succinato de desvenlafaxina monoidratado

RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA

Comprimidos revestidos de liberação prolongada

50mg

100mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

succinato de desvenlafaxina monoidratado

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação prolongada 50 mg: embalagem com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada 100 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de succinato de desvenlafaxina monoidratado 50 mg contém:

succinato de desvenlafaxina monoidratado.....75,87 mg

(equivalente a 50 mg de desvenlafaxina).

Excipientes: celulose microcristalina, hipromelose, talco, estearato de magnésio, copolímero de álcool polivinílico e macrogol, álcool polivinílico, dióxido de silício, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido de succinato de desvenlafaxina monoidratado 100 mg contém:

succinato de desvenlafaxina monoidratado.....151,77 mg

(equivalente a 100 mg de desvenlafaxina).

Excipientes: celulose microcristalina, hipromelose, talco, estearato de magnésio, copolímero de álcool polivinílico e macrogol, álcool polivinílico, dióxido de silício, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e amarelo de quinolina.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Succinato de desvenlafaxina monoidratado (succinato de desvenlafaxina monoidratado) é indicado para o tratamento do transtorno depressivo maior (TDM).

Succinato de desvenlafaxina monoidratado não é indicado para uso em nenhuma população pediátrica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia da desvenlafaxina como tratamento da depressão foi estabelecida em quatro estudos de dose fixa, controlados por placebo, duplo-cegos e randomizados de 8 semanas e dois estudos de prevenção de recaídas em pacientes ambulatoriais adultos que atenderam aos critérios de transtorno depressivo maior do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV). No primeiro estudo, os pacientes receberam 100 mg (n = 114), 200 mg (n = 116) ou 400 mg (n = 113) de desvenlafaxina uma vez por dia ou placebo (n = 118). Em um segundo estudo, os pacientes receberam 200 mg (n = 121) ou 400 mg (n = 124) de desvenlafaxina uma vez por dia ou placebo (n = 124). Em outros dois estudos, os pacientes receberam 50 mg (n = 150 e n = 164) ou 100 mg (n = 147 e n = 158) de desvenlafaxina uma vez por dia ou placebo (n = 150 e n = 161).

A desvenlafaxina mostrou superioridade em relação ao placebo medida pela melhora na pontuação total na Escala de Classificação de Depressão de Hamilton de 17 itens (HAM-D_{17}) em quatro estudos, e com base na Escala de Impressões Clínicas Globais – Melhora (CGI-I) em três dos quatro estudos.

Em um estudo de longo prazo, pacientes ambulatoriais adultos atendendo aos critérios de transtorno depressivo maior do DSM-IV, que responderam a 8 semanas de um tratamento agudo aberto com 50 mg/dia de desvenlafaxina e, subsequentemente, se mantiveram estáveis por 12 semanas com a desvenlafaxina, foram randomizados de maneira duplo-cega para permanecerem no tratamento ativo ou mudarem para placebo por até 26 semanas de observação para recidiva. A resposta durante a fase aberta foi definida como pontuação total na HAM-$D_{17} \leq 11$ e na CGI-I ≤ 2 na avaliação do Dia 56; a estabilidade foi definida como não tendo pontuação total na HAM-$D_{17} \geq 16$ em qualquer visita ao consultório. A recidiva durante a fase duplo-cega foi definida da seguinte maneira: (1) pontuação total na HAM-$D_{17} \geq 16$ em qualquer visita ao consultório, (2) descontinuação por resposta de eficácia insatisfatória, (3) hospitalização por depressão, (4) tentativa de suicídio, ou (5) suicídio. Pacientes que receberam tratamento contínuo de desvenlafaxina apresentaram, estatisticamente, tempo significativamente mais longo para a recidiva quando comparado com placebo. Em 26 semanas, a probabilidade estimada de recidiva de Kaplan-Meier foi 14% com o tratamento com a desvenlafaxina *versus* 30% com placebo.

Em um segundo estudo de longo prazo, os pacientes ambulatoriais adultos que atenderam aos critérios de transtorno depressivo maior do DSM-IV e que responderam a 12 semanas de tratamento agudo com a desvenlafaxina foram randomizados para a mesma dose (200 ou 400 mg/dia) que receberam durante o tratamento agudo ou para o placebo por até 26 semanas de observação para recidiva. A resposta durante a fase aberta foi definida como pontuação total na HAM-$D_{17} < 11$ na avaliação do Dia 84. A recorrência durante a fase duplo-cega foi definida da seguinte maneira: (1) pontuação total na HAM-$D_{17} \geq 16$ em qualquer visita ao consultório, (2) pontuação na CGI-I ≥ 6 (*versus* Dia 84) em qualquer visita ao consultório ou (3) descontinuação do estudo devido à resposta insatisfatória. Os pacientes que receberam o tratamento contínuo com a desvenlafaxina apresentaram taxas de recidiva significativamente menores em relação às 26 semanas subsequentes em comparação aos que receberam placebo.

As análises da relação entre o resultado do tratamento e a idade e o sexo não sugeriram nenhum diferencial de responsividade com base nessas características dos pacientes. Não havia informações suficientes para determinar o efeito da raça sobre o resultado nesses estudos.

Referências

1. DeMartinis NA, Yeung PP, Entsuah R, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:677-688.
2. Septien-Velez L, Pitrosky B, Padmanabhan SK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2007 Nov;22(6):338-47.
3. Kornstein SG, Clayton AH, Soares CN, et al. Analysis by age and sex of efficacy data from placebo-controlled trials of desvenlafaxine in outpatients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2010; 30(3):294-299.
4. Liebowitz MR, Manley AR, Padmanabhan SK, et al. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. Curr Med Res Opin. 2008 Jul;24(7):1877-90.
5. Boyer P, Montgomery S, Lopola U, et al. Efficacy, safety, and tolerability of fixed-dose desvenlafaxine 50 and 100 mg/day for major depressive disorder in a placebo-controlled trial. Int Clin Psychopharmacol. 2008 Sep;23(5):243-53.
6. Boyer P, Vialet C, Hwang E, Tourian KA. Efficacy of Desvenlafaxine 50 mg/d Versus Placebo in the Long-Term Treatment of Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind Trial. Prim Care Companion CNS Disord. 2015 Aug 27;17(4).
7. Rickels K, Montgomery SA, Tourian KA et al. Desvenlafaxine for the prevention of relapse in major depressive disorder: results of a randomized trial. J Clin Psychopharmacol. 2010 Feb;30(1):18-24.
8. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, *American Psychiatric Publishing, Inc.*, Washington D.C., 2000.
9. Bech P, Boyer P, Germain JM, et al. HAM-D17 and HAM-D6 sensitivity to change in relation to desvenlafaxine dose and baseline depression severity in major depressive disorder. *Pharmacopsychiatry*. 2010; 43(7):271-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Estudos pré-clínicos demonstraram que a desvenlafaxina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina e da noradrenalina (IRSN). A eficácia clínica da desvenlafaxina está relacionada ao aumento de ação desses neurotransmissores no sistema nervoso central.
A desvenlafaxina não possui afinidade significativa por vários receptores, incluindo receptores muscarínico-colinérgicos, histaminérgicos H_1 ou α_1-adrenérgicos *in vitro*. Foi sugerido que a atividade farmacológica nesses receptores está associada a vários efeitos anticolinérgicos, sedativos e cardiovasculares observados com outros medicamentos psicotrópicos. No mesmo ensaio abrangente de perfil de ligação, a desvenlafaxina também não apresentou afinidade significativa por vários canais iônicos, incluindo canais de íon cálcio, cloreto, potássio e sódio. Também não apresentou atividade inibitória na monoaminoxidase (MAO). A desvenlafaxina não apresentou atividade significativa no estudo do canal de potássio cardíaco (hERG) *in vitro*.
Em modelos pré-clínicos com roedores, a desvenlafaxina demonstrou atividade preditiva de ações antidepressivas, ansiolíticas, termorreguladoras e propriedades inibitórias da dor.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética de dose única da desvenlafaxina é linear e proporcional à dose em um intervalo de dose de 50 a 600 mg/dia. A meia-vida terminal média ($t_{1/2}$) é de aproximadamente 11 horas. Com a administração uma vez por dia, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são atingidas em, aproximadamente, 4 a 5 dias. No estado de equilíbrio, o acúmulo de doses múltiplas da desvenlafaxina é linear e previsível a partir do perfil farmacocinético de dose única.
A farmacocinética da desvenlafaxina foi completamente avaliada em mulheres e homens. Houve diferenças mínimas com base no sexo; os dados de todos os indivíduos são apresentados a seguir.

