



Venlafaxina HCl **(Port.344 – C1)**

Nome Em Inglês: Venlafaxine Hydrochloride

Preparações Comerciais contendo Venlafaxina: Efexor XR

Sinonímia: cloridrato de (R/S)-1-[(2-dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil] ciclohexanol.

Formula Molecular: C₁₇H₂₇NO₂. HCl

Peso Molecular: 313,9

CAS N°: 99300-78-4

Fator de correção: 1,13

AÇÃO:

A venlafaxina é um antidepressivo estruturalmente novo quimicamente não relacionado aos agentes tricíclicos, tetracíclicos ou outros antidepressivos disponíveis.

Farmacodinâmica

Acredita-se que o mecanismo antidepressivo da venlafaxina em humanos esteja associado à sua potencialização da atividade neurotransmissora no sistema nervoso central. Estudos pré-clínicos mostraram que a venlafaxina e seu principal metabólito ativo, ODV, são potentes inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina. A venlafaxina também inibe fracamente a recaptação de dopamina. Estudos em animais indicam que os antidepressivos tricíclicos podem reduzir a resposta dos receptores b-adrenérgicos após administração crônica. Já a venlafaxina e o ODV reduzem a resposta dos receptores b-adrenérgicos tanto após administração aguda (dose única) quanto crônica. Estes resultados podem sugerir um início mais rápido da atividade de venlafaxina. A venlafaxina e o ODV são muito semelhantes quanto à sua ação global na recaptação de neurotransmissores.

A venlafaxina não tem virtualmente afinidade com os receptores colinérgicos muscarínicos, H₁ - histaminérgicos ou α₁ - adrenérgicos in vitro do cérebro de rato. A atividade farmacológica nestes receptores pode estar relacionada com vários efeitos colaterais observados com outros antidepressivos, tais como efeitos anticolinérgicos, sedativos e cardiovasculares.

A venlafaxina não apresenta atividade inibidora da monoaminoxidase (MAO).

Estudos in vitro demonstraram que a venlafaxina virtualmente não apresenta afinidade com receptores de opiáceos, benzodiazepinas, fenciclidina (PCP) ou ácido N-metil-D-aspartico (NMDA). A venlafaxina também não produz liberação de norepinefrina em preparados de tecido cerebral. Ela não tem atividade estimulante significativa do Sistema Nervoso Central



(SNC) em roedores. Em estudos de discriminação de drogas em primatas, a venlafaxina não apresentou risco significativo de abuso por estimulação ou depressão.

Farmacocinética

Concentrações de venlafaxina e ODV em estado de equilíbrio são atingidas em um período de 3 dias de tratamento com doses orais múltiplas. A venlafaxina e o ODV apresentaram cinética linear na faixa de dose de 75 a 450 mg/dia. A média \pm DP da depuração plasmática em estado de equilíbrio de venlafaxina e ODV é $1,3 \pm 0,6$ e $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg, respectivamente; a meia-vida de eliminação aparente é 5 ± 2 e 11 ± 2 horas, respectivamente; e o volume de distribuição aparente (estado de equilíbrio) é $7,5 \pm 3,7$ e $5,7 \pm 1,8$ l/kg, respectivamente.

Absorção

Com base em estudos de balanço de massa, pelo menos 92% de uma dose oral única de venlafaxina é absorvida, indicando que a absorção de venlafaxina é quase completa. Entretanto, o metabolismo pré-sistêmico da venlafaxina (o qual forma principalmente o metabólito ativo, ODV) reduz a biodisponibilidade absoluta da venlafaxina para $42\% \pm 15\%$.

Após a administração de EFEXOR XR (venlafaxina), as concentrações plasmáticas máximas de venlafaxina e ODV são alcançadas dentro de $6,0 \pm 1,5$ e $8,8 \pm 2,2$ horas, respectivamente. A taxa de absorção de venlafaxina a partir de cápsulas de EFEXOR XR (venlafaxina) é mais lenta do que sua taxa de eliminação. Portanto, a meia-vida de eliminação aparente de venlafaxina após administração de EFEXOR XR (venlafaxina) (15 ± 6 h) é na verdade a meia-vida de absorção ao invés da meia-vida de disposição real (5 ± 2 h) observada após administração de um comprimido de liberação imediata.

Quando doses diárias iguais de venlafaxina foram administradas como comprimidos de liberação imediata ou como cápsulas de liberação prolongada, a exposição (AUC, área sob a curva de concentração) tanto para venlafaxina quanto para ODV foi semelhante para os dois tratamentos, e a variação nas concentrações plasmáticas foi levemente menor após tratamento com EFEXOR* XR (venlafaxina) cápsulas. Portanto, cápsulas de venlafaxina de liberação prolongada fornecem uma taxa de absorção mais lenta, porém com a mesma extensão de absorção (isto é, AUC), que o comprimido de venlafaxina de liberação imediata.

