o perfil farmacocinético da venlafaxina ou da O-desmetilvenlafaxina. Desconhece-se o significado clínico desta interacção.

## **4.6 Gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de venlafaxina em mulheres grávidas.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. A venlafaxina só deve ser administrada a mulheres grávidas se os benefícios esperados superam qualquer risco possível.

Tal como com outros inibidores da recaptação da serotonina (ISRSs/IRSNs), se a venlafaxina for utilizada até, ou pouco tempo antes, do nascimento, deverá considerar-se a possibilidade de ocorrerem efeitos de privação no recém-nascido. Alguns recém-nascidos expostos à venlafaxina no final do terceiro trimestre de gravidez apresentaram complicações que requereram alimentação através de sonda, suporte ventilatório ou hospitalização prolongada. Tais complicações podem surgir imediatamente após o parto.

Podem observar-se os seguintes sintomas nos recém-nascidos se a mãe tomou um ISRS/IRSN no final da gravidez: irritabilidade, tremores, hipotonia, choro persistente, dificuldade na amamentação e em dormir. Estes sintomas podem dever-se, quer a efeitos serotoninérgicos, quer a sintomatologia relacionada com a exposição. Na maioria dos casos estas complicações observam-se imediatamente ou dentro de 24 horas após o parto.

### Aleitamento

A venlafaxina e o seu metabolito activo O-desmetilvenlafaxina são excretados no leite materno. Não pode excluir-se um risco para a criança amamentada. Assim, deve optar-se por continuar/descontinuar o aleitamento ou por continuar/descontinuar a terapêutica com [Efexor], tendo em consideração os benefícios do aleitamento materno para a criança e os benefícios da terapêutica com [Efexor] para a mulher.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Qualquer psicofármaco pode perturbar o raciocínio, o pensamento ou as capacidades motoras. Assim, qualquer doente a receber tratamento com venlafaxina deve ser prevenido relativamente à sua capacidade de condução e de trabalho com máquinas perigosas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis notificados mais frequentemente (1/10) em estudos clínicos foram náuseas, xerostomia, cefaleias e sudorese (incluindo suores noturnos)

Os efeitos indesejáveis são apresentados abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência de ocorrência.

As frequências foram definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

<b>Sistema Corporal</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Frequência desconhecida</b>
Hematológico/ Linfático			Equimoses, Hemorragia gastrointestinal		Hemorragia das membranas mucosas, Aumento do tempo de hemorragia, Trombocitopenia Discrasias sanguíneas (incluindo agranulocitose, anemia aplástica, neutropenia e pancitopenia),
Metabólico/ Nutricional		Aumento do colesterol sérico, perda de peso	Ganho de peso		Resultados dos testes da função hepática anormais, Hiponatremia, Hepatite, Síndrome da secreção inadequada de hormona antidiurética (SIADH), Aumento da prolactina

<b>Sistema Corporal</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Frequência desconhecida</b>
Nervoso	Xerostomia (10,0%), Cefaleias (30,3%)*	Sonhos anómalos, Diminuição da libido, Tonturas, Aumento do tônus muscular (hipertonia), Insónia, Nervosismo, Parestesia, Sedação, Tremores, Confusão, Despersonalização	Apatia, Alucinações, Mioclonia, Agitação Perturbações da coordenação e do equilíbrio	Acatísia/ Agitação psicomotora Convulsões, Reacção maníaca	Síndrome neuroléptica maligna (SNM), Síndrome serotoninérgica, Delírio, Reacções extrapiramidais (incluindo distonia e disquinesia), Disquinesia tardia, Ideação/ comportamento suicida**
Órgãos dos sentidos		Anomalias de acomodação, Midríase, Alterações visuais	Alteração do paladar, Acufeno		Glaucoma de ângulo fechado
Cardiovascular		Hipertensão, vasodilatação (geralmente afrontamentos/ rubor), Palpitações	Hipotensão postural, Síncope, Taquicardia		Hipotensão, Prolongamento do intervalo QT, Fibrilhação ventricular, Taquicardia ventricular (incluindo <i>torsade de pointes</i> )
Respiratório		Bocejos			Eosinofilia pulmonar
Digestivo	Náuseas (20,0%)	Diminuição do apetite (anorexia), Obstipação, Vómitos	Bruxismo, Diarreia		Pancreatite
Pele	Sudação (incluindo suores nocturnos) [12,2%]		Erupção cutânea, alopecia		Eritema multiforme, Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Prurido e Urticária
Musculo-esquelético					Rabdomiólise

<b>Sistema Corporal</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Frequência desconhecida</b>
Urogenital		Ejaculação/orgasmo anómalos (homens), Anorgasmia, Disfunção erétil (impotência), Alterações da micção (geralmente hesitação), Perturbações menstruais associadas a aumento da hemorragia ou hemorragia aumentada e irregular (por ex.: menorragia, metrorragia), Polaquiúria	Orgasmo anómalo (mulheres), Retenção urinária		
Perturbações gerais		Astenia (fadiga) calafrios	Reacções de fotossensibilidade		Anafilaxia

\* Num conjunto de ensaios clínicos, a incidência de cefaleias foi de 30,3% com a venlafaxina versus 31,3% com placebo.