Absorção e Distribuição

O succinato de desvenlafaxina monoidratado é bem absorvido, com uma biodisponibilidade oral absoluta de 80%. O tempo médio para a concentração plasmática máxima ($T_{máx}$) é de cerca de 7,5 horas após a administração oral. A AUC e a $C_{máx}$ de 6.747 ng.h/mL e 376 ng/mL, respectivamente, são observadas após doses múltiplas de 100 mg.

Efeitos dos Alimentos

Um estudo do efeito da presença de alimentos envolvendo a administração da desvenlafaxina a indivíduos saudáveis em jejum e na presença de alimentos (refeição com alto teor de gordura) indicou que a $C_{máx}$ aumentou cerca de 16% na presença de alimentos, enquanto as AUCs foram semelhantes. Essa diferença não é clinicamente significativa; portanto, a desvenlafaxina pode ser tomada independentemente das refeições.
A ligação a proteínas plasmáticas da desvenlafaxina é baixa (30%) e independente da concentração do medicamento. O volume de distribuição da desvenlafaxina em estado de equilíbrio após a administração intravenosa é de 3,4 L/kg, indicando a distribuição em compartimentos não vasculares.

Metabolismo e Eliminação

Aproximadamente 45% da desvenlafaxina é excretada inalterada na urina. A desvenlafaxina é metabolizada principalmente por conjugação (mediada por isoformas da UGT, incluindo UGT1A1, UGT1A3, UGT2B4, UGT2B15 e UGT2B17) e, em menor grau, através do metabolismo oxidativo.

Aproximadamente 19% da dose administrada é excretada como o metabólito glicuronídeo e < 5% como o metabólito oxidativo (N, O-didesmetilvenlafaxina) na urina. A CYP3A4 é a isoenzima do citocromo P450 predominante que age como mediador do metabolismo oxidativo (N-desmetilação) da desvenlafaxina.

Uso Geriátrico
Em um estudo conduzido com indivíduos saudáveis que receberam doses de até 300 mg, houve uma redução dependente da idade do *clearance* da desvenlafaxina, resultando em um aumento de 32% da $C_{máx}$ e um aumento de 55% dos valores da AUC dos indivíduos com mais de 75 anos em comparação aos indivíduos entre 18 e 45 anos. Não foram observadas diferenças em relação à segurança ou eficácia entre pacientes mais idosos (≥ 65 anos de idade) e pacientes mais jovens, mas não se pode desconsiderar a maior sensibilidade de alguns pacientes mais idosos. Não houve necessidade de ajuste de dose exclusivamente com base na idade; entretanto, uma possível redução da depuração renal da desvenlafaxina deve ser considerada ao determinar a dose (vide item 8. Posologia e Modo de Usar) a ser utilizada.

Uso Pediátrico
A segurança e a eficácia nos pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Pacientes com Insuficiência Renal
A farmacocinética do succinato de desvenlafaxina monoidratado 100 mg foi estudada em indivíduos com insuficiência renal leve (n = 9), moderada (n = 8) e grave (n = 7) e doença renal em estágio terminal (DRET) com necessidade de diálise (n = 9) e em indivíduos controle saudáveis pareados por idade (n = 8). A eliminação foi significativamente correlacionada com a depuração de creatinina. A depuração corpórea total foi reduzida em 29% na insuficiência renal leve, 39% na moderada, 51% na grave e 58% na DRET em comparação a indivíduos saudáveis. Esse *clearance* reduzido resultou em aumentos das AUCs de 42% nos indivíduos com insuficiência renal leve (CrCl de 24 h = 50-80 mL/min), 56% em moderada (CrCl de 24 h = 30-50 mL/min), 108% em grave (CrCl de 24 h < 30 mL/min) e 116% nos indivíduos com DRET.
A meia-vida terminal média ($t_{1/2}$) foi prolongada de 11,1 horas nos indivíduos saudáveis para 13,5; 15,5; 17,6 e 22,8 horas em indivíduos com insuficiência renal leve, moderada, grave e com DRET, respectivamente.
Menos de 5% do medicamento no organismo foi depurado durante um procedimento de hemodiálise padrão de 4 horas. Portanto, doses complementares não devem ser administradas a pacientes após a diálise. O ajuste de dose é recomendado em pacientes com insuficiência da função renal significativa (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Pacientes com Insuficiência Hepática
A farmacocinética do succinato de desvenlafaxina monoidratado 100 mg foi estudada em indivíduos com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A, n = 8), moderada (Child-Pugh B, n = 8), grave (Child-Pugh C, n = 8) e em indivíduos saudáveis (n = 12).
A AUC média foi aumentada em aproximadamente 31% e 35% nos pacientes com insuficiência hepática moderada e grave, respectivamente, em comparação aos indivíduos saudáveis. Os valores médios de AUC foram equivalentes em indivíduos com insuficiência hepática leve e em indivíduos saudáveis (diferença < 5%).
O *clearance* sistêmico (CL/F) foi diminuído em aproximadamente 20% e 36% em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave, respectivamente, em comparação a indivíduos saudáveis. Os valores de CL/F foram equivalentes em indivíduos com insuficiência hepática leve e em indivíduos saudáveis (diferença < 5%).
A $t_{1/2}$ média mudou de aproximadamente 10 horas em indivíduos saudáveis e em indivíduos com insuficiência hepática leve para 13 e 14 horas em insuficiência hepática moderada e grave, respectivamente (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Estudo Minucioso do Intervalo QTc
Em um estudo minucioso do intervalo QTc com critérios determinados de maneira prospectiva, em mulheres saudáveis, a desvenlafaxina não causou prolongamento do intervalo QT. Além disso, nenhum efeito sobre o intervalo QRS foi observado.

