Desve
succinato de desvenlafaxina monoidratado

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

FORMAS FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

APRESENTAÇÕES
Embalagem com 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada contendo 50 mg ou 100 mg de succinato de desvenlafaxina monoidratado.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de 50 mg contém:
succinato de desvenlafaxina monoidratado.....75,870 mg*
excipientes** q.s.p.....1 comprimido
* Cada 75,870 mg de succinato de desvenlafaxina monoidratado equivalem a 50mg de desvenlafaxina.
** hipromelose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, talco, álcool polivinílico, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido de 100 mg contém:
succinato de desvenlafaxina monoidratado.....151,770 mg*
excipientes** q.s.p.....1 comprimido
* Cada 151,770 mg de succinato de desvenlafaxina monoidratado equivalem a 100 mg de desvenlafaxina.
** hipromelose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, talco, álcool polivinílico, macrogol, dióxido de titânio, amarelo de quinolina laca de alumínio e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento do transtorno depressivo maior (TDM).
Este medicamento 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 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 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} ≥ 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. Montgomery SA, Fava M, Padmanabhan SK, et al. Discontinuation symptoms and taper/post studyemergent adverse events with desvenlafaxine treatment for major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24(6):296-305.
2. Clayton AH, Kornstein SG, Rosas G, et al. An integrated analysis of the safety and tolerability of desvenlafaxine compared with placebo in the treatment of major depressive disorder. *CNS Spectr* 2009; 14(4):183-95.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, *American Psychiatric Publishing, Inc.*, Washington D.C., 2000.
4. 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.
5. 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.
6. Kornstein SG, Clayton AH, Soares CN, et al. Analysis by age and sex of efficacy data from placebocontrolled trials of desvenlafaxine in outpatients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2010; 30(3):294-299.
7. Guico-Pabia CJ, Fayyad RS, Soares CN. Assessing the relationship between functional impairment/recovery and depression severity: a pooled analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012; 27(1): 1-7.
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 muscarínicocolinérgicos, 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 reduzid 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 diminuída 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/m2) 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/m2) 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/m2) 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/m2) 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/m2) 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/m2) 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/m2) 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. Este medicamento 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 USARe 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.

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 e triptanos), 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 estreito/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. REAÇOES 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 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. Este medicamento deve ser prescrito com cautela nesses pacientes (vide item 9.REAÇÕES ADVERSAS).

Efeitos da Descontinuação do Tratamento

Durante a comercialização dos IRSNs (inibidores da receptação de serotonina) e ISRSs (inibidores seletivos da receptação da serotonina), houve relatos espontâneos de eventos adversos que ocorreram na descontinuação desses medicamentos, especialmente quando repentina, incluindo os seguintes: humor disfórico, irritabilidade, agitação, tontura, distúrbios sensoriais (por exemplo, parestesias como sensações de choque elétrico), ansiedade, confusão, dores de cabeça, letargia, labilidade emocional, insônia, hipomania, tinido e convulsões. Embora esses eventos sejam geralmente autolimitados, houve relatos de sintomas sérios de descontinuação.
Os pacientes devem ser monitorados para sintomas na descontinuação do tratamento com desvenlafaxina. Uma redução gradativa da dose em vez da interrupção repentina é recomendada sempre que possível. Se ocorrerem sintomas intoleráveis após uma diminuição da dose ou na descontinuação do tratamento, o reinício da dose anteriormente prescrita deve ser considerado (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Sangramento Anormal

Os inibidores da receptação de serotonina (IRSNs) e inibidores seletivos da receptação da serotonina (ISRSs), 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. 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 succinato de desvenlafaxina monoidratado 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 (SSADH) 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. 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.
A desvenlafaxina (O-desmetilvenlafaxina) é excretada no leite humano. Devido ao potencial para reações adversas sérias em lactentes devido à exposição à desvenlafaxina, deve-se decidir pela descontinuação ou não da amamentação ou pela descontinuação do medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe. Administrar a desvenlafaxina a lactantes apenas se os benefícios esperados superarem os riscos possíveis.

