

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Genexin 37,5 mg comprimidos de libertação prolongada

Genexin 75 mg comprimidos de libertação prolongada

Genexin 150 mg comprimidos de libertação prolongada

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Genexin 37,5 mg comprimidos de libertação prolongada:

Cada comprimido de libertação prolongada contém 37,5 mg de venlafaxina sob a forma de cloridrato.

Genexin 75 mg comprimidos de libertação prolongada:

Cada comprimido de libertação prolongada contém 75 mg de venlafaxina sob a forma de cloridrato.

Genexin 150 mg comprimidos de libertação prolongada:

Cada comprimido de libertação prolongada contém 150 mg de venlafaxina sob a forma de cloridrato.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada.

### 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 efeitos 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 2 semanas ou mais.

Dado o risco de efeitos 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 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 efectuados com intervalos de 2 semanas ou mais.

Dado o risco de efeitos 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 poderão 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 efeitos 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.

#### 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.

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.

#### 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 interindividual observada na depuração, pode ser 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 superior a 50%. Deve avaliar-se o benefício potencial em relação ao risco, no tratamento de doentes com compromisso hepático grave.

#### 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 em 50%. Dada a variabilidade interindividual na depuração nestes doentes, é desejável a individualização da dose.

#### Sintomas de privação observados na suspensão do tratamento com venlafaxina

A suspensão abrupta do tratamento deve ser evitada. Quando o tratamento com venlafaxina for interrompido 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 suspensão 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 utilização 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.

Os doentes que estejam a tomar venlafaxina, comprimidos de libertação imediata, podem alterar a terapêutica para venlafaxina, comprimidos 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 comprimidos de

libertação prolongada a 75 mg uma vez por dia. Pode ser necessário efetuar ajustes individuais da dose.

Os comprimidos de libertação prolongada de venlafaxina contêm uma matriz insolúvel que liberta lentamente a substância ativa para o trato digestivo. A matriz insolúvel é eliminada e pode observar-se nas fezes.

#### 4.3 Contraindicações

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

Está contraindicada 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 não deve iniciar-se antes de decorridos pelo menos 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO irreversível.

Deve suspender-se o tratamento com a venlafaxina no mínimo 7 dias antes de se iniciar o tratamento com 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, autoflagelação e suicídio (eventos relacionados com o suicídio). O risco prevalece até que ocorra remissão significativa. 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 também estar associados ao aumento do risco de ideação/comportamentos relacionados com o suicídio. Adicionalmente, estas situações podem ser comórbidas 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 com medicamentos antidepressivos, 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 situação clínica, pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio e alterações pouco habituais no comportamento, e para procurar assistência médica imediatamente caso estes sintomas ocorram.

### População pediátrica

Genexin 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 síndrome serotoninérgica, uma situação potencialmente fatal, especialmente com a administração concomitante de outros fármacos que podem afetar o sistema de neurotransmissão serotoninérgico (incluindo triptanos, ISRSs, IRSNs, lítio, sibutramina, hipericão [*Hypericum perforatum*], fentanilo e os seus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona e pentazocina), com fármacos que possam diminuir o metabolismo da serotonina (tais como IMAOs, por exemplo, azul-de-metileno), com precursores da serotonina (tais como suplementos de triptofano), ou com antipsicóticos ou outros antagonistas da dopamina (ver secções 4.3 e 4.5).

Sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir 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 alterações do estado mental.

Se o tratamento concomitante com venlafaxina e outros fármacos que podem afetar os sistemas de neurotransmissão serotoninérgico e/ou dopaminérgico 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 precursores 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 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. 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 de prolongamento do QTc, Torsade de Pointes, taquicardia ventricular e casos fatais de arritmias cardíacas com a utilização de venlafaxina, especialmente em situações de sobredosagem ou em doentes com outros fatores de risco para o prolongamento do QTc/TdP. Deve considerar-se a relação dos benefícios e dos riscos antes de prescrever venlafaxina a doentes com risco elevado de arritmias cardíacas graves ou prolongamento do QTc.