Dados Pré-Clínicos de Segurança

Carcinogenicidade
O succinato de desvenlafaxina monoidratado administrado por sonda oral a camundongos e ratos por 2 anos não aumentou a incidência de tumores em qualquer estudo.
Os camundongos receberam desvenlafaxina em doses até 500/300 mg/kg/dia (dose reduzida após 45 semanas de administração). A dose de 300 mg/kg/dia é 90 vezes (em mg/kg) a dose humana máxima recomendada (DHMR) de 200 mg/dia, e 7 vezes (em mg/m^2) a DHMR.
Os ratos receberam desvenlafaxina em doses até 300 mg/kg/dia (machos) ou 500 mg/kg/dia (fêmeas). A dose mais elevada foi de 90 (machos) ou 150 (fêmeas) vezes (em mg/kg) a DHMR de 200 mg/dia, e de 15 (machos) ou 24 (fêmeas) vezes (em mg/m^2) o DHMR de 200 mg/dia.

Mutagenicidade
A desvenlafaxina não foi mutagênica no ensaio *in vitro* de mutação bacteriana (teste de Ames) e não foi clastogênica em um ensaio *in vitro* de aberração cromossômica em culturas de células CHO, um ensaio *in vivo* de micronúcleo de camundongo, ou um ensaio *in vivo* de aberração

cromossômica em ratos. Além disso, a desvenlafaxina não foi genotóxica no ensaio *in vitro* de mutação de progressão de células CHO de mamíferos e foi negativa no ensaio *in vitro* de transformação celular de embriões de camundongos BALB/c-3T3.

Comprometimento da Fertilidade
Fertilidade reduzida foi observada em estudo pré-clínico, no qual ratos e ratas receberam succinato de desvenlafaxina monoidratado.
Este efeito foi notado em doses orais de aproximadamente 30 vezes (em mg/kg) e 5 vezes (em mg/m^2) a dose humana máxima (DHMR) de 200 mg/dia. Não houve efeito na fertilidade para doses orais de aproximadamente 9 vezes (em mg/kg) e 1,5 vezes (em mg/m^2) a DHMR. A relevância deste achado em humanos é desconhecida.

Teratogenicidade
Quando a desvenlafaxina foi administrada por via oral a ratas e coelhas prenhas durante o período de organogênese, não houve evidência de teratogenicidade em ratos com quaisquer doses testadas, até 30 vezes (em mg/kg) e até 5 vezes (em mg/m^2) a dose humana máxima recomendada (DHMR) de 200 mg/dia em ratos. Em coelhos, não houve evidência de teratogenicidade em doses até 23 vezes (em mg/kg) a DHMR de 200 mg/dia, ou 7 vezes (em mg/m^2) a DHMR. No entanto, os pesos fetais foram reduzidos em ratos com uma dose sem efeito de 30 vezes (em mg/kg) e 5 vezes (em mg/m^2) a DHMR.
Quando o succinato de desvenlafaxina monoidratado foi administrado por via oral a ratas prenhas durante a gestação e lactação, houve uma diminuição no peso das crias e aumento do número de mortes das crias durante os primeiros quatro dias de lactação. A causa dessas mortes não é conhecida. A dose sem efeito para a mortalidade das crias foi de 30 vezes (em mg/kg) e 5 vezes (em mg/m^2) a DHMR de 200 mg/dia. O crescimento e desempenho reprodutivo pós-desmame da cria não foram afetados pelo tratamento materno com desvenlafaxina na dose de 90 vezes (em mg/kg) e 15 vezes (em mg/m^2) a DHMR.
O tempo médio estimado para o início da ação terapêutica de succinato de desvenlafaxina monoidratado é de até 7 dias.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade ao succinato de desvenlafaxina monoidratado, ao cloridrato de venlafaxina ou a qualquer excipiente da formulação.
A desvenlafaxina é um inibidor da recaptação da serotonina e da noradrenalina. O succinato de desvenlafaxina monoidratado não deve ser usado em associação a um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) ou em, no mínimo, 14 dias após a descontinuação do tratamento com um IMAO. Com base na meia-vida do succinato de desvenlafaxina monoidratado, deve-se esperar no mínimo 7 dias após a interrupção do succinato de desvenlafaxina monoidratado antes de iniciar um IMAO. Iniciar o succinato de desvenlafaxina monoidratado em um paciente que esteja sendo tratado com um IMAO reversível, como a linezolida, ou em pacientes cujo azul de metileno intravenoso tenha sido administrado também é contraindicado em razão de um aumento do risco da síndrome da serotonina (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 5. Advertências e Precauções).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Piora Clínica de Sintomas Depressivos, Alterações Incomuns de Comportamento e Suicidalidade
O succinato de desvenlafaxina monoidratado é um IRSN (inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina), uma classe de medicamentos que pode ser usada para tratar a depressão. Todos os pacientes tratados com a desvenlafaxina devem ser monitorados adequadamente e observados atentamente para piora clínica e suicidalidade. Os pacientes, seus familiares e seus cuidadores devem ser estimulados a ficar alertas ao aparecimento de ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia (agitação psicomotora), hipomania, mania, outras alterações incomuns de comportamento, piora da depressão e ideação suicida, especialmente ao iniciar a terapia ou durante qualquer alteração da dose ou do esquema posológico. O risco de tentativa de suicídio deve ser considerado, especialmente em pacientes deprimidos, e a menor quantidade do medicamento, compatível com o bom tratamento do paciente, deve ser fornecida para reduzir o risco de superdose.
O suicídio é um risco conhecido da depressão e de alguns outros transtornos psiquiátricos e esses transtornos por si só são fortes preditores de suicídio. As análises agrupadas de estudos controlados por placebo de curto prazo de medicamentos antidepressivos (ISRSs [inibidores seletivos da recaptação de serotonina] e outros) demonstraram que esses medicamentos aumentam o risco de suicidalidade em crianças, adolescentes e adultos jovens (18 a 24 anos de idade) com depressão maior e outros transtornos psiquiátricos. Os estudos de curto prazo não demonstraram um aumento do risco de suicidalidade com antidepressivos em comparação ao placebo em adultos com mais de 24 anos; houve uma redução do risco de suicidalidade com antidepressivos em comparação ao placebo em adultos com 65 anos ou mais.

Efeitos da descontinuação do tratamento
Durante a comercialização de inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs) e inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs), houve relatos pós-comercialização de eventos adversos após a suspensão desses medicamentos, particularmente quando abruptos, incluindo: humor disfórico, irritabilidade, agitação, tontura, distúrbios sensoriais (por exemplo, parestesias, como sensações de choque elétrico), ansiedade, confusão, dor de cabeça, letargia, labilidade emocional, insônia, hipomania, tinido, convulsões, déficit visual e hipertensão. Embora esses eventos sejam geralmente autolimitados, houve relatos de sintomas graves de descontinuação, e às vezes esses efeitos podem ser prolongados e graves. Além disso, foram observados suicídios/pensamentos suicidas e agressividade em pacientes durante mudanças no regime posológico de desvenlafaxina, inclusive durante a descontinuação.
Os pacientes devem ser monitorados quando se interrompe o tratamento com desvenlafaxina. Recomenda-se uma redução gradual da dose, em vez da interrupção abrupta, sempre que possível. Se ocorrerem sintomas intoleráveis após uma diminuição da dose ou após a descontinuação do tratamento,

pode ser considerada a continuação da dose anteriormente prescrita (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 9. Reações Adversas). Em alguns pacientes, a descontinuação pode ocorrer durante períodos de meses ou mais.

