

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Venlafaxina Desinax 75 mg comprimidos de libertação prolongada  
Venlafaxina Desinax 150 mg comprimidos de libertação prolongada

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Venlafaxina Desinax a 75 mg

Cada comprimido de libertação prolongada contém 84,85 mg de cloridrato de venlafaxina equivalentes a 75 mg de venlafaxina base.

Venlafaxina Desinax a 150 mg

Cada comprimido de libertação prolongada contém 169,70 mg de cloridrato de venlafaxina equivalentes a 150 mg de venlafaxina base.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada.

Comprimidos revestidos, oblongos, convexos e brancos.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de episódios depressivos major.

Prevenção da recorrência de episódios depressivos major.

Tratamento da perturbação de ansiedade generalizada.

Tratamento da perturbação de ansiedade social.

Tratamento da perturbação de pânico, com ou sem agorafobia.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

### Episódios depressivos major

A dose inicial recomendada de venlafaxina de libertação prolongada é de 75 mg administrados uma vez por dia. 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 efetuados com intervalos de 2 semanas ou mais. Se justificado clinicamente pela gravidade dos sintomas, os aumentos das doses podem ser efetuados 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 efetiva 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 atual.

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

### Perturbação de ansiedade generalizada

A dose inicial recomendada de venlafaxina de libertação prolongada é de 75 mg, administrados uma vez por dia. Os doentes que não respondam a uma dose inicial de 75 mg/dia poderão beneficiar de aumentos da dose até uma dose máxima de 225 mg/dia. Os aumentos da dose podem ser efetuados com intervalos de aproximadamente 2 semanas ou mais.

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 efetiva 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.

### Perturbação de ansiedade social

A dose inicial recomendada de venlafaxina de libertação prolongada é de 75 mg, administrados uma vez por dia. Não existe evidência de que doses mais elevadas possam conferir um benefício adicional.

Contudo, se o doente individualmente não responder a uma dose inicial de 75 mg/dia, poderão considerar-se aumentos da dose até uma dose máxima de 225 mg/dia. Os aumentos da dose podem ser efetuados com intervalos de aproximadamente 2 semanas ou mais.

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

#### Perturbação de pânico

Recomenda-se a utilização de uma dose de 37,5 mg/dia de venlafaxina de libertação prolongada durante 7 dias. A dose deve então ser aumentada para 75 mg/dia. Os doentes que não respondam a uma dose de 75 mg/dia podem beneficiar de aumentos da dose até 225 mg/dia. Os aumentos da dose podem ser efetuados com intervalos de 2 semanas ou mais.

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 efetiva 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.

#### 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 efetiva mais baixa e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quando for necessário efetuar um aumento da dose.

#### População pediátrica

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 foi estabelecida 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.

#### Reações 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 reações 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.

#### Modo de administração

Para via oral.

Recomenda-se que a venlafaxina, comprimidos de libertação prolongada, seja tomada com alimentos, aproximadamente à mesma hora, todos os dias. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros com um líquido e não devem ser divididos, esmagados, mastigados ou dissolvidos.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Está contraindicada a utilização concomitante com inibidores da monoaminoxidase (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, autoagressividade 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

Venlafaxina Desinax 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 ou Síndrome Neurolético Maligno (SNM), uma situação potencialmente fatal, especialmente com a administração concomitante de outros agentes serotoninérgicos (incluindo triptanos, SSRIs e SNRIs), com fármacos que podem diminuir o metabolismo da serotonina, tais como iMAOs (p.ex. azul de metileno), ou com antipsicóticos ou outros antagonistas da dopamina (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, descoordenação) e/ou sintomas gastrointestinais (por exemplo, náuseas, vómitos, diarreia). A síndrome serotoninérgica na sua forma mais grave pode assemelhar-se à SNM, o que inclui hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonómica com possível flutuação rápida dos sinais vitais e alteração do estado mental.

Se o tratamento concomitante com venlafaxina e outros fármacos que podem afetar os sistemas de neurotransmissão serotoninérgica e/ou dopaminérgica for clinicamente necessário, aconselha-se uma observação cuidadosa do doente, em particular durante o início do tratamento e nos aumentos de dose.