\*\* Foram notificados casos de ideação/comportamento suicida durante o tratamento com venlafaxina ou imediatamente após a sua descontinuação (ver secção 4.4).

A descontinuação de venlafaxina (em particular quando é feita de forma abrupta) está frequentemente associada a sintomas de privação. Tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesias), distúrbios do sono (incluindo insónia e sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas e/ou vômitos, tremor, cefaleias, e síndrome gripal são as reacções mais frequentemente notificadas. Geralmente estes sintomas são de intensidade ligeira a moderada e são auto-limitados, contudo em alguns doentes podem ser intensos e/ou prolongados. Consequentemente, quando o tratamento com venlafaxina deixar de ser necessário é aconselhável que se proceda à sua descontinuação de forma gradual através do escalonamento de doses (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Doentes Pediátricos

De um modo geral, o perfil de reacções adversas da venlafaxina (em ensaios clínicos controlados com placebo) em crianças e adolescentes (entre os 6 e os 17 anos de idade) foi idêntico ao observado nos adultos. Tal como nos adultos, observou-se diminuição do apetite, perda de peso, aumento da pressão arterial e aumento do colesterol sérico (ver secção 4.4).

Em ensaios clínicos em pediatria foi observado a reacção adversa de ideação suicida. Houve também um aumento de notificações de hostilidade e, principalmente na perturbação depressiva major, de auto-flagelação.

Em particular observaram-se as seguintes reacções adversas nos doentes pediátricos: dor abdominal, agitação, dispepsia, equimose, epistaxis e mialgia.

#### **4.9 Sobredosagem**

Na experiência pós-comercialização, foi notificada sobredosagem com a venlafaxina, na maioria dos casos em associação com álcool e/ou outras substâncias. Os acontecimentos relatados mais frequentes em casos de sobredosagem incluem taquicardia, alterações do estado de consciência (desde sonolência a coma), midríase, convulsões e vômitos. Outros acontecimentos notificados incluíram alterações electrocardiográficas (por exemplo, prolongamento do intervalo QT, bloqueio de ramo, prolongamento QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensão, vertigens e morte.

Estudos retrospectivos publicados referem que a sobredosagem com venlafaxina pode estar associada a um aumento do risco de resultados fatais comparativamente ao observado com antidepressivos ISRSs, mas inferior ao observado com antidepressivos tricíclicos. Estudos epidemiológicos mostraram que doentes tratados com venlafaxina têm mais factores de risco de suicídio comparativamente aos doentes tratados com ISRSs. Não se encontra ainda esclarecido se o aumento observado de risco de resultados fatais pode ser atribuído à toxicidade da venlafaxina nos casos de sobredosagem ou a algumas características dos próprios doentes. Deverá ser prescrita a menor dose de venlafaxina, consistente com o controlo adequado do doente, a fim de reduzir o risco de sobredosagem.

### Tratamento recomendado

Recomenda-se que sejam tomadas as medidas gerais de suporte e sintomáticas; deverão ser monitorizados o ritmo cardíaco e os sinais vitais. No caso de existir um risco de aspiração, não se recomenda a indução do vômito. A lavagem gástrica está indicada quando puder ser efectuada pouco tempo após a ingestão ou em doentes sintomáticos. A administração de carvão activado pode igualmente limitar a absorção da substância activa. Não se prevê que a diurese forçada, diálise, hemoperfusão ou transfusão sejam benéficas. Não se conhecem antídotos específicos da venlafaxina.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros antidepressivos - Código ATC: N06A X16.

Pensa-se que o mecanismo da actividade antidepressiva da venlafaxina em seres humanos está relacionado com a potenciação da actividade neurotransmissora no sistema nervoso central. Os estudos pré-clínicos demonstraram que a venlafaxina e o seu metabolito principal, a O-desmetilvenlafaxina (ODV), são inibidores da recaptção neuronal da serotonina e da noradrenalina. A venlafaxina é também um inibidor fraco da recaptção da dopamina. A venlafaxina e o seu metabolito activo reduzem a resposta  $\beta$ -adrenérgica, quer após a administração aguda (dose única), quer crónica. A venlafaxina e a ODV são muito semelhantes relativamente à actividade global sobre a recaptção neurotransmissora e ligação aos receptores.

A venlafaxina não tem afinidade significativa para os receptores muscarínicos, colinérgicos, histaminérgicos-H<sub>1</sub> ou  $\alpha_1$ -adrenérgicos de cérebro de rato *in vitro*. A actividade farmacológica a nível destes receptores pode estar relacionada com a ocorrência de vários efeitos secundários observados com outros medicamentos antidepressivos, tais como efeitos secundários anticolinérgicos, sedativos e cardiovasculares.