Disfunção sexual
Inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSNs) podem causar sintomas de disfunção sexual (vide item 9. Reações Adversas). Houve relatos de disfunção sexual de longa duração onde os sintomas continuaram apesar da descontinuação dos IRSNs.

Mania/Hipomania
Em estudos clínicos, a mania foi relatada em 0,03% dos pacientes tratados com a desvenlafaxina. A ativação da mania/hipomania também foi relatada em uma pequena proporção de pacientes com transtorno afetivo maior que foram tratados com outros antidepressivos comercializados. Como ocorre com todos os antidepressivos, a desvenlafaxina deve ser usada com cautela em pacientes com história pessoal ou história familiar de mania ou hipomania (vide item 9. Reações Adversas).

Síndrome da Serotonina ou Reações Semelhantes à Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM)
Como ocorre com outros agentes serotoninérgicos, o desenvolvimento de uma síndrome da serotonina potencialmente fatal ou reações semelhantes à Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) pode ocorrer com o tratamento com a desvenlafaxina, particularmente com o uso concomitante de outros medicamentos serotoninérgicos incluindo ISRSs, IRSNs, anfetaminas e triptanos, com opioides, com medicamentos que prejudicam o metabolismo da serotonina (por exemplo, IMAOs, incluindo IMAOs reversíveis como a linezolida e o azul de metileno intravenoso), ou com antipsicóticos ou outros antagonistas da dopamina (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 4. Contraindicações). Os sintomas da síndrome da serotonina podem incluir alterações do estado mental (por exemplo, agitação, alucinações e coma), instabilidade autônoma (por exemplo, taquicardia, pressão arterial instável e hipertermia), aberrações neuromusculares (por exemplo, hiperreflexia, incoordenação) e/ou sintomas gastrintestinais (por exemplo, náusea, vômitos e diarreia). A síndrome da serotonina, em sua forma mais grave, pode assemelhar-se à SNM, que inclui a hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autônoma com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais e alterações do estado mental (vide item 6. Interações Medicamentosas).
Se o tratamento concomitante com a desvenlafaxina e outros agentes que podem afetar o sistema neurotransmissor serotonérgico e/ou dopaminérgico for clinicamente justificado, recomenda-se a observação rigorosa do paciente, particularmente durante o início do tratamento e os aumentos da dose.
O uso concomitante da desvenlafaxina com precursores da serotonina (como suplementos de triptofano) não é recomendado.

Glaucoma de Ângulo Fechado
Midríase foi relatada em associação à desvenlafaxina; portanto, pacientes com pressão intraocular aumentada ou aqueles em risco de glaucoma de ângulo fechado devem ser monitorados (vide item 9. Reações Adversas).

Administração Concomitante de Medicamentos Contendo venlafaxina e/ou desvenlafaxina
A desvenlafaxina é o principal metabólito ativo da venlafaxina. Os produtos contendo succinato de desvenlafaxina monoidratado não devem ser usados concomitantemente com os produtos contendo cloridrato de venlafaxina ou outros produtos contendo succinato de desvenlafaxina monoidratado.

Efeitos sobre a Pressão Arterial
Os aumentos da pressão arterial foram observados em alguns pacientes em estudos clínicos, particularmente com doses maiores. Hipertensão preexistente deve ser controlada antes do tratamento com a desvenlafaxina. Pacientes que recebem a desvenlafaxina devem realizar monitoração regular da pressão arterial. Casos de pressão arterial elevada com necessidade de tratamento imediato foram relatados com a desvenlafaxina. Os aumentos mantidos da pressão arterial podem ter consequências adversas. Para os pacientes que apresentam um aumento mantido da pressão arterial enquanto recebem a desvenlafaxina, a redução da dose ou a descontinuação deve ser considerada. Deve-se ter cautela com pacientes com condições clínicas que possam ser afetadas por aumentos da pressão arterial (vide item 9. Reações Adversas).

Distúrbios Cardiovasculares/Vasculares Cerebrais
Deve-se ter cautela na administração da desvenlafaxina a pacientes com distúrbios cardiovasculares, vasculares cerebrais ou do metabolismo lipídico. Aumentos da pressão arterial e da frequência cardíaca foram observados em estudos clínicos com a desvenlafaxina. A desvenlafaxina não foi avaliada sistematicamente em pacientes com história recente de infarto do miocárdio, doença cardíaca instável, hipertensão não controlada ou doença vascular cerebral. Os pacientes com esses diagnósticos, exceto doença vascular cerebral, foram excluídos dos estudos clínicos (vide item 9. Reações Adversas).

Angina Instável
A desvenlafaxina não foi sistematicamente avaliada em pacientes com angina instável, portanto, seu uso não é recomendado nessa população.

Lipídios Séricos
Aumentos relacionados à dose de desvenlafaxina do colesterol total sérico, do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e dos triglicerídeos, em jejum, foram observados em estudos clínicos. O controle periódico dos lipídios séricos deve ser realizado durante o tratamento com a desvenlafaxina, ficando a critério médico a frequência desse controle.

Convulsões
Casos de convulsão foram relatados em estudos clínicos com a desvenlafaxina. A desvenlafaxina não foi avaliada sistematicamente em pacientes com transtorno convulsivo. Os pacientes com história de convulsões foram excluídos dos estudos clínicos. A desvenlafaxina deve ser prescrita com cautela em pacientes com transtorno convulsivo (vide item 9. Reações Adversas).

Sangramento Anormal
Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores da receptação de serotonina-norepinefrina (IRSNs), incluindo a desvenlafaxina, podem aumentar o risco de eventos de sangramento. O uso concomitante de ácido acetilsalicílico, medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), varfarina e outros anticoagulantes pode contribuir para este risco. Estudos epidemiológicos de controle de caso e desenho de coorte demostraram uma associação entre o uso de drogas psicotrópicas que interferem na reabsorção de serotonina e a ocorrência de sangramento gastrintestinal superior. Sangramentos relacionados aos IRSNs e ISRSs variaram de equimose, hematoma, epistaxe e petéquia a hemorragias potencialmente fatais. Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de sangramento associado ao uso concomitante de desvenlafaxina e AINEs, ácido acetilsalicílico ou outras substâncias que afetam a coagulação ou sangramento.

Insuficiência Renal
Em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave ou com doença renal em estágio final (DREF), o clearance de desvenlafaxina estava diminuído, prolongando assim a meia vida de eliminação da droga. Como resultado, houve aumento potencial e clinicamente significativo da exposição à desvenlafaxina. O ajuste de dosagem (50 mg em dias alternados) é necessário para pacientes com insuficiência renal grave ou DREF. As doses não devem ser escalonadas em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave ou DREF.

Hiponatremia
Casos de hiponatremia e/ou da Síndrome da Secreção Inadequada do Hormônio Antidiurético (SSIHAD) foram descritos com IRSNs (incluindo succinato de desvenlafaxina monoidratado) e ISRSs, geralmente em pacientes hipovolêmicos ou desidratados, incluindo pacientes idosos e pacientes que tomam diuréticos (vide item 9. Reações Adversas).