Distribuição

O grau de ligação de venlafaxina às proteínas plasmáticas humanas é de $27\% \pm 2\%$ em concentrações variando de 2,5 a 2215 ng/ml, e o grau de ligação de ODV às proteínas plasmáticas humanas é de $30\% \pm 12\%$ em concentrações variando de 100 a 500 ng/ml. Interações com drogas induzidas por ligação proteica com administração concomitante de



venlafaxina não são esperadas. Após administração intravenosa, o volume de distribuição de venlafaxina no estado de equilíbrio é de $4,4 \pm 1,9$ l/kg, indicando que a venlafaxina distribui-se bem por toda a água corpórea.

Metabolismo

Após a absorção, a venlafaxina sofre extenso metabolismo pré-sistêmico no fígado. O principal metabólito da venlafaxina é o ODV, mas a venlafaxina também é metabolizada para N-desmetilvenlafaxina, N,O-didesmetilvenlafaxina e outros metabólitos menores. Estudos in vitro indicam que a formação de ODV é catalisada pela CYP2D6 e que a formação de N-desmetilvenlafaxina é catalisada pela CYP3A3/4. Os resultados dos estudos in vitro foram confirmados em um estudo clínico com pacientes metabolizadores lentos ou rápidos da CYP2D6. Contudo, apesar das diferenças metabólicas entre os indivíduos metabolizadores lentos ou rápidos da CYP2D6, a exposição total às duas espécies ativas somadas (venlafaxina e ODV) foi semelhante nos dois grupos de metabolização. Portanto, pacientes com baixo e elevado metabolismo da CYP2D6 podem ser tratados com o mesmo regime de tratamento de EFEXOR XR (venlafaxina).

Excreção

Aproximadamente 87% de uma dose de venlafaxina é recuperada na urina dentro das 48 horas após uma dose única radio-marcada como venlafaxina inalterada (5%) ODV não conjugada (29%), ODV conjugada (26%) ou outros metabólitos menores inativos (27%) e 92% da dose radioativa é recuperada dentro de 72 horas. Portanto, a eliminação renal de venlafaxina e seus metabólitos é a via principal de excreção.

INDICAÇÕES:

Depressão; Transtorno de ansiedade generalizada

POSOLOGIA:

Recomenda-se que EFEXOR XR (venlafaxina) seja ingerido em dose única, uma vez ao dia, junto com alimentos, de manhã ou à noite, aproximadamente na mesma hora. Cada cápsula deve ser engolida inteira com a ajuda de líquidos

Tratamento Inicial:

Depressão - 75 mg/dia, administrada em dose única, duas ou três tomadas.

Transtorno de ansiedade generalizada - 75 mg/dia, administrada em dose única, duas ou três tomadas.



A dose poderá ser aumentada gradativamente até 150mg ao dia, em duas ou três tomadas, de acordo com a resposta clínica.

CONTRA-INDICAÇÕES:

É contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um de seus componentes.

O uso concomitante em pacientes que tomam inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) é contra-indicada

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Suicídio

O risco de tentativa de suicídio deve ser considerado em todos os pacientes deprimidos. As prescrições de Venlafaxina devem ser feitas considerando a menor quantidade de cápsulas necessária para o controle adequado do tratamento do paciente de modo a reduzir a possibilidade de superdosagem.

Ativação da mania/hipomania

Como com qualquer antidepressivo, Venlafaxina deve ser usado com cuidado em pacientes com histórico de comportamento maníaco.

Convulsões

O tratamento com Venlafaxina, bem como com todos antidepressivos, deve ser iniciado com cuidado em pacientes com história de convulsão. O uso deve ser interrompido se algum paciente desenvolver convulsões.

Reações alérgicas

Deve-se advertir os pacientes para que informem seu médico se desenvolverem erupção cutânea, urticária ou fenômeno alérgico relacionado.

Hiponatremia

Casos de hiponatremia, incluindo SIADH (Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético) foram relatados com venlafaxina geralmente em pacientes idosos e em pacientes sob diureticoterapia ou hipovolêmicos. Raros casos de hiponatremia foram relatados com venlafaxina, em geral em pacientes idosos, os quais se resolveram com a interrupção da droga.