A venlafaxina não possui actividade inibitória da monoamina oxidase (MAO).

Estudos *in vitro* revelaram que a venlafaxina não tem afinidade significativa para os receptores sensíveis aos opiáceos ou benzodiazepinas.

### Episódios Depressivos Major

A eficácia de venlafaxina de libertação imediata no tratamento de episódios depressivos major foi estabelecida em cinco estudos de curta duração, de distribuição aleatória, efectuados sob dupla

ocultação e controlados com placebo, realizados num período de 4 a 6 semanas, com doses até 375 mg/dia. A eficácia de venlafaxina de libertação prolongada, no tratamento de episódios depressivos major foi estabelecida em dois estudos controlados com placebo, de curta duração, realizados num período de 8 e 12 semanas, que incluíram doses entre 75 a 225 mg/dia.

Num estudo de duração prolongada, os adultos em ambulatório, que responderam ao tratamento com venlafaxina de libertação prolongada (75, 150, ou 225 mg) durante 8 semanas, sem ocultação, foram distribuídos aleatoriamente para continuar a receber a mesma dose venlafaxina de libertação prolongada ou placebo, durante um período de 26 semanas, para observação de reincidências.

Num segundo estudo de duração prolongada, a eficácia da venlafaxina na prevenção de episódios depressivos recorrentes durante um período de 12 meses foi estabelecida num estudo clínico, controlado com placebo e sob dupla ocultação, realizado em adultos em ambulatório que apresentaram episódios depressivos major recorrentes e que tinham, anteriormente, respondido ao tratamento com venlafaxina (100 a 200 mg/dia, num esquema posológico de duas vezes por dia) no último episódio de depressão.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A venlafaxina é extensivamente metabolizada, principalmente no metabolito activo O-desmetilvenlafaxina (ODV). As médias  $\pm$  desvios padrão das semi-vidas plasmáticas da venlafaxina e ODV são, respectivamente,  $5 \pm 2$  horas e  $11 \pm 2$  horas. As concentrações de venlafaxina e ODV no estado estacionário são atingidas após 3 dias de tratamento com doses múltiplas por via oral. A venlafaxina e ODV apresentam uma cinética linear num intervalo de doses entre 75 mg e 450 mg/dia.

### Absorção

Após administração oral de doses únicas de venlafaxina de libertação imediata, pelo menos 92% da venlafaxina é absorvida. A biodisponibilidade absoluta é de 40 a 45%, devido a metabolismo pré-sistémico. Após a administração de venlafaxina de libertação imediata atingem-se as concentrações máximas de venlafaxina e ODV no plasma ao fim de 2 e 3 horas, respectivamente. Após a administração de venlafaxina em cápsulas de libertação prolongada, as concentrações plasmáticas máximas de venlafaxina e ODV atingem-se após 5,5 e 9 horas, respectivamente. Quando doses diárias equivalentes são administradas, quer sob a forma de comprimido de libertação imediata, quer como cápsula de libertação prolongada, a cápsula de libertação prolongada proporciona uma taxa mais baixa de absorção, mas a mesma extensão de absorção, comparativamente com o comprimido de libertação imediata. Os alimentos não afectam a biodisponibilidade da venlafaxina e ODV.

## Distribuição

A venlafaxina e a ODV ligam-se minimamente às proteínas plasmáticas em concentrações terapêuticas (27% e 30%, respectivamente). O volume de distribuição da venlafaxina no estado estacionário, após administração intravenosa, é de  $4,4 + 1,6$  l/kg.

## Metabolismo

A venlafaxina sofre um extenso metabolismo hepático. Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que a venlafaxina sofre biotransformação no seu principal metabolito activo, a ODV, pela CYP2D6. Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que a venlafaxina é metabolizada em N-desmetilvenlafaxina, um metabolito menor e menos activo, pela CYP3A4. Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que a venlafaxina é um inibidor fraco da CYP2D6. A venlafaxina não inibiu a CYP1A2, a CYP2C9, ou a CYP3A4.

## Eliminação

A venlafaxina e os seus metabolitos são excretados principalmente pelo rim. Aproximadamente 87% de uma dose de venlafaxina é recuperada na urina após 48 horas, sob as formas de venlafaxina inalterada (5%), ODV não conjugada (29%), ODV conjugada (26%) e outros metabolitos menores inactivos (27%). As médias  $\pm$  desvios padrão das depurações no estado estacionário, de venlafaxina e ODV são  $1,3 \pm 0,6$  l/h/kg e  $0,4 \pm 0,2$  l/h/kg, respectivamente.

## Populações especiais

### *Idade e género*

A idade e o género não afectam significativamente a farmacocinética da venlafaxina e ODV.