Doença Pulmonar Intersticial e Pneumonia Eosinofílica
Doença pulmonar intersticial e pneumonia eosinofílica associadas à terapia com venlafaxina (droga mãe de desvenlafaxina) foram raramente relatadas. A possibilidade desses efeitos adversos deve ser considerada em pacientes tratados com desvenlafaxina que desenvolvem dispneia progressiva, tosse ou desconforto torácico. Esses pacientes devem ser submetidos a uma avaliação médica imediata e deve-se considerar a descontinuação da desvenlafaxina.

Fertilidade, Gravidez e Lactação
A segurança da desvenlafaxina na gravidez em humanos não foi estabelecida. Estudos demonstraram que a desvenlafaxina atravessa a placenta humana. A desvenlafaxina só deve ser administrada a mulheres grávidas se os benefícios esperados superarem os possíveis riscos. Se a desvenlafaxina for usada até ou logo antes do nascimento, os efeitos da descontinuação no recém-nascido devem ser considerados.
Complicações, incluindo a necessidade de suporte respiratório, alimentação por sonda ou hospitalização prolongada, foram relatadas em recém nascidos expostos a IRSNs ou ISRSs no final do terceiro trimestre. Essas complicações podem surgir imediatamente após o parto.
Dados de Coorte de Gravidez do Quebec relataram que, após a exposição a IRSNs (incluindo desvenlafaxina) durante a segunda metade da gravidez, hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN) foi identificada em 0,2% de todos os neonatos; não foi possível estabelecer significância estatística no risco aumentado de HPPN em resposta à exposição no segundo/terceiro trimestres.
Em um estudo observacional prospectivo, a mediana (intervalo interquartil [IQR]) de idade gestacional foi maior em bebês nascidos de mães controle do que aqueles nascidos de mães tratadas com antidepressivos (40 [39-40 semanas] vs 39 [38-40 semanas]); p <0,05). Os recém-nascidos nascidos de mães controle também tiveram uma mediana mais longa (IQR) de comprimento ao nascer (51 [49-51,6] cm vs 49 [47-51] cm; p <0,05) do que bebês nascidos de mães no grupo de casos. Os bebês também apresentavam anomalias comportamentais leves, categorizadas como funcionamento menos ideal para a habituação e agrupamentos motores e autonômicos [usando a Escala de Avaliação Comportamental Neonatal de Brazelton (BNBAS)]; no entanto, esses eventos foram autolimitantes e geralmente resolvidos em 1 a 2 semanas.
Em outro estudo, 6 dos 7 recém-nascidos com exposição intrauterina à venlafaxina a curto prazo apresentaram escores de Apgar aceitáveis ao nascimento; entretanto, uma melhora nos escores de Apgar aos 5 minutos foi observada em todos os 7 neonatos. Nenhum caso de retardo de crescimento intrauterino foi registrado. Os eventos adversos observados em 5 neonatos ao nascer incluíram desconforto respiratório, taquipneia, irritabilidade, tremores, sucção excessiva, rigidez, aumento do tônus, vômitos, hiper-reflexia, movimentos desorganizados dos membros, reatividade inicial diminuída, agitação, sono insuficiente e líquido/fezes abundante. Em 4 dos 5 recém-nascidos, os eventos se resolveram espontaneamente, sem a necessidade de qualquer tratamento farmacológico, enquanto um recém-nascido necessitou de ressuscitação e pressão positiva contínua nas vias aéreas (C-PAP) por 48 horas. Embora o desconforto respiratório tenha sido atribuído à concentração plasmática de venlafaxina ou desvenlafaxina ao nascimento, a ocorrência de outros eventos adversos correlacionados com os níveis decrescentes de venlafaxina sugere que esses eventos poderiam potencialmente sinalizar sintomas de abstinência no neonato após um declínio nos níveis de venlafaxina após exposição a níveis significativamente altos do fármaco no útero.

Um estudo longitudinal prospectivo com 201 mulheres com histórico de depressão maior que eram eutímicas no início da gravidez mostrou que as mulheres que interromperam a medicação antidepressiva durante a gravidez tinham maior probabilidade de apresentar uma recidiva de depressão maior do que as mulheres que continuaram a medicação antidepressiva.
A exposição a IRSNs do meio ao final da gravidez pode aumentar o risco de pré-eclâmpsia, e a exposição a IRSNs perto do parto pode aumentar o risco de hemorragia pós-parto.
A desvenlafaxina (O-desmetilvenlafaxina) é excretada no leite humano. Nenhum evento adverso ocorreu tanto nas mães lactantes quanto nos lactentes, no entanto, o efeito nos lactentes não foi estabelecido. A desvenlafaxina deve ser tomada por lactantes apenas se os benefícios esperados superarem os riscos possíveis.
Succinato de desvenlafaxina monoidratado é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso Pediátrico e Geriátrico
Vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas, item 8. Posologia e Modo de Usar e item 9. Reações Adversas.

Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas
Interferência com o Desempenho Cognitivo e Motor
Os resultados de um estudo clínico que avaliou os efeitos da desvenlafaxina sobre o desempenho comportamental de indivíduos saudáveis não revelou comprometimento clinicamente significativo do desempenho psicomotor, cognitivo ou do comportamento complexo. No entanto, como qualquer medicamento ativo do SNC pode prejudicar o julgamento, o raciocínio ou as habilidades motoras, os pacientes devem ser avisados sobre a operação de maquinário perigoso, incluindo automóveis, até que estejam razoavelmente certos de que a terapia com a desvenlafaxina não tem efeito adverso sobre a sua capacidade de desempenhar essas atividades.
Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Abuso e Dependência
Dependência Física e Psicológica
Embora a desvenlafaxina não tenha sido estudada sistematicamente em estudos pré-clínicos ou clínicos quanto a seu potencial para abuso, não foi observada nenhuma indicação de comportamento de busca por droga nos estudos clínicos.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)
As reações adversas, algumas das quais foram sérias, foram relatadas em pacientes que recentemente descontinuaram um inibidor da monoaminoxidase (incluindo IMAOs reversíveis, como a linezolida e o azul de metileno intravenoso) e iniciaram o tratamento com antidepressivos com propriedades farmacológicas semelhantes às da desvenlafaxina (IRSNs ou ISRSs) ou que recentemente descontinuaram a terapia com IRSN ou ISRS antes do início de um IMAO (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 5. Advertências e Precauções). O uso concomitante da desvenlafaxina em pacientes tomando inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) é contraindicado (vide item 4. Contraindicações).
Pelo menos 14 dias devem se passar entre a descontinuação de um IMAO e a introdução da terapia com desvenlafaxina. Além disso, deve haver pelo menos 7 dias de intervalo após a interrupção de desvenlafaxina antes do início de um IMAO.

Agentes Ativos do Sistema Nervoso Central (SNC)
O risco de usar a desvenlafaxina em combinação com outros medicamentos ativos do SNC não foi avaliado sistematicamente. Deve-se ter cautela quando a desvenlafaxina for tomada em associação a outros medicamentos ativos do SNC.