Interferência com desempenho cognitivo e motor

Embora a venlafaxina não parece afetar o desempenho do comportamento psicomotor, cognitivo ou complexo em voluntários saudáveis, qualquer droga psicoativa pode prejudicar o julgamento, pensamento ou habilidades motoras e os pacientes devem ser advertidos quanto ao manejo de máquinas perigosas, incluindo automóveis, até que estejam razoavelmente certos de que o tratamento com a droga não os afeta adversamente.

Carcinogênese

Estudos com venlafaxina em ratos e camundongos não revelaram evidência de



carcinogênese. A venlafaxina não foi mutagênica em uma ampla variedade de testes in vitro e in vivo.

Uso durante a gravidez

Em um estudo teratogênico em ratos, a venlafaxina foi administrada oralmente em doses até 80 mg/kg/dia (aproximadamente 11 vezes a dose máxima recomendada para humanos). Fetotoxicidade caracterizada por atraso no crescimento foi observada no grupo tratado com 80 mg/kg/dia; isso poderia estar relacionado à toxicidade materna neste nível de dose. A sobrevivência fetal e o desenvolvimento morfológico, não foram afetados com nenhuma dose. Em um outro estudo teratogênico, coelhos receberam doses de venlafaxina até 90 mg/kg/dia (cerca de 12 vezes a dose máxima recomendada para humanos). A fetotoxicidade, manifestada pela reabsorção e perda fetal, foi ligeiramente maior na dose de 90 mg/kg/dia; tais efeitos podem estar relacionados à toxicidade materna. Não foram observados efeitos teratogênicos associados à venlafaxina em espécie alguma com qualquer dose. A segurança da venlafaxina para uso na gravidez humana não foi determinada. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Uso durante a lactação

Em estudos pré-clínicos descobriu-se que a venlafaxina e o ODV passam para o leite de ratas lactantes. Venlafaxina e seus metabólitos são excretados no leite humano. Venlafaxina não deve ser usado durante a gravidez ou por lactantes a não ser que os benefícios potenciais superem os possíveis riscos. As pacientes devem avisar o médico se ficarem grávidas ou se pretenderem engravidar durante o tratamento.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia em pacientes abaixo dos 18 anos não foram estabelecidas e tal uso não é recomendado.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da monoaminooxidase - O uso concomitante de Venlafaxina em pacientes em tratamento com IMAOs é contra-indicado.

O risco do uso da venlafaxina em combinação com outras drogas ativadoras do Sistema Nervoso Central não tem sido sistematicamente avaliado, com exceção das drogas listadas abaixo. Portanto, deve-se ter cuidado durante a administração concomitante de venlafaxina com tais drogas.

Os perfis farmacocinéticos da venlafaxina e O-desmetilvenlafaxina (ODV) não foram alterados quando venlafaxina e diazepam ou venlafaxina e lítio foram administrados concomitantemente a voluntários saudáveis. A venlafaxina não teve efeito nos perfis farmacocinéticos de diazepam ou lítio nesses estudos. A administração de venlafaxina não afetou os efeitos psicomotores e psicométricos induzidos por diazepam.



A venlafaxina administrada sob condições em estado de equilíbrio diminuiu a depuração oral total do haloperidol e resultou em um aumento na AUC de haloperidol. Além disso a Cmax do haloperidol aumentou quando co-administrado com a venlafaxina, mas a meia-vida de eliminação do haloperidol ($t_{1/2}$) permaneceu inalterada. O mecanismo que explica este fato é desconhecido.

A venlafaxina não afetou a 2-hidroxilação mediada por CYP2D6 de imipramina ou seu metabólito ativo, a desimipramina, o que indica que a venlafaxina não inibe a isoenzima CYP2D6. No entanto, a depuração renal da 2-hidroxidesemipramina foi reduzida com a co-administração de venlafaxina.

A imipramina inibiu parcialmente a formação de ODV mediada por CYP2D6. Contudo, a concentração total dos compostos ativos (venlafaxina e ODV) não foi afetada pela co-administração com a imipramina, e não foi necessário ajuste de dosagem.

A cimetidina inibiu o metabolismo de primeira passagem da venlafaxina mas não teve efeito aparente na formação ou eliminação de ODV, que está presente em quantidades muito maiores na circulação sistêmica. Não parece necessário nenhum ajuste de dosagem quando venlafaxina é co-administrado com a cimetidina. Para idosos ou pacientes com disfunção hepática a interação poderia ser potencialmente mais pronunciada e para tais pacientes indica-se monitoramento clínico quando EFEXOR XR (venlafaxina) for administrado com a cimetidina.