O 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 succinato de desvenlafaxina monoidratado. Além disso, deve haver pelo menos 7 dias de intervalo após a interrupção de succinato de desvenlafaxina monoidratado 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, lítio, sibutramina, 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).

Drogas que Interferem na Hemostase (por ex., anti-inflamatórios não esteroidais, ácido acetilsalicílico e varfarina)

A liberação de serotonina pelas plaquetas desempenha um importante papel na hemostase. 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. Esses estudos demonstraram, ainda, que o uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais ou ácido acetilsalicílico pode potencializar esse risco de sangramento. Efeitos anticoagulantes alterados, incluindo o aumento de sangramento, foram relatados quando IRSNs e ISRSs são coadministrados com varfarina. Os pacientes recebendo terapia com varfarina devem ser cuidadosamente monitorados quando a terapia com succinato de desvenlafaxina monoidratado 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 estiverem 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-aripiprazol. 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 (PCP) 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 fenciclina 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**	**200mg**	**400 mg**
Colesterol Total *(Aumento de ≥ 50 mg/dL e um valor absoluto de ≥261mg/dL)	2	3	4	4	10
Colesterol LDL *(Aumento de ≥ 50 mg/dL e um valor absoluto de ≥190mg/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**	**200mg**	**400 mg**
Proteinúria	4	6	8	5	7

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.
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.

Desve (succinato de desvenlafaxina monoidratado) 50 mg apresenta-se como um comprimido revestido circular, biconvexo, rosa, sem vinco.
Desve (succinato de desvenlafaxina monoidratado) 100 mg apresenta-se como um comprimido revestido circular, biconvexo, vermelho terra, sem vinco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de Desve (succinato de desvenlafaxina monoidratado) é de 50 mg uma vez por dia, com ou sem alimentos. Nos estudos clínicos, as doses de 50-400 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 da depuração 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 sempre que possível. 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).
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 <1/100**	**Incomum >1/1000 a <1/100**	**Raro ≥1/10.000 a <1/1000**	**Muito Raro <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				
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça, tontura, sonolência	Tremor, parestesia, distúrbios de atenção, digesia	Síncope, discinesia	Síndrome serotoninérgica*§, convulsão, distonia†		
Distúrbios oculares		Visão borrada, midríase				
Distúrbios do ouvido e labirinto		Vertigem, tímido				
Distúrbios cardíacos		Taquicardia, palpitação				
Distúbios vasculares		Aumento da pressão sanguínea, fogachos	Hipertensão ortostática, extremidades frias			
Distúrbios respiratórios,		Bocejos	Epistaxe			

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

torácicos e do mediastino						
Distúrbios gastrintestinais	Náusea, boca seca	Diarréia, vômitos e constipação		Pancreatite aguda		
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Hiperhidrose	*Rash*	Alopécia	Síndrome de Stevens-Johnson*§, angioedema, reação de fotosensibilidade		
Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Rigidez musculoesquelética				
Distúrbios renais e urinários			Retenção urinária, hesitação urinária, proteinúria			
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas		Disfunçao 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				
Laboratorias		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 estimada usando "Regra 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 ao succinato de desvenlafaxina monoidratado, ele é uma reação adversa a outros IRSNs e também pode ocorrer com a desvenlafaxina.
Matriz Inerte Residual do Comprimido
Pacientes recebendo succinato de desvenlafaxina monoidratado 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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 superdosagem com qualquer ISRS/IRNS. 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.

M.S.: 1.0043.1211
Farm. Resp.: Dra. Maria Benedita Pereira - CRF-SP 30.378

Fabricado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, Km 35,6 - Itapevi – SP

Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em (19/05/2017).

Eurofarma
www.eurofarma.com.br
0800-704-3876
eurofarma@eurofarma.com.br