Síndrome Serotoninérgica
Como ocorre com outros agentes serotoninérgicos, a síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal, pode ocorrer com o tratamento com a desvenlafaxina, particularmente com o uso concomitante de outros agentes que podem afetar o sistema neurotransmissor serotonérgico [incluindo triptanos, ISRSs, outros IRSNs, anfetaminas, lítio, sibutramina, opioides (por exemplo fentanila e seus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina) ou erva de São João (*Hypericum perforatum*)], com medicamentos que prejudicam o metabolismo da serotonina (como os IMAOs, incluindo a linezolida [um antibiótico que é um IMAO não seletivo reversível] e o azul de metileno) ou com precursores da serotonina (como suplementos de triptofano) (vide item 8. Posologia e Modo de Usar, item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções).
Se o tratamento concomitante com a desvenlafaxina e um ISRS, um IRSN ou um agonista do receptor de 5-hidroxitriptamina [triptano] for clinicamente justificado, recomenda-se a observação rigorosa do paciente, especialmente durante o início do tratamento e os aumentos da dose. O uso concomitante da desvenlafaxina com precursores da serotonina (como suplementos de triptofano) não é recomendado (vide item 5. Advertências e Precauções).

Medicamentos que Interferem na Hemostase (por ex., anti-inflamatórios não esteroidais, ácido acetilsalicílico e varfarina)
O uso concomitante de um agente antiplaquetário ou anticoagulante com desvenlafaxina pode potencializar o risco de sangramento. Isto pode ser devido ao efeito de desvenlafaxina na liberação de serotonina pelas plaquetas. Os pacientes recebendo terapia com um agente plaquetário ou anticoagulante devem ser cuidadosamente monitorados quando a terapia com desvenlafaxina é iniciada ou descontinuada.

Etanol
Um estudo clínico demonstrou que a desvenlafaxina não aumenta o comprometimento das habilidades mentais e motoras causadas pelo etanol. No entanto, como ocorre com todos os medicamentos ativos do SNC, os pacientes devem ser aconselhados a evitar o consumo de álcool enquanto estiver tomando a desvenlafaxina.

Potencial de Outros Medicamentos Afetarem a desvenlafaxina

Inibidores da CYP3A4
A CYP3A4 está minimamente envolvida na eliminação da desvenlafaxina. Em um estudo clínico, o cetoconazol (200 mg, 2x/dia) aumentou a área sob a curva de concentração *vs.* tempo (AUC) da desvenlafaxina (dose única de 400 mg) em cerca de 43%, uma interação fraca, e a $C_{máx}$ em aproximadamente 8%. O uso concomitante da desvenlafaxina com inibidores potentes da CYP3A4 pode resultar em concentrações maiores da desvenlafaxina.

Inibidores de Outras Enzimas CYP
Com base em dados *in vitro*, não se espera que os medicamentos que inibem as isoenzimas CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2E1 tenham impacto significativo sobre o perfil farmacocinético da desvenlafaxina.

Potencial da desvenlafaxina de Afetar Outros Medicamentos

Medicamentos Metabolizados pela CYP2D6
Estudos clínicos demonstram que a desvenlafaxina não tem efeito clinicamente relevante sobre o metabolismo pela CYP2D6 na dose de 100 mg diariamente. Quando o succinato de desvenlafaxina monoidratado foi administrado na dose de 100 mg diariamente em associação a uma dose única de 50 mg de desipramina, um substrato da CYP2D6, a AUC da desipramina aumentou aproximadamente 17%. Quando a dose de 400 mg foi administrada, a AUC da desipramina aumentou aproximadamente 90%. Quando o succinato de desvenlafaxina monoidratado foi administrado na dose de 100 mg diariamente em associação a uma dose única de 60 mg de codeína, um substrato da CYP2D6 metabolizado em morfina, a AUC da morfina diminuiu aproximadamente 8%. O uso concomitante da desvenlafaxina com um medicamento metabolizado pela CYP2D6 pode resultar em concentrações maiores desse medicamento e concentrações menores de seus metabólitos da CYP2D6.

Medicamentos Metabolizados pela CYP3A4
In vitro, a desvenlafaxina não inibe nem induz as isoenzimas CYP3A4. Em um estudo clínico, a desvenlafaxina (400 mg diariamente) diminuiu a AUC do midazolam (dose única de 4 mg), um substrato da CYP3A4, em aproximadamente 31%. Em um segundo estudo, succinato de desvenlafaxina monoidratado 50 mg foi coadministrado diariamente com uma dose única de 4 mg de midazolam. A AUC e $C_{máx}$ do midazolam diminuíram em aproximadamente 29% e 14%, respectivamente. O uso concomitante da desvenlafaxina com um medicamento metabolizado pela CYP3A4 pode resultar em exposições menores a esse medicamento.

Medicamentos Metabolizados pela Combinação de CYP2D6 e CYP3A4 (tamoxifeno e aripiprazol)
Estudos clínicos demonstraram que a desvenlafaxina (100 mg diariamente) não tem um efeito clinicamente relevante sobre os medicamentos metabolizados pela combinação das enzimas CYP2D6 e CYP3A4.
Uma dose única de 40 mg de tamoxifeno, que é metabolizado nos metabólitos ativos 4-hidróxi-tamoxifeno e endoxifeno principalmente pela CYP2D6 com contribuições menores para o metabolismo pela CYP3A4, foi administrada em associação com o succinato de desvenlafaxina monoidratado (100 mg diariamente). A AUC aumentou 3% com a administração concomitante do succinato de desvenlafaxina monoidratado. A AUC do 4-hidróxi-tamoxifeno aumentou 9%. A AUC do endoxifeno foi reduzida em 12%.
O succinato de desvenlafaxina monoidratado foi administrado na dose de 100 mg diariamente em associação com uma dose única de 5 mg de aripiprazol, um substrato da CYP2D6 e CYP3A4 metabolizado no metabólito ativo deidro-aripirazol. A AUC de aripiprazol aumentou 6% com a administração concomitante do succinato de desvenlafaxina monoidratado. A AUC do deidro-aripiprazol aumentou 3% com a administração concomitante.

Medicamentos Metabolizados pela CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 e 2C19
In vitro, a desvenlafaxina não inibe as isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 e 2C19 e não seria de se esperar que afetasse a farmacocinética dos medicamentos que são metabolizados por essas isoenzimas do CYP.

Transportador da Glicoproteína P
In vitro, a desvenlafaxina não é substrato nem inibidor do transportador da glicoproteína P.

Interações Medicamentosas com Exames Laboratoriais
Testes de triagem de imunoensaio de urina falso-positivos para fenciclidina e anfetamina foram relatados em pacientes que tomam a desvenlafaxina. Isto é devido à falta de especificidade dos testes de triagem. Resultados falso-positivos podem ser esperados por vários dias após a descontinuação da terapia com a desvenlafaxina. Testes confirmatórios, tais como espectrometria de massa/cromatografia gasosa, distinguirão a desvenlafaxina da fenciclidina e anfetamina.

Terapia Eletroconvulsiva
Não há dados clínicos que estabeleçam os riscos e/ou benefícios da terapia eletroconvulsiva combinada ao tratamento do TDM com a desvenlafaxina.

Possíveis Alterações Laboratoriais
Houve relatos incomuns (≥ 0,1% e < 1%) de aumentos discretos aos níveis das transaminases séricas, alguns dos quais foram clinicamente significativos, sem aumentos concomitantes dos níveis de bilirrubina, em alguns pacientes tratados com succinato de desvenlafaxina monoidratado.