Os perfis farmacocinéticos de venlafaxina, ODV e etanol não foram alterados quando venlafaxina e etanol (0,5 g/kg, uma vez ao dia) foram administrados concomitantemente a voluntários saudáveis. A administração de venlafaxina em um regime estável não potenciou os efeitos psicomotores e psicométricos induzidos pelo etanol nesses mesmos pacientes quando não estavam recebendo venlafaxina.

Drogas que inibem as CYP2D6

Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que a venlafaxina é metabolizada para o metabólito ativo ODV pela CYP2D6, a isoenzima responsável pelo polimorfismo genético observado no metabolismo de muitos antidepressivos. Portanto, existe um potencial de interação medicamentosa entre EFEXOR XR (venlafaxina) e drogas que inibem o metabolismo da CYP2D6. Interações medicamentosas que reduzem o metabolismo de venlafaxina para ODV (veja discussão acima sobre a imipramina) aumentam potencialmente as concentrações plasmáticas de venlafaxina e diminuem as concentrações do metabólito ativo. Contudo, o perfil farmacocinético da venlafaxina em pacientes que recebem concomitantemente um inibidor da CYP2D6 não seria substancialmente diferente do perfil farmacocinético em pacientes metabolizadores lentos e rápidos da CYP2D6 (ver Metabolismo), e nenhum ajuste de dose é necessário.



Drogas metabolizadas por isoenzimas do citocromo P450

Estudos in vitro indicam que a venlafaxina é um inibidor relativamente fraco da CYP2D6. Esta informação foi confirmada em um estudo clínico de interações medicamentosas comparando o efeito de venlafaxina ao da fluoxetina no metabolismo mediado por CYP2D6 de dextrometorfano para dextrofano, e em estudos de interações medicamentosas em pacientes recebendo venlafaxina e imipramina, e venlafaxina e risperidona.

A venlafaxina não inibe a CYP3A4 in vitro. Esta informação foi confirmada in vivo pelos estudos clínicos de interações medicamentosas nos quais a venlafaxina não inibiu o metabolismo de vários substratos de CYP3A4, incluindo alprazolam, diazepam e terfenadina.

A venlafaxina não inibe o metabolismo de diazepam que é parcialmente metabolizado pela CYP2C19.

A venlafaxina não inibe CYP1A2 in vitro. Este achado foi confirmado in vivo por um estudo clínico de interação medicamentosa no qual a venlafaxina não inibiu o metabolismo da cafeína, um substrato da CYP1A2.

A venlafaxina não inibe CYP2C9 in vitro. A significância clínica desta informação é desconhecida.

Uma vez que o principal trajeto de eliminação para a venlafaxina ocorre através das isoenzimas CYP2D6 e CYP3A4, a ingestão concomitante de inibidores dessas duas potentes isoenzimas não é recomendada. Contudo, interações entre a absorção concomitante de inibidores desses dois caminhos (CYP2D6 e CYP3A4) e venlafaxina não têm sido estudadas.

A venlafaxina e o ODV são 27% e 30% ligadas às proteínas plasmáticas, portanto, não são esperadas interações medicamentosas decorrentes de ligação da proteína da venlafaxina e seu metabólito principal.

Uma avaliação retrospectiva dos eventos de estudo em pacientes que tomam venlafaxina concomitantemente com antihipertensivos ou hipoglicêmicos em estudos clínicos não forneceu evidência sugerindo incompatibilidade entre o tratamento com venlafaxina e tratamento tanto com agentes antihipertensivos ou hipoglicêmicos.

Não há estudos clínicos que avaliem o benefício do uso combinado de venlafaxina com outro antidepressivo.

O benefício da terapia eletroconvulsiva associada à terapia com venlafaxina não foi



avaliada.

Tem sido relatados elevação dos níveis de clozapina os quais foram temporariamente associados a efeitos adversos incluindo convulsões, após a adição de venlafaxina. Houve relatos de aumentos no tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina, ou de INR (relação internacional entre o tempo de protrombina observado e o tempo de protrombina padrão) quando a venlafaxina foi administrada a pacientes recebendo terapia de warfarina.

REAÇÕES ADVERSAS:

Os efeitos adversos mais comumente observados foram queixas relativas ao sistema nervoso, incluindo tonturas, boca seca, insônia, nervosismo, tremores e sonolência; queixas gastrointestinais, incluindo anorexia, constipação, náusea, vômitos; e ejaculação/orgasmo anormal, sudorese, visão turva, bocejo e astenia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1) www.bularioonline.com.br. Acessado em 26 de Abril de 2004.
- 2) Merck Index. 13th Edition. EUA
- 3) Batistuzzo, J.A.O e outros - Formulário médico farmacêutico – 2ª Edição