#### 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 suspenso 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 notificada com mais frequência em doentes com depleção de volume ou desidratados. Os doentes idosos, doentes que tomam diuréticos e 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 função plaquetária. Os acontecimentos hemorrágicos relacionados com a utilização de ISRSs e IRSNs vão desde equimoses, hematomas, epistaxe e petéquias a hemorragias gastrintestinais potencialmente fatais. O risco de hemorragia, 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 plaquetários.

### 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, deve ser considerada a necessidade de efetuar a medição dos níveis séricos de colesterol.

### Administração concomitante 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.

### Agressividade

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 suspensão do tratamento.

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

### Suspensão do tratamento

Os sintomas de privação observados durante a descontinuação do tratamento são frequentes, em particular se a suspensão é feita de forma abrupta (ver secção 4.8). Nos ensaios clínicos os acontecimentos adversos observados durante a suspensão 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 vómitos, 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 suspensão 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 suspenso, 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 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

Nos doentes com diabetes, o tratamento com ISRSs ou venlafaxina pode alterar o controlo glicémico. Pode ser necessário ajustar a dose de insulina e/ou antidiabéticos orais.

#### Disfunção sexual

Os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN)/inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) 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/ISRS.

#### Interação do medicamento nas análises laboratoriais

Têm sido notificados em doentes que tomam venlafaxina, falsos-positivo em análises de imunoensaio de rastreio à urina para a fenciclidina (PCP) e anfetaminas. Isto deve-se à falta de especificidade dos testes de rastreio. Os resultados falsos-positivo poderão ser obtidos vários dias após a interrupção da terapêutica com venlafaxina. As análises de confirmação, tais como a cromatografia gasosa/espectrometria de massa, distinguirão a venlafaxina da PCP e anfetaminas.

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

##### IMAOs irreversíveis não seletivos

A venlafaxina não deve ser utilizada em associação com IMAOs irreversíveis não seletivos. 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 seletivo. Deve suspender-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).

##### Inibidor MAO-A reversível seletivo (moclobemida)

Não se recomenda a associação de venlafaxina com um IMAO 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 suspender-se o tratamento com a venlafaxina no mínimo 7 dias antes de se iniciar o tratamento com um IMAO reversível (ver secção 4.4).

##### IMAO reversível, não seletivos (linezolida)

O antibiótico linezolid 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 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, hipericão [*Hypericum perforatum*], fentanilo e os seus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona e pentazocina), com fármacos que possam diminuir o metabolismo da serotonina (tais como IMAOs ou, por exemplo, azul-de-metileno), com precursores da serotonina (tal como suplementos de triptofano) ou com antipsicóticos ou outros antagonistas da dopamina (ver secções 4.3 e 4.4).

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, recomenda-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.

### Fármacos que prolongam o intervalo QT

O risco de prolongamento do QTc e/ou arritmias ventriculares (por exemplo, TdP) aumenta com a utilização concomitante de outros medicamentos que prolongam o

intervalo QTc. A administração concomitante destes medicamentos deve ser evitada (ver secção 4.4).

Classes relevantes incluem:

- antiarrítmicos de classe Ia e III (por exemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida);
- alguns antipsicóticos (por exemplo, tioridazina);
- alguns macrólidos (por exemplo, eritromicina);
- alguns antihistamínicos;
- alguns antibióticos do grupo das quinolonas (por exemplo, moxifloxacina).

A lista acima não é exaustiva, e devem ser evitados outros medicamentos que se sabe aumentarem significativamente o intervalo QT.