Lipídios
Elevações no colesterol sérico total em jejum, colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e triglicérides ocorreram nos estudos controlados. Algumas dessas anormalidades foram consideradas potencial e clinicamente significativas (vide item 5. Advertências e Precauções).
A porcentagem de pacientes que excedeu o valor limítrofe pré-determinado consta na Tabela 1.

Tabela 1: Incidência (%) de Pacientes com Anormalidades Lipídicas de Significância Clínica Potencial*

		Succinato de desvenlafaxina monoidratado			
	Placebo	**50 mg**	**100 mg**	**200 mg**	**400 mg**
Colesterol Total *(Aumento de ≥ 50 mg/dL e um valor absoluto de ≥ 261 mg/dL)	2	3	4	4	10
Colesterol LDL *(Aumento de ≥ 50 mg/dL e um valor absoluto de ≥ 190 mg/dL)	0	1	0	1	2
Triglicérides, em jejum *(Jejum: ≥ 327 mg/dL)	3	2	1	4	6

Proteinúria
Proteinúria maior que ou igual a traços foi observada nos estudos controlados de dose fixa (vide Tabela 2). Essa proteinúria não foi associada a aumentos no BUN ou na creatinina e, em geral, foi transitória.

Tabela 2: Incidência (%) de Pacientes com Proteinúria nos Estudos Clínicos de Dose Fixa

		Succinato de desvenlafaxina monoidratado			
	Placebo	**50 mg**	**100 mg**	**200 mg**	**400 mg**
Proteinúria	4	6	8	5	7

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.
Características físicas e organolépticas:
Succinato de desvenlafaxina monoidratado 50 mg: comprimido revestido rosa claro, circular e liso em ambas as faces.
Succinato de desvenlafaxina monoidratado 100 mg: comprimido revestido laranja avermelhado, circular e liso em ambas as faces.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A dose recomendada de succinato de desvenlafaxina monoidratado é de 50 mg uma vez por dia, com ou sem alimentos. Nos estudos clínicos, as doses de 50 a 400 mg/dia demonstraram ser eficazes, embora nenhum outro benefício fosse demonstrado nas doses maiores que 50 mg/dia. Com base no

julgamento clínico, se o aumento de dose for indicado para alguns pacientes, deve ocorrer gradativamente e em intervalos de no mínimo 7 dias. A dose máxima não deve exceder 200 mg/dia.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal
A dose inicial recomendada em pacientes com insuficiência renal grave (CrCl de 24h < 30 mL/min) ou doença renal em estágio terminal (DRET) é de 50 mg em dias alternados. Devido à variabilidade individual do *clearance* nesses pacientes, a individualização da dose pode ser desejável. Doses complementares não devem ser administradas aos pacientes após a diálise (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática
Nenhum ajuste de dose é necessário para os pacientes com insuficiência hepática (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas). Contudo, o escalonamento de doses acima de 100 mg/dia não é recomendado.

Uso Pediátrico
A segurança e a eficácia em pacientes com menos de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas.

Uso em Pacientes Idosos
Não é necessário ajuste de dose exclusivamente com base na idade; entretanto, uma possível diminuição na depuração renal da desvenlafaxina deve ser considerada ao determinar a dose a ser utilizada (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).
Maior sensibilidade de alguns pacientes idosos à desvenlafaxina não pode ser desconsiderada.

Descontinuação da desvenlafaxina
Foram relatados sintomas associados à descontinuação da desvenlafaxina assim como com outros IRSNs e ISRSs. Os pacientes devem ser monitorados para esses sintomas quando descontinuarem o tratamento. Uma redução gradativa da dose em vez da interrupção repentina é recomendada. Se ocorrerem sintomas intoleráveis após uma diminuição da dose ou na descontinuação do tratamento, o reinício da dose anteriormente prescrita deve ser considerado. Subsequentemente, o médico pode continuar a diminuir a dose, mas de forma mais gradativa (vide item 9. Reações Adversas). Em alguns pacientes, a descontinuação pode ocorrer durante períodos de meses ou mais.

Substituição do Tratamento com Outros Antidepressivos pelo Tratamento com a desvenlafaxina
Foram relatados sintomas de descontinuação quando o tratamento de pacientes com outros antidepressivos, incluindo venlafaxina, é substituído pelo tratamento com a desvenlafaxina. A descontinuação gradativa do antidepressivo inicial pode ser necessária para minimizar os sintomas da descontinuação.

Uso de desvenlafaxina com IMAOs Reversíveis, como a linezolida ou o azul de metileno
Não inicie a desvenlafaxina em um paciente que esteja sendo tratado com um IMAO reversível, como a linezolida, ou em pacientes cujo azul de metileno intravenoso tenha sido administrado em razão do aumento do risco da síndrome da serotonina (vide item 4. Contraindicações). Em um paciente que necessitar de tratamento mais urgente de uma condição psiquiátrica, intervenções não farmacológicas, incluindo hospitalização, devem ser consideradas.
Em alguns casos, um paciente que já esteja recebendo terapia com desvenlafaxina pode precisar de tratamento urgente com linezolida ou azul de metileno intravenoso. Caso alternativas aceitáveis para o tratamento com linezolida ou azul de metileno intravenoso não estejam disponíveis e os benefícios potenciais do tratamento com linezolida ou azul de metileno intravenoso compensem os riscos de síndrome de serotonina em um paciente específico, a desvenlafaxina deve ser interrompida imediatamente, e a linezolida ou o azul de metileno intravenoso podem ser administrados. O paciente deve ser monitorado quanto aos sintomas de síndrome de serotonina por duas semanas ou até 24 horas após a última dose da linezolida ou azul de metileno intravenoso, o que ocorrer primeiro (vide item 5. Advertências e Precauções). A terapia com desvenlafaxina pode ser retomada 24 horas após a última dose de linezolida ou azul de metileno intravenoso.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência dos Estudos Clínicos
A segurança da desvenlafaxina foi estabelecida em um total de 8.453 pacientes que foram expostos a, no mínimo, uma dose de desvenlafaxina variando de 10 a 400 mg/dia em estudos clínicos de TDM ou em experiência pós-comercialização. A segurança de longo prazo foi avaliada em 2.140 pacientes em estudos de TDM que foram expostos à desvenlafaxina por, no mínimo, 6 meses, com 421 pacientes expostos por 1 ano. Em geral, as reações adversas foram mais frequentes na primeira semana de tratamento.

