

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Duloxetina Zentiva 30 mg cápsulas gastrorresistentes
Duloxetina Zentiva 60 mg cápsulas gastrorresistentes

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Duloxetina Zentiva 30 mg cápsulas gastrorresistentes

Cada cápsula contém cloridrato de duloxetina equivalente a 30 mg de duloxetina.

Excipiente(s) com efeito