### *Metabilizadores extensivos e fracos da CYP2D6*

As concentrações plasmáticas de venlafaxina são mais elevadas nos metabolizadores fracos da CYP2D6 do que nos que apresentam actividade elevada. Uma vez que a exposição total (AUC) à venlafaxina e ODV é semelhante, tanto nos metabolizadores fracos como nos extensivos, não são necessários regimes posológicos diferentes de venlafaxina nestes dois grupos de indivíduos.

### *Doentes com compromisso hepático*

Em indivíduos Child-Pugh A (alterações ligeiras da função hepática) e Child-Pugh B (alterações moderadas da função hepática), as semi-vidas da venlafaxina e ODV aumentaram comparativamente com as de indivíduos normais. A depuração oral da venlafaxina e ODV diminuiu. Observou-se um elevado grau de variabilidade interindividual. Os dados de doentes com compromisso hepático grave são limitados (ver secção 4.2).

### *Doentes com compromisso renal*

Em doentes dialisados, a semi-vida de eliminação da venlafaxina aumentou cerca de 180% e a depuração diminuiu cerca de 57%, comparativamente com indivíduos normais, enquanto que a semi-vida de eliminação da ODV aumentou cerca de 142% e a depuração diminuiu cerca de 56%. É necessário ajustar as doses em doentes com compromisso renal grave e em doentes que requerem hemodiálise (ver secção 4.2)

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos efectuados com venlafaxina em ratos e ratinhos não revelam quaisquer indícios de carcinogenicidade. A venlafaxina não se revelou mutagénica numa vasta série de ensaios *in vitro* e *in vivo*.

Os estudos em animais sobre toxicidade reprodutiva revelaram nos ratos uma diminuição do peso das crias, um aumento no número de nados-mortos e um aumento de mortes das crias durante os primeiros 5 dias de aleitamento. Desconhece-se a causa destas mortes. Estes efeitos ocorreram com as doses de 30 mg/kg/dia, 4 vezes a dose diária de 375 mg de venlafaxina em seres humanos (com base em

mg/kg). A dose sem efeito relativamente a estes achados foi de 1,3 vezes a dose utilizada em seres humanos. Desconhece-se o risco potencial para os seres humanos.

Observou-se uma redução da fertilidade num estudo em que tanto os machos como as fêmeas foram expostos a ODV. Esta exposição foi 1 a 2 vezes a exposição humana observada com a dose de venlafaxina de 375 mg/dia. Desconhece-se a relevância deste achado para os seres humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.2 Incompatibilidades**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.3 Prazo de validade**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

[A ser completado nacionalmente]

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

{tel}

{fax}

{e-mail}

## **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

{DD/MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

## **ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM/FRASCO/RECIPIENTE PARA COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Efexor e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Venlafaxina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Ver o folheto informativo para mais informação.

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Val.:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM/FRASCO/RECIPIENTE PARA COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Efexor e nomes associados (ver Anexo I) 37.5 mg comprimidos

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Venlafaxina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Ver o folheto informativo para mais informação.

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Val.:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM/FRASCO/RECIPIENTE PARA COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Efexor e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Venlafaxina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Ver o folheto informativo para mais informação.

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Val.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM/FRASCO/RECIPIENTE PARA COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Efexor e nomes associados (ver Anexo I) 75 mg comprimidos

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Venlafaxina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Ver o folheto informativo para mais informação.

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Val.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Efexor e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Venlafaxina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome}

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Efexor e nomes associados (ver Anexo I) 37.5 mg comprimidos

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Venlafaxina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome}

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Efexor e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Venlafaxina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome}

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Efexor e nomes associados (ver Anexo I) 75 mg comprimidos

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Venlafaxina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome}

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Efexor e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos**  
**Efexor e nomes associados (ver Anexo I) 37.5 mg comprimidos**  
**Efexor e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos**  
**Efexor e nomes associados (ver Anexo I) 75 mg comprimidos**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Venlafaxina

### **Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### **Neste folheto:**

1. O que é [Efexor] e para que é utilizado
2. Antes de tomar [Efexor]
3. Como tomar [Efexor]
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar [Efexor]
6. Outras informações

## **1. O QUE É [EFEXOR] E PARA QUE É UTILIZADO**

[Efexor] é um medicamento antidepressivo que pertence a uma classe de medicamentos designados por inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSNs). Esta classe de medicamentos é utilizada para tratar a depressão e outras doenças tais como as perturbações de ansiedade. Pensa-se que as pessoas deprimidas e/ou ansiosas possuem níveis baixos de serotonina e noradrenalina no cérebro. Não se sabe ainda completamente como actuam os antidepressivos, mas estes podem ajudar a tratar estes doentes através do aumento dos níveis de serotonina e de noradrenalina no cérebro.

[Efexor] está indicado para o tratamento de adultos com depressão. O tratamento adequado da depressão é importante para que se sintam melhor. Se não tratar esta doença, esta pode não desaparecer e pode tornar-se mais grave e mais difícil de tratar.