Reações adversas por Classe de Sistema de Órgão (SOC) e categoria de frequência CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) listada por ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC

Classe de Sistema de Órgão	**Muito Comum ≥1/10**	**Comum ≥1/100 a <1/10**	**Incomum ≥1/1000 a <1/100**	**Rara ≥1/10.000 a <1/1.000**	**Muito Rara <1/10.000**	**Frequência não conhecida (não pode ser estimada através dos dados disponíveis)**
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade			
Distúrbios de metabolismo e nutrição		Redução do apetite		Hiponatremia		
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Síndrome de abstinência, ansiedade, nervosismo, sonhos anormais, irritabilidade, redução da libido, anorgasmia	Despersonalização, orgasmo anormal	Mania, hipomania, alucinação		
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça, tontura, sonolência	Tremor, parestesia, distúrbios de atenção, disgeusia	Síncope, discinesia	Síndrome serotoninérgica[*†], convulsão, distonia[‡]		
Distúrbios oculares		Visão borrada, midríase				
Distúrbios do ouvido e labirinto		Vertigem, tinido				
Distúrbios cardíacos		Taquicardia, palpitação		Cardiomiopatia do estresse (cardiomiopatia de Takotsubo)[*†]		
Distúrbios vasculares		Aumento da pressão sanguínea, fogachos	Hipotensão ortostática, extremidades frias			
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Bocejos	Epistaxe			
Distúrbios gastrintestinais	Náusea, boca seca	Diarreia, vômitos, constipação		Pancreatite aguda		
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Hiperhidrose	*Rash*	Alopecia	Síndrome de Stevens-Johnson[*†], angioedema, reação de fotossensibilidade		
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Rigidez musculoesquelética				
Distúrbios renais e urinários			Retenção urinária, hesitação urinária, proteinúria			
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas		Disfunção erétil[§], ejaculação tardia[§]	Distúrbio de ejaculação[§], falha na ejaculação[§], disfunção sexual			
Distúrbios gerais e condições no local da administração		Fadiga, astenia, calafrios, sensação de nervosismo				
Laboratoriais		Teste de função anormal do fígado, aumento de peso, redução de peso	Aumento do colesterol sanguíneo, aumento do triglicérides sanguíneo, aumento da prolactina sanguínea			

[*] Evento adverso identificado no pós-comercialização
[†] Frequência de reação adversa estimada usando "Regra de 3"

‡ Distonia foi identificada em pacientes com TDM
§ Frequência é calculada baseada em homens somente

Em um estudo conduzido com indivíduos saudáveis que utilizou os registros de polissonografia (PSG) e eletroencefalogramas (EEGs), obtidos durante o dia, para confirmar a potencial atividade antidepressiva, a desvenlafaxina aumentou a latência e reduziu a duração do sono REM. Os efeitos foram observados com a administração de doses diárias de 150 mg, 300 mg e 600 mg.

Eventos Adversos Cardíacos Isquêmicos
Nos estudos clínicos houve relatos incomuns de eventos adversos cardíacos isquêmicos, incluindo isquemia do miocárdio, infarto do miocárdio e obstrução coronariana com necessidade de revascularização; esses pacientes apresentavam múltiplos fatores de risco cardíaco subjacentes. Mais pacientes apresentaram esses eventos durante o tratamento com a desvenlafaxina em comparação ao placebo (vide item 5. Advertências e Precauções).

Angina Instável
Especificamente, em um estudo da desvenlafaxina para o tratamento de sintomas vasomotores em mulheres na pós-menopausa, eventos adversos cardíacos isquêmicos foram observados em cinco mulheres recebendo doses de desvenlafaxina superiores a 200 mg/dia. Estas pacientes tinham múltiplos fatores de risco subjacentes.

Sintomas da Descontinuação
As reações adversas ao medicamento relatadas em associação à descontinuação repentina, à redução da dose ou à descontinuação gradativa do tratamento em estudos clínicos de TDM em uma taxa ≥ 2% incluem: tontura, síndrome de abstinência, náusea e cefaleia. Em geral, os sintomas da descontinuação ocorreram mais frequentemente com doses mais altas e com maior duração da terapia (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 5. Advertências e Precauções).

Reações Adversas que Resultaram em Descontinuação da Terapia
As reações adversas mais comuns que resultaram em descontinuação em no mínimo 2% dos pacientes tratados com a desvenlafaxina nos estudos de curto prazo, até 12 semanas, foram náusea (2%); nos estudos em longo prazo, até 11 meses, nenhum evento resultou em descontinuação em no mínimo 2% dos pacientes e a uma taxa maior que a do placebo na fase duplo-cega.

Uso Geriátrico
Dos 7.785 pacientes em estudos clínicos de TDM tratados com a desvenlafaxina, 5% dos pacientes tinha 65 anos de idade ou mais. Nenhuma diferença global na segurança ou eficácia foi observada entre esses pacientes e pacientes mais jovens; no entanto, em estudos controlados por placebo de curto prazo, houve aumento na incidência de hipotensão ortostática sistólica e, em ambos os estudos controlados por placebo de curto e longo prazo, houve aumentos na pressão sanguínea sistólica em pacientes ≥ 65 anos de idade quando comparado a pacientes < 65 anos de idade tratados com a desvenlafaxina.

Reações Adversas Relatadas com Outros IRSNs
Embora o sangramento gastrintestinal não seja considerado uma reação adversa a desvenlafaxina, ele é uma reação adversa a outros IRSNs e também pode ocorrer com a desvenlafaxina.

Matriz Inerte Residual do Comprimido
Os pacientes recebendo desvenlafaxina podem encontrar a matriz inerte do comprimido nas fezes ou via colostomia. Os pacientes devem ser informados que o ingrediente ativo do medicamento já foi absorvido.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Há experiência clínica limitada com a superdose do succinato de desvenlafaxina monoidratado em humanos. Entre os pacientes incluídos nos estudos clínicos de TDM do succinato de desvenlafaxina monoidratado, houve quatro adultos que ingeriram doses maiores que 800 mg do succinato de desvenlafaxina monoidratado (4.000 mg [desvenlafaxina isoladamente], 900, 1.800 e 5.200 mg [em associação com outros medicamentos]); todos os pacientes se recuperaram. Além disso, uma criança de 11 meses de idade ingeriu acidentalmente 600 mg do succinato de desvenlafaxina monoidratado, foi tratada e se recuperou.
Não se conhece nenhum antídoto específico para a desvenlafaxina. A indução de vômitos não é recomendada. Devido ao volume moderado de distribuição desse medicamento, é improvável que a diurese forçada, a diálise, a hemoperfusão e a exsanguíneo transfusão sejam benéficas.
O tratamento deve consistir das medidas gerais utilizadas no tratamento de superdose com qualquer ISRS/IRSN. Garantir vias aéreas, oxigenação e ventilação adequadas. Monitorar o ritmo cardíaco e os sinais vitais. Medidas de suporte gerais e sintomáticas também são recomendadas. Lavagem gástrica com uma sonda orogástrica de grosso calibre com proteção adequada das vias aéreas, se necessária, pode ser indicada se realizada logo após a ingestão ou em pacientes sintomáticos. Carvão ativado deve ser administrado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS
MS 1.2352.0265
Farm. Resp.: Adriana M. C. Cardoso
CRF-RJ 6750

Fabricado e embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos - SP

Ou

Embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho - PE

Registrado por:
Ranbaxy Farmacêutica Ltda.
Av. Eugênio Borges, 1.060,
Arsenal - São Gonçalo - RJ
CEP: 24751-000
CNPJ: 73.663.650/0001-90
SAC: 0800 704 7222
Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
05/01/2022	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	04/11/2021	4353876/21-2	10506 - GENÉRICO - Modificação Pós-Registro - CLONE		**VP** DIZERES LEGAIS **VPS** 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS PVDC X 30 100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS PVDC X 30
30/12/2020	4639574/20-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS PVDC X 30 100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS PVDC X 30
18/12/2020	4513072/20-8	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Início da comercialização do produto.	VP/VPS	50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS PVDC X 30 100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS PVDC X 30

*VP/VPS: versão do paciente/ versão do profissional de saúde