Não se recomenda o uso concomitante da venlafaxina com percursores da serotonina (tais como suplementos de triptofano).

### Glaucoma de ângulo estreito

Pode ocorrer midríase relacionada com a toma de venlafaxina. Os doentes que apresentam aumento da pressão intraocular 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 de 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 à pressão arterial elevada e que a hipertensão pré-existente seja controlada antes do início do tratamento. A pressão arterial deve ser monitorizada periodicamente, após início da terapêutica e após aumentos de dose. 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 efetuar a medição dos níveis séricos de colesterol deve ser considerada.

#### Coadministração 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, nas alterações de dose, ou na 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 31% 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 fatores, 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 reações 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 autolimitados 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).

#### Acatisia/Agitação psicomotora

A administração de venlafaxina tem sido associada ao desenvolvimento de acatisia, caracterizada por agitação subjetivamente 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.

#### Diabetes

Em doentes com diabetes, o tratamento com IRSs ou venlafaxina pode alterar o controlo glicémico. Pode ser necessário ajustar as doses de antidiabéticos orais e/ou insulina.

#### Disfunção sexual

Os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN)/inibidores seletivos da recaptção da serotonina (IRS) podem causar sintomas de disfunção sexual (ver secção 4.8). Foram notificados casos de disfunção sexual prolongada cujos sintomas persistiram apesar da descontinuação dos IRSN/IRS.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

## Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)

### IMAOs irreversíveis não seletivos

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

### IMAOs reversíveis seletivos (moclobemida)

Não se recomenda a associação de venlafaxina com um IMAOs reversível e seletivo, 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 seletivos (linezolida)

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

Foram notificadas reações 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 reações incluíram tremores, mioclonia, diaforese, náuseas, vômitos, rubor, tonturas e hipertermia com aspetos 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, uma situação potencialmente fatal, especialmente com a administração concomitante de outros fármacos que possam afetar o sistema neurotransmissor serotoninérgico (incluindo triptanos, ISRSs, IRSNs, lítio, sibutramina, tramadol ou hipericão [*Hypericum perforatum*]), com fármacos que possam diminuir o metabolismo da serotonina (tais como IMAOs, por ex. azul de metileno), ou com precursores da serotonina (tal como suplementos de triptofano).

Se a administração concomitante de venlafaxina com um ISRS, um IRSN ou com recetores 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 atuam no SNC

O risco de administração concomitante da venlafaxina com outros fármacos que atuam no SNC não foi avaliado sistematicamente. Desta forma, deve tomar-se precaução quando a venlafaxina é administrada em associação com outras substâncias que atuam 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 atuam sobre o SNC, os doentes devem ser aconselhados a evitar o consumo de álcool.

Efeito da venlafaxina noutros medicamentos metabolizados pelo citocromo P450: Em estudos in vivo as isoenzimas indicam que a venlafaxina é um inibidor, relativamente fraco, da CYP2D6. A venlafaxina não inibe in vivo a CYP3A4 (alprazolam e carbamazepina), a CYP1A2 (cafeína) e a CYP2C9 (tolbutamida) ou a CYP2C19 (diazepam).

#### Efeitos de outros medicamentos sobre a venlafaxina

##### Cetoconazol (inibidor da CYP3A4)

Num estudo farmacocinético realizado com cetoconazol 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, respetivamente) e de O-desmetilvenlafaxina (33% e 23% em indivíduos MF e ME de CYP2D6, respetivamente) após a administração de cetoconazol. O uso concomitante de inibidores da CYP3A4 (por exemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, cetoconazol, 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 ativo, desmetildiazepam. O diazepam não parece afetar 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 afetou 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 afetou a farmacocinética da venlafaxina e O-desmetilvenlafaxina. Desconhece-se o significado clínico desta interação. 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<sub>max</sub>, mantendo-se inalterada a semivida do haloperidol. Estes resultados devem ser tidos em consideração em doentes a receber tratamento concomitante com haloperidol e venlafaxina. Desconhece-se o significado clínico desta interação.