## **2. ANTES DE TOMAR [EFEXOR]**

### **Não tome [Efexor]**

- Se tem alergia à venlafaxina ou a qualquer outro componente de [Efexor].
- Se está também a tomar, ou tomou nos últimos 14 dias, quaisquer medicamentos conhecidos como inibidores da monoamina-oxidase irreversíveis (IMAOs), utilizados para tratar a depressão ou a doença de Parkinson. Tomar um IMAO irreversível com outros medicamentos, incluindo [Efexor], pode causar efeitos secundários graves ou mesmo que podem colocar a vida em perigo. De igual modo, deve esperar pelo menos 7 dias após a interrupção de [Efexor] antes de tomar qualquer medicação contendo um IMAO irreversível (ver também as secções “Síndrome serotoninérgica” e “Ao tomar [Efexor] com outros medicamentos”).

## **Tome especial cuidado com [Efexor]**

- Se está a tomar outros medicamentos que, tomados ao mesmo tempo que [Efexor], podem aumentar o risco de desenvolver a síndrome serotoninérgica (ver a secção “Ao tomar [Efexor] com outros medicamentos”).
- Se tem problemas de olhos, nomeadamente certos tipos de glaucoma (tensão intra-ocular aumentada).
- Se tem antecedentes de tensão arterial elevada.
- Se tem antecedentes de problemas de coração.
- Se tem antecedentes de síncope (convulsões).
- Se tem antecedentes de níveis baixos de sódio no sangue (hiponatremia).
- Se tem tendência para ter nódoas negras ou para ter facilmente hemorragias (antecedentes de perturbações hemorrágicas), ou se está a tomar medicamentos que possam aumentar o risco de hemorragia.
- Se os seus níveis de colesterol aumentarem.
- Se tem antecedentes ou se tem familiares com antecedentes de mania ou doença bipolar (sentimento de sobre-excitação ou euforia).
- Se tem antecedentes de comportamento agressivo.

[EFEXOR] pode causar uma sensação de agitação ou incapacidade de se sentar ou de permanecer em repouso. Se isto lhe acontecer deverá informar o seu médico.

Se qualquer destas situações lhe for aplicável, deve falar com o seu médico antes de tomar [Efexor].

### Pensamentos relacionados com o suicídio e agravamento da sua depressão ou distúrbio de ansiedade

Se se encontra deprimido e/ou tem distúrbios de ansiedade poderá por vezes pensar em se auto-agredir ou até suicidar. Estes pensamentos podem aumentar no início do tratamento com antidepressivos, pois estes medicamentos necessitam de tempo para actuarem. Normalmente os efeitos terapêuticos demoram cerca de duas semanas a fazerem-se sentir mas por vezes pode demorar mais tempo.

Poderá estar mais predisposto a ter este tipo de pensamentos nas seguintes situações:

- Se tem antecedentes de ter pensamentos acerca de se suicidar ou se auto-agredir.
- Se é um jovem adulto. A informação proveniente de estudos clínicos revelou um maior risco de comportamento suicida em adultos jovens (com menos de 25 anos) com problemas psiquiátricos tratados com antidepressivos.

Se em qualquer momento vier a ter pensamentos no sentido de auto-agressão ou suicídio deverá contactar o seu médico ou dirigir-se imediatamente ao hospital.

Poderá ser útil para si comunicar a uma pessoa próxima de si ou a um familiar que se encontra deprimido ou que tem distúrbios de ansiedade e dar-lhes este folheto a ler. Poderá também solicitar-lhes que o informem caso verifiquem um agravamento do seu estado de depressão ou ansiedade, ou se ficarem preocupados com alterações no seu comportamento.

### Boca seca

Foi notificada boca seca em 10% dos doentes tratados com venlafaxina. Esta pode aumentar o risco de cáries. Portanto, deve tomar cuidados especiais com a higiene dentária.

### Utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos

[Efexor] não deve normalmente ser utilizado por crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Importa igualmente assinalar que os doentes com idade inferior a 18 anos correm maior risco de sofrerem efeitos secundários tais como, tentativa de suicídio, ideação suicida e hostilidade (predominantemente agressividade, comportamento de oposição e cólera) quando tomam

medicamentos desta classe. Apesar disso, o médico poderá prescrever [Efexor] para doentes com idade inferior a 18 anos quando decida que tal é necessário. Se o seu médico prescreveu [Efexor] para um doente com menos de 18 anos e gostaria de discutir esta questão, queira voltar a contactá-lo. Deverá informar o seu médico se algum dos sintomas acima mencionados se desenvolver ou piorar quando doentes com menos de 18 anos estejam a tomar [Efexor]. Assinala-se igualmente que não foram ainda demonstrados os efeitos de segurança a longo prazo no que respeita ao crescimento, à maturação e ao desenvolvimento cognitivo e comportamental de [Efexor] neste grupo etário.