Efeitos de outros medicamentos sobre a venlafaxina

Cetoconazol (inibidor do CYP3A4)

Num estudo farmacocinético realizado com cetoconazol em metabolizadores extensivos (ME) e metabolizadores fracos (MF) do CYP2D6 observaram-se AUC mais elevadas de venlafaxina (70% e 21% em MF e ME do CYP2D6, respetivamente) e de O-desmetilvenlafaxina (33% e 23% em MF e ME do CYP2D6, respetivamente) após a administração de cetoconazol. O uso concomitante de inibidores do 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 do 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. Recomenda-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, um aumento de 70% na AUC, e um aumento de 88% na C<sub>max</sub>, 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. Desconhece-se o significado clínico desta interação.

#### Risperidona

A venlafaxina provocou um aumento de 50% na AUC da risperidona 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 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 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.

### 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 superarem 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 desenvolveram 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 ISRSs durante a gravidez, em especial na parte final, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPRN). Embora não existam estudos relativos à relação entre a HPPRN e o tratamento com IRSNs, este risco potencial não pode ser excluído para o tratamento com venlafaxina, 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 activo O-desmetilvenlafaxina são excretados no leite materno.

Foram notificados casos pós-comercialização de lactentes amamentados que apresentaram choro, irritabilidade e padrões anormais de sono. Foram também notificados sintomas compatíveis com a suspensão da venlafaxina após a interrupção do aleitamento materno.

Não pode excluir-se um risco para a criança amamentada. Assim, deve optar-se por continuar/suspender o aleitamento ou por continuar/suspender a terapêutica com Genexin, tendo em consideração os benefícios do aleitamento materno para a criança e os benefícios da terapêutica com Genexin para a mulher.

#### Fertilidade

Foi observada uma redução da fertilidade num estudo em que ratos de ambos os sexos foram expostos a O-desmetilvenlafaxina. A relevância deste estudo para os humanos é desconhecida (ver secção 5.3).

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

Qualquer medicamento psicoativo 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

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas como muito frequentes (>1/10) em estudos clínicos foram náuseas, xerostomia, cefaleias e sudação (incluindo suores nocturnos).

##### Lista das reações adversas em formato tabelar

As reações adversas são apresentadas abaixo por classe de sistema de órgãos e categoria de frequência de ocorrência e ordem decrescente de gravidade dentro de cada categoria de frequência.

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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

| Sistema Corporal                         | Muito frequentes | Frequentes            | Pouco frequentes | Raros   | Muito raros                     | Frequência desconhecida |
|--|------------------|-----------------------|------------------|---|---------------------------------|-------------------------|
| Doenças do sangue e do sistema linfático |                  |                       |                  | Agranulocitose*, Anemia aplástica*, Pancitopenia*, Neutropenia* | Trombocitopenia*                |                         |
| Doenças do sistema imunitário            |                  |                       |                  | Reação anafilática*   |                                 |                         |
| Doenças endócrinas                       |                  |                       |                  | Secreção inadequada de hormona antidiurética*                   | Aumento da prolactina sanguínea |                         |
| Doenças do metabolismo e da nutrição     |                  | Diminuição do apetite |                  | Hiponatremia*   |                                 |                         |

| Sistema Corporal                  | Muito frequentes                                  | Frequentes  | Pouco frequentes   | Raros   | Muito raros         | Frequência desconhecida  |
|-----------------------------------|---|---|--|---|---------------------|--|
| Perturbações do foro psiquiátrico | Insónia   | Estado confusional*,<br>Despersonalização*,<br>Sonhos anómalos,<br>Nervosismo,<br>Diminuição da libido,<br>Agitação*,<br>Anorgasmia | Mania,<br>Hipomania,<br>Alucinações,<br>Desrealização,<br>Orgasmo anómalo,<br>Bruxismo*,<br>Apatia | Delírio*  |                     | Ideação suicida e comportamento os suicidas <sup>a</sup> ,<br>Agressividade <sup>b</sup> |
| Doenças do sistema nervoso        | Cefaleias* <sup>c</sup> ,<br>Tonturas,<br>Sedação | Acatísia*,<br>Tremores,<br>Parestesia,<br>Disgeusia   | Síncope,<br>Mioclonia,<br>Perturbações do equilíbrio*,<br>Coordenação anómala,<br>Disquinesia*     | Síndrome neuroléptica maligna (SNM)*,<br>Síndrome serotoninérgica*,<br>Convulsões,<br>Distonia* | Disquinesia tardia* |  |
| Afeções oculares                  |   | Afeção ocular,<br>Perturbações de acomodação incluindo visão turva,<br>Midríase   |  | Glaucoma de ângulo fechado*   |                     |  |
| Afeções do ouvido e do labirinto  |   | Acufeno   |  |   |                     | Vertigens  |



| Sistema Corporal                                      | Muito frequentes                           | Frequentes   | Pouco frequentes  | Raros   | Muito raros | Frequência desconhecida |
|---|--|--|---|---|-------------|-------------------------|
| Cardiopatias  |  | Taquicardia , Palpitações *                          | Torsade de Pointes*, Taquicardia ventricular*, Fibrilhação ventricular, Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma* |   |             |                         |
| Vasculopatias   |  | Hipertensão , Rubor quente                           | Hipotensão ortostática, Hipotensão*   |   |             |                         |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino      |  | Dispneia*, Bocejos                                   |   | Doença pulmonar intersticial*, Eosinofilia pulmonar*                            |             |                         |
| Doenças gastrointestinais                             | Náuseas, Xerostomia, Obstipação            | Diarreia*, Vômitos                                   | Hemorragia gastrointestinal   | Pancreatite   |             |                         |
| Afeções hepatobiliares                                |  |  | Testes da função hepática anômalos*   | Hepatite*   |             |                         |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos            | Hiperhidros e (incluindo suores noturnos)* | Erupção cutânea, Prurido*                            | Urticária*, Alopecia*, Equimose, Agioedema*, Reação de fotossensibilização  | Síndrome de Stevens-Johnson*, Necrólise epidérmica tóxica*, Eritema multiforme* |             |                         |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos |  | Hipertonia   |   | Rabdomiólise*   |             |                         |
| Doenças renais e urinárias                            |  | Hesitação urinária, Retenção urinária, Polaquiúria * | Incontinência urinária*   |   |             |                         |

| Sistema Corporal   | Muito frequentes | Frequentes   | Pouco frequentes | Raros | Muito raros                      | Frequência desconhecida |
|--|------------------|--|------------------|-------|----------------------------------|-------------------------|
| Doenças dos órgãos genitais e da mama                      |                  | Menorragia *,<br>Metrorragia *,<br>Disfunção erétil,<br>Perturbações da ejaculação |                  |       |                                  |                         |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração |                  | Fadiga,<br>Astenia,<br>Arrepios  |                  |       | Hemorragia das mucosas*          |                         |
| Exames complementares de diagnóstico                       |                  | Diminuição de peso,<br>Aumento de peso,<br>Aumento do colesterol sanguíneo         |                  |       | Aumento do tempo de hemorragia * |                         |

\* RAM identificadas pós-comercialização.

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

<sup>b</sup> Ver secção 4.4

<sup>c</sup> Num conjunto de ensaios clínicos, a incidência de cefaleias com venlafaxina e placebo foi semelhante.

#### Interrupção do tratamento

A suspensão 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 vómitos, 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 suspensão de forma gradual através do escalonamento de doses (ver secções 4.2 e 4.4).

#### População pediátrica

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 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 outros medicamentos. Os acontecimentos relatados mais frequentemente em casos de sobredosagem incluem taquicardia, alterações do estado de consciência (desde sonolência a coma), midríase, convulsões e vómitos. Outros acontecimentos notificados incluíram alterações eletrocardiográficas (por exemplo, prolongamento do intervalo QT, bloqueio de tronco, 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

Código ATC: N06A X16.

#### Mecanismo de ação

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 recaptção neuronal da serotonina e da noradrenalina. A venlafaxina é também um inibidor fraco da recaptção 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 recaptção 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 monoamina-oxidase (MAO).