#### Risperidona

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

#### Metoprolol

A administração concomitante da venlafaxina e metoprolol a voluntários saudáveis, num estudo de interação 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 ativo, 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 ativo, 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<sub>max</sub> do indinavir. O indinavir não alterou o perfil farmacocinético da venlafaxina ou da O-desmetilvenlafaxina. Desconhece-se o significado clínico desta interação.

#### Contraceptivos orais

Na experiência pós-comercialização têm sido notificados casos de doentes grávidas não intencionalmente a tomar contraceptivos orais ao mesmo tempo que venlafaxina. Não há uma evidência clara que estas gravidezes tenham sido provocadas por uma interação medicamentosa com a venlafaxina. Não foi realizado nenhum estudo de interação com contraceptivos orais.

### 4.6 Fertilidade, 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 recaptção 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.

Dados epidemiológicos sugerem que a utilização de antidepressivos ISRS durante a gravidez, em especial na parte final, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPN). Embora não existam estudos relativos à relação entre a HPPN e o tratamento com inibidores da recaptção da serotonina/noradrenalina, este risco potencial não pode ser excluído para o tratamento com Venlafaxina Desinax tendo em consideração o mecanismo de ação relacionado (inibição da recaptção da serotonina).

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.

#### Amamentação

A venlafaxina e o seu metabolito ativo O-desmetilvenlafaxina são excretados no leite materno. Foram notificados casos pós-comercialização de lactentes amamentados que experimentaram choro, irritabilidade e padrões de sono anormais. Foram também notificados sintomas compatíveis com a descontinuação de venlafaxina após a interrupção do aleitamento 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 Venlafaxina Desinax, tendo em consideração os benefícios do aleitamento materno para a criança e os benefícios da terapêutica com Venlafaxina Desinax 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).

Sistema Corporal	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Frequência desconhecida
Doenças do sangue e do sistema linfático					Trombocitopenia, Doenças do sangue, incluindo agranulocitose, anemia aplástica, neutropenia e pancitopenia
Doenças do sistema imunitário					Reação anafilática
Doenças endócrinas					Síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIADH)
Perturbações do foro psiquiátrico		Estado confusional, despersonalização, anorgasmia, diminuição da libido, nervosismo, insónia, sonhos anómalos	Alucinações, desrealização, agitação, orgasmo anómalo (mulheres), apatia, hipomania, bruxismo	Mania	Ideação suicida e comportamentos suicidas*, delírio, agressividade**
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição de apetite			Hiponatremia

Sistema Corporal	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Frequência desconhecida
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, cefaleias***	Sonolência, tremores, parestesia, hipertonia	Acatísia/agitação psicomotora, síncope, mioclonia, coordenação anômala, perturbações de equilíbrio, disgeusia	Convulsões	Síndrome neurolética maligna (SNM), síndrome serotoninérgico, reações extrapiramidais, incluindo distonia e disquinesia, disquinesia tardia
Afeções oculares		Afeção ocular incluindo visão turva, midríase, perturbações de acomodação			Glaucoma de ângulo fechado
Afeções do ouvido e do labirinto		Acufenos			Vertigens
Cardiopatias		Palpitações	Taquicardia		Fibrilhação ventricular, taquicardia ventricular (incluindo Torsade de points)
Vasculopatias		Hipertensão, vasodilatação (geralmente rubor)	Hipotensão ortostática		
Doenças respiratórias, torácicas ou do mediastino		Bocejos			Eosinofilia pulmonar
Doenças gastrointestinais	Xerostomia	Vômitos, diarreia, obstipação	Hemorragia gastrointestinal		Pancreatite
Afeções hepatobiliares					Hepatite, testes da função hepática anormais

Sistema Corporal	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Frequência desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hiperhidrose (incluindo suores noturnos)		Angioedema, reação de fotossensibilidade, equimose, erupção cutânea, alopecia		Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, prurido e urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					Rabdomiólise
Doenças renais e urinárias		Disúria (geralmente hesitação urinária), polaquiúria	Retenção urinária	Incontinência urinária	
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Perturbações menstruais associadas a aumento da hemorragia ou hemorragia irregular (p.ex. menorragia, metrorragia), perturbações da ejaculação, disfunção erétil			
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Astenia, fadiga, arrepios			



Sistema Corporal	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Frequência desconhecida
Exames complementares de diagnóstico		Aumento do colesterol sanguíneo	Aumento de peso, diminuição de peso		Prolongamento do intervalo QT, aumento do tempo de hemorragia, aumento da prolactina sanguínea

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

\*\* Ver secção 4.4

\*\*\* Num conjunto de ensaios clínicos, a incidência de cefaleias com venlafaxina e placebo foi semelhante.