### **Ao tomar [Efexor] com outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

O seu médico deverá decidir se pode tomar [Efexor] com outros medicamentos.

Não comece nem pare de tomar quaisquer medicamentos, incluindo os medicamentos obtidos sem receita médica, e os medicamentos naturais ou à base de plantas, antes de falar com o seu médico ou farmacêutico.

- Inibidores da monoamina-oxidase (IMAOs: ver a secção “Antes de tomar [Efexor]”)
- Síndrome serotoninérgica:  
A síndrome serotoninérgica, uma condição que pode, potencialmente, colocar a vida em perigo (ver a secção “Efeitos secundários possíveis”), pode ocorrer com o tratamento com venlafaxina, em particular quando tomado juntamente com outros medicamentos. Exemplos destes medicamentos incluem:
  - Triptanos (utilizados para enxaquecas)
  - Medicamentos para tratar a depressão, como por exemplo IRSN, ISRSs, tricíclicos, ou medicamentos contendo lítio
  - Medicamentos contendo linezolida, um antibiótico (usado para tratar infeções)
  - Medicamentos contendo moclobemida, um IMAO reversível (usado para tratar a depressão)
  - Medicamentos contendo sibutramina (usado para perder peso)
  - Medicamentos contendo tramadol (um medicamento para a dor)
  - Produtos contendo hipericão (também designado como *Hypericum perforatum*, um medicamento natural ou à base de plantas utilizado para tratar a depressão ligeira)
  - Produtos contendo triptofano (utilizado para problemas tais como distúrbios de sono e depressão)

Os sinais e sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir combinações de efeitos, tais como: agitação, alucinações, descoordenação, ritmo cardíaco acelerado, aumento da temperatura corporal, alterações rápidas da tensão arterial, reflexos muito reactivos, diarreia, coma, náuseas, vómitos. Se pensa que pode estar a sofrer uma síndrome serotoninérgica deve procurar imediatamente cuidados médicos.

Os medicamentos seguintes podem também interagir com [Efexor] e devem ser usados com precaução. É muito importante informar o seu médico ou farmacêutico no caso de estar a tomar medicamentos que contêm:

- Cetoconazole (um medicamento anti-fúngico)
- Haloperidol ou risperidona (para tratar problemas psiquiátricos)
- Metoprolol (um bloqueador beta para tratar problemas de tensão arterial elevada e de coração)

### **Ao tomar [Efexor] com alimentos e bebidas**

[Efexor] deve ser tomado com alimentos (ver a secção 3 “Como tomar [Efexor]”).

Deve evitar tomar bebidas alcoólicas enquanto estiver a tomar [Efexor].

### **Gravidez e aleitamento**

Se está grávida ou pensa engravidar, informe o seu médico. Deverá tomar [Efexor] apenas depois de discutir com o seu médico os benefícios potenciais e os riscos potenciais para a criança por nascer.

Se está a tomar [Efexor] durante a gravidez, deve informar o seu médico ou parteiro, uma vez que o bebé pode apresentar alguns sintomas após o parto. Estes sintomas têm início geralmente durante as primeiras 24 horas após o parto. Os sintomas incluem dificuldades na alimentação e problemas com a respiração. Se o seu bebé apresenta estes sintomas depois do nascimento e se está preocupada, deverá aconselhar-se com o seu médico e/ou parteiro.

[Efexor] passa para o leite materno. Existe um risco de poder afectar o bebé. Assim, deverá discutir o assunto com o seu médico que optará por descontinuar a amamentação ou o tratamento com [Efexor].

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não conduza ou utilize quaisquer instrumentos ou máquinas até se certificar se [Efexor] afecta as suas capacidades.

### **Informações importantes sobre alguns componentes de [Efexor]**

[A ser completado nacionalmente]

## **3. COMO TOMAR [EFEXOR]**

Tome [Efexor] sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose inicial habitualmente recomendada é de 75 mg por dia em tomas divididas, duas ou três vezes por dia. A dose pode ser aumentada gradualmente, pelo seu médico e se necessário, pode atingir uma dose máxima de 375 mg por dia no caso de depressão.

Tome [Efexor] aproximadamente à mesma hora do dia, de manhã e à noite.

[Efexor] deve ser tomado com alimentos.

Se sofre de problemas de fígado ou de rim, fale com o seu médico, uma vez que a dose de [Efexor] poderá ter de ser ajustada.

Não interrompa o tratamento com [Efexor] sem falar com o seu médico (ver a secção “Se parar de tomar [Efexor]”)

### **Se tomar mais [Efexor] do que deveria**

Caso tenha tomado uma quantidade de [Efexor] mais elevada do que a receitada pelo seu médico, deverá contactar imediatamente o seu médico ou farmacêutico

Os sintomas de uma possível sobredosagem podem incluir ritmo cardíaco acelerado, alterações do nível de alerta (desde a sonolência ao coma), visão enevoada, convulsões ou desmaios, e vómitos.

## **Caso se tenha esquecido de tomar [Efexor]**

Se se esqueceu de tomar uma dose, tome essa dose logo que se lembrar. Contudo, se já for altura de tomar a dose seguinte, não tome a dose esquecida e tome apenas uma dose como normalmente. Não tome mais do que a quantidade de [Efexor] diária que lhe foi receitada num dia.

## **Se parar de tomar [Efexor]**

Não interrompa o tratamento nem reduza a dose sem o conselho do seu médico mesmo que se sinta melhor. Se o seu médico pensa que não necessita de continuar a tomar [Efexor], poderá pedir-lhe para reduzir a dose lentamente antes de parar o tratamento. Podem ocorrer efeitos secundários nos indivíduos que param de tomar [Efexor], especialmente quando o tratamento com [Efexor] é interrompido subitamente ou a dose é reduzida demasiado rapidamente. Algumas pessoas podem sentir sintomas tais como fadiga, tonturas, vertigens, dores de cabeça, perturbações do sono, pesadelos, secura de boca, perda de apetite, náuseas, diarreia, nervosismo, agitação, confusão, zumbidos nos ouvidos, sensação de formigueiro ou raramente de choque eléctrico, fraqueza, sudação, convulsões ou sintomas gripais.

O seu médico aconselhá-lo-á sobre o modo de descontinuar gradualmente o tratamento com [Efexor]. No caso de sentir algum destes ou outros sintomas que o deixem preocupado, peça aconselhamento adicional ao seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, [Efexor] pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

### Reacções Alérgicas

No caso de sentir qualquer dos efeitos seguintes, não continue a tomar [Efexor]. Contacte imediatamente o seu médico ou dirija-se às urgências do hospital mais próximo.

- Aperto no peito, respiração ruidosa, dificuldade em engolir ou respirar.
- Inchaço da face, garganta, mãos ou pés.
- Sensação de nervosismo ou ansiedade, tonturas, palpitações, súbito rubor da pele e/ou sensação de calor.
- Erupção cutânea grave, comichão, ou urticária (manchas elevadas de pele de cor vermelha ou pálida, frequentemente acompanhadas de comichão)

### Efeitos secundários graves

Poderá necessitar urgentemente de cuidados médicos, no caso de sentir qualquer dos sinais seguintes:

- Problemas de coração, tais como ritmo cardíaco acelerado ou irregular, aumento da tensão arterial.
- Problemas dos olhos, tais como visão enevoada e pupilas dilatadas.
- Problemas de nervos, tais como tonturas, sensação de picadas, perturbações dos movimentos, convulsões ou desmaios.
- Problemas psiquiátricos, tais como hiperactividade e euforia.
- Interrupção do tratamento (ver a secção “Como utilizar [Efexor]”, “Se parar de tomar [Efexor]”)

### Lista completa de efeitos secundários

A frequência (probabilidade de ocorrência) dos efeitos secundários é classificada da seguinte forma:

Muito frequentes	Afecta mais do que 1 utilizador em 10
Frequentes	Afecta 1 a 10 utilizadores em 100
Pouco frequentes	Afecta 1 a 10 utilizadores em 1.000
Raros	Afecta 1 a 10 utilizadores em 10.000
Desconhecido	A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- **Doenças do sangue**

*Pouco frequentes:* nódoas negras; fezes cor de carvão ou sangue nas fezes, o que pode ser sinal de hemorragia interna

*Frequência desconhecida:* número reduzido de plaquetas no sangue, conducente a um risco aumentado de hematomas e hemorragias; problemas de sangue que podem aumentar o risco de infecção

- **Doenças do metabolismo e da nutrição**

*Frequentes:* perda de peso; aumento do colesterol

*Pouco frequentes:* ganho de peso

*Frequência desconhecida:* alterações ligeiras dos resultados dos testes das enzimas do fígado no sangue; diminuição dos níveis de sódio no sangue; comichão, olhos ou pele amarelados, urina escura ou sintomas gripais, que podem ser sintomas de inflamação do fígado (hepatite); confusão, toma excessiva de água (conhecida como síndrome da secreção inadequada de hormona antidiurética - SIADH); produção anómala de leite

- **Doenças do sistema nervoso**

*Muito frequentes:* boca seca; dores de cabeça

*Frequentes:* sonhos anómalos; diminuição da libido; tonturas; aumento do tónus muscular; insónia; nervosismo; sensação de formigueiro; sudação, tremores, confusão; sentimento de estar separado de si mesmo e do ambiente

*Pouco frequentes:* falta de sentimentos ou emoções; alucinações; movimentos involuntários dos músculos; agitação; deficientes coordenação e equilíbrio

*Raros:* sensação de agitação ou necessidade de movimento ou incapacidade de se sentar ou de permanecer em repouso; convulsões e desmaios; sentimento de sobre-excitação ou euforia