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

## Eficácia e segurança clínicas

### 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 até 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 no final da 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, 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, respetivamente. Após a administração de venlafaxina 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 cápsula de libertação prolongada, a cápsula de libertação prolongada proporciona uma taxa mais baixa de absorção, mas a mesma extensão de absorção, comparativamente ao 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  $4,4 \pm 1,6$  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, pelo CYP2D6. Estudos in vitro e in vivo indicam que a venlafaxina é metabolizada em N-desmetilvenlafaxina, um metabolito menor e menos ativo, pelo CYP3A4. Estudos in vitro e in vivo indicam que a venlafaxina é um inibidor fraco do CYP2D6. A venlafaxina não inibiu o CYP1A2, o CYP2C9, ou o 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 inativos menores (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 do CYP2D6

As concentrações plasmáticas de venlafaxina são mais elevadas nos metabolizadores fracos do 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.

#### 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 interindividual. Os dados de doentes com compromisso hepático grave são limitados (ver secção 4.2).

#### 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 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

Sílica anidra coloidal,  
Estearato de magnésio,  
Hidrogenofosfato de cálcio,  
Acetato de polivinilo,  
Polivinilpirrolidona,  
Laurilsulfato de sódio,  
Macrogol,  
Dióxido de titânio (E171),  
Talco,  
Eudragit RS 30.

### 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

Genexin 37,5 mg:

Blister de Alu/Alu , em embalagens unitárias de 10 e 30.

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) em embalagens de 10 e 30.

Genexin 75 mg:

Blister de Alu/Alu , em embalagens unitárias de 10 e 30.

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) em embalagens de 10 e 30.

Genexin 150 mg:

Blister de Alu/Alu , em embalagens unitárias de 10, 30 e 60.

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) em embalagens de 10, 30 e 60.

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

Decomed Farmacêutica, Lda.

Rua Sebastião e Silva, n.º 56

2745-838 Queluz

Portugal

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

Genexin 37,5 mg comprimidos de libertação prolongada

N.º de registo: 5974290 – 10 comprimidos de libertação prolongada, 37.5 mg, blister Alu/Alu

N.º de registo: 5974399 – 30 comprimidos de libertação prolongada, 37.5 mg, blister Alu/Alu

N.º de registo: 5974498 – 10 comprimidos de libertação prolongada, 37.5 mg, frasco HDPE

N.º de registo: 5974597 – 30 comprimidos de libertação prolongada, 37.5 mg, frasco HDPE

Genexin 75 mg comprimidos de libertação prolongada

N.º de registo: 5975099 – 10 comprimidos de libertação prolongada, 75 mg, blister Alu/Alu

N.º de registo: 5975198 – 30 comprimidos de libertação prolongada, 75 mg, blister Alu/Alu

N.º de registo: 5975297 – 10 comprimidos de libertação prolongada, 75 mg, frasco HDPE

N.º de registo: 5975396 – 30 comprimidos de libertação prolongada, 75 mg, frasco HDPE

Genexin 150 mg comprimidos de libertação prolongada

N.º de registo: 5099510 – 10 comprimidos de libertação prolongada, 150 mg, blister Alu/Alu

N.º de registo: 5099528 – 30 comprimidos de libertação prolongada, 150 mg, blister Alu/Alu

N.º de registo: 5099536 – 60 comprimidos de libertação prolongada, 150 mg, blister Alu/Alu

N.º de registo: 5099544 – 10 comprimidos de libertação prolongada, 150 mg, frasco HDPE

N.º de registo: 5099551 – 30 comprimidos de libertação prolongada, 150 mg, frasco HDPE

N.º de registo: 5099569 – 60 comprimidos de libertação prolongada, 150 mg, frasco HDPE

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

Genexin 37,5 mg comprimidos de libertação prolongada e Genexin 75 mg comprimidos de libertação prolongada

Data da primeira autorização: 29 de setembro de 2006

Genexin 150 mg comprimidos de libertação prolongada

Data da primeira autorização: 02 de abril de 2008

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/03/2020