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, vertigens, cefaleias, e síndrome gripal são as reações mais frequentemente notificadas. Geralmente estes sintomas são de intensidade ligeira a moderada e são autolimitados, 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 reações 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 observada a reação adversa de ideação suicida. Houve também um aumento de notificações de hostilidade e, principalmente na perturbação depressiva major, de autoflagelação.

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

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco

do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 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 eletrocardiográficas (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 fatores 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 efetuada pouco tempo após a ingestão ou em doentes sintomáticos. A administração de carvão ativado pode igualmente limitar a absorção da substância ativa. 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: 2.9.3 - Sistema Nervoso Central. Psicofármacos.  
Antidepressores, Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina (ISRSN)  
Código ATC: N06A X16.

Pensa-se que o mecanismo da atividade antidepressiva da venlafaxina em seres humanos está relacionado com a potenciação da atividade 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 recaptação neuronal da serotonina e da noradrenalina. A venlafaxina é também um inibidor fraco da recaptação da dopamina. A venlafaxina e o seu metabolito ativo reduzem a resposta  $\beta$ -adrenérgica, quer após a administração aguda (dose única), quer crónica. A venlafaxina e a ODV são muito semelhantes relativamente à atividade global sobre a recaptação neurotransmissora e ligação aos recetores.

A venlafaxina não tem afinidade significativa para os recetores muscarínicos, colinérgicos, histaminérgicos-H1 ou  $\alpha$ 1-adrenérgicos de cérebro de rato *in vitro*. A atividade farmacológica a nível destes recetores 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 atividade inibitória da monoaminoxidase (MAO).

Estudos *in vitro* revelaram que a venlafaxina não tem afinidade significativa para os recetores 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, efetuados 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 de venlafaxina de libertação prolongada ou placebo, durante um período de 26 semanas, para observação de recaídas.

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.

#### Perturbação de ansiedade generalizada

A eficácia de venlafaxina comprimidos de libertação prolongada no tratamento da perturbação de ansiedade generalizada (PAG) foi estabelecida em dois estudos de 8 semanas controlados com placebo, com uma dose constante (75 a 225 mg/dia), um estudo com a duração de 6 meses, controlado com placebo, com uma dose constante (75 a 225 mg/dia), e um estudo com a duração de 6 meses, controlado com placebo, com uma dose variável (37,5, 75, e 150 mg/dia) em doentes adultos em ambulatório.

Apesar de haver, também, evidência de superioridade sobre o placebo da dose de 37,5 mg/dia, esta dose não foi tão consistentemente efetiva quanto as doses mais elevadas.

#### Perturbação de Ansiedade Social

A eficácia de venlafaxina comprimidos de libertação prolongada no tratamento da perturbação de ansiedade social foi estabelecida em quatro ensaios efetuados sob dupla ocultação, de grupos paralelos, com a duração de 12 semanas, multicêntricos, controlados com placebo, de doses variáveis e um estudo efetuado sob dupla ocultação, de grupos paralelos, com a duração de 6 meses, controlado com placebo, de doses fixas/variáveis em doentes adultos em ambulatório. Os doentes foram tratados com doses entre 75-225 mg/dia. Não houve qualquer evidência de maior efetividade no grupo que recebeu 150 a 225 mg/dia comparativamente com o grupo que recebeu 75 mg/dia no estudo com a duração de 6 meses.

#### Perturbação de pânico

A eficácia de venlafaxina comprimidos de libertação prolongada no tratamento da perturbação de pânico foi estabelecida em dois ensaios efetuados sob dupla ocultação, com a duração de 12 semanas, multicêntricos, controlados com placebo, em doentes adultos em ambulatório que sofriam de perturbação de pânico, com ou sem agorafobia. Nos estudos na perturbação de pânico a dose inicial foi de 37,5 mg/dia durante 7 dias. Seguidamente, os doentes receberam doses fixas de 75 ou 150 mg/dia num dos estudos e 75 ou 225 mg/dia no outro estudo.