*Frequência desconhecida:* uma elevação da temperatura e rigidez muscular, confusão ou agitação e sudação, ou movimentos musculares espasmódicos ou irregulares que não podem ser controlados, podem ser sintomas de um problema grave conhecido como síndrome neuroléptica maligna; sentimentos de euforia, sonolência, movimentos continuados e rápidos dos olhos, movimentos desajeitados, agitação, sensação de estar embriagado, sudação e rigidez muscular, que são sintomas de síndrome serotoninérgica; desorientação e confusão frequentemente acompanhadas de alucinações (delírio); rigidez, espasmos e movimentos involuntários dos músculos; pensamentos / comportamento suicida

- **Doenças da visão e dos ouvidos**

*Frequentes:* visão enevoada

*Pouco frequentes:* alteração do paladar, zumbidos nos ouvidos (acufeno)

*Frequência desconhecida:* dor grave nos olhos e visão diminuída ou enevoada

- **Doenças do coração e circulação**

*Frequentes:* aumento da tensão arterial; rubor, palpitações

*Pouco frequentes:* sentir tonturas (em particular, quando se levanta demasiado depressa), desmaios, ritmo cardíaco rápido

*Frequência desconhecida:* diminuição da tensão arterial, ritmo cardíaco anómalo, rápido ou irregular, que pode levar a desmaios.

- **Doenças respiratórias**

*Frequentes:* bocejos

*Frequência desconhecida:* tosse, respiração ruidosa, falta de ar e temperatura elevada que são sintomas de inflamação dos pulmões associada a aumento de glóbulos brancos no sangue (eosinofilia pulmonar)

- **Doenças digestivas**

*Muito frequentes:* náuseas

*Frequentes:* diminuição do apetite; obstipação; vômitos

*Pouco frequentes:* ranger dos dentes; diarreia

*Frequência desconhecida:* dores abdominais ou das costas graves (podendo ser indicativas de problemas graves do intestino, fígado ou pâncreas)

- **Doenças da pele**

*Muito frequentes:* sudação (incluindo suores nocturnos)

*Pouco frequentes:* erupção cutânea, perda de cabelo anómala

*Frequência desconhecida:* eritema da pele conducente a uma reacção grave de formação de bolhas e de perda de pele; comichão, erupção cutânea ligeira

- **Doenças musculares**

*Frequência desconhecida:* dor muscular inexplicável, diminuição do tónus muscular ou fraqueza (rabdomiólise)

- **Doenças do sistema urinário**

*Frequentes:* dificuldade em urinar; aumento da frequência da micção

*Pouco frequentes:* incapacidade de urinar

- **Doenças dos órgãos genitais e sexuais**

*Frequentes:* alterações da ejaculação/orgasmo (homens); ausência de orgasmo; disfunção eréctil (impotência); irregularidades menstruais associadas a aumento da hemorragia ou hemorragia aumentada e irregular

*Pouco frequentes:* alterações do orgasmo (mulheres)

- **Gerais**

*Frequentes:* fadiga (astenia); calafrios

*Pouco frequentes:* sensibilidade à luz do sol

*Frequência desconhecida:* inchaço da face ou da língua, falta de ar ou dificuldade em respirar, frequentemente acompanhado de erupção cutânea (pode ser uma reacção alérgica grave)

[Efexor] pode causar efeitos indesejáveis de que não se dá conta, tais como aumentos da tensão arterial ou ritmo cardíaco anómalo; alterações ligeiras nos níveis sanguíneos das enzimas do fígado, sódio ou colesterol. Mais raramente, [Efexor] pode diminuir a função das plaquetas no sangue, levando a um aumento do risco de hematomas e hemorragias. Assim, o seu médico poderá pedir para fazer, ocasionalmente, análises de sangue, em particular se está a fazer tratamento com [Efexor] durante um período prolongado.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## 5. COMO CONSERVAR [EFEXOR]

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize [Efexor] após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

[A ser completado nacionalmente]

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de [Efexor]

A substância activa é venlafaxina

[A ser completado nacionalmente]

### Qual o aspecto de [Efexor] e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Comprimidos

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Áustria	Efectin 50 mg -Tabletten
Chipre, Dinamarca, Finlândia, Grécia, Irlanda, Islândia, Malta, Noruega, Reino Unido	Efexor
França	Effexor Trevilor
Alemanha	Trevilor Tabletten 25 mg Trevilor Tabletten 37.5 mg Trevilor Tabletten 50 mg Trevilor Tabletten 75 mg
Itália	Efexor Faxine
Espanha	Vandral 37,5 mg comprimidos Vandral 50 mg comprimidos Vandral 75 mg comprimidos

\*[Por favor note que é possível que não sejam comercializadas todos os medicamentos e doses listados.]

**Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}**

[A ser completado nacionalmente]