A eficácia foi também estabelecida num estudo de longo prazo, efetuado sob dupla ocultação, controlado com placebo, de grupos paralelos, que avaliou a segurança de longo prazo, a eficácia e a prevenção de recaídas em doentes adultos em ambulatório que responderam ao tratamento em estudo aberto. Os doentes continuaram a receber a mesma

dose de venlafaxina de libertação prolongada que tinham tomado durante a fase sem ocultação (75, 150 ou 225 mg).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A venlafaxina é extensivamente metabolizada, principalmente no metabolito ativo O-desmetilvenlafaxina (ODV). As médias  $\pm$  desvios padrão das semividas plasmáticas da venlafaxina e ODV são, respetivamente,  $5 \pm 2$  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, respetivamente. Após a administração de venlafaxina em comprimidos de libertação prolongada, as concentrações plasmáticas máximas de venlafaxina e ODV atingem-se após 5,5 e 9 horas, respetivamente. Quando doses diárias equivalentes são administradas, quer sob a forma de comprimido de libertação imediata, quer como comprimido de libertação prolongada, o comprimido 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 afetam a biodisponibilidade da venlafaxina e ODV.

### Distribuição

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

### Biotransformação

A venlafaxina sofre um extenso metabolismo hepático. Estudos in vitro e in vivo indicam que a venlafaxina sofre biotransformação no seu principal metabolito ativo, a ODV, pela CYP2D6. Estudos in vitro e in vivo indicam que a venlafaxina é metabolizada em N-desmetilvenlafaxina, um metabolito menor e menos ativo, 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 inativos (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, respetivamente.

### Populações especiais

#### Idade e género

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

#### Metabolizadores extensivos e fracos da CYP2D6

As concentrações plasmáticas de venlafaxina são mais elevadas nos metabolizadores fracos da CYP2D6 do que nos que apresentam atividade 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 semividas 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 inter-individual. Os dados de doentes com compromisso hepático grave são limitados (ver secção 4.2).

#### Doentes com compromisso renal

Em doentes dialisados, a semivida de eliminação da venlafaxina aumentou cerca de 180% e a depuração diminuiu cerca de 57%, comparativamente com indivíduos normais, enquanto a semivida 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 efetuados 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

Venlafaxina Desinax a 75 mg

Núcleo: Celulose microcristalina, Hipromelose (2208), Etilcelulose (E462), Estearato de magnésio e Sílica coloidal anidra.

Revestimento: Dispersão aquosa de etilcelulose, Dibutilo sebacato, Hidroxipropilcelulose e Macrogol 400.

Venlafaxina Desinax a 150 mg

Núcleo: Celulose microcristalina, Hipromelose (2208), Etilcelulose (E462), Estearato de magnésio e Sílica coloidal anidra.

Revestimento: Dispersão aquosa de etilcelulose, Dibutilo sebacato, Hidroxipropilcelulose, Macrogol 400 e Cera de carnaúba.

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionados em blisters de ACLAR/PVC-ALU.

Venlafaxina Desinax a 75 mg: Cada embalagem contém 10 ou 30 comprimidos de libertação prolongada.

Venlafaxina Desinax a 150 mg: Cada embalagem contém 10 ou 30 comprimidos de libertação prolongada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais

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

PENTAFARMA – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, nº 2  
Abrunheira  
2710-089 Sintra

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

Venlafaxina Desinax a 75 mg

Nº de registo: 5806393 - 10 comprimidos de libertação prolongada, 75 mg, blisters  
Aclar/PVC-Alu.

Nº de registo: 5806492 - 30 comprimidos de libertação prolongada, 75 mg, blisters  
Aclar/PVC-Alu.

Venlafaxina Desinax a 150 mg

Nº de registo 5806591 - 10 comprimidos de libertação prolongada, 150 mg, blisters  
Aclar/PVC-Alu.

Nº de registo 5806690 - 30 comprimidos de libertação prolongada, 150 mg, blisters  
Aclar/PVC-Alu.

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

Data da primeira autorização: 12 de Maio de 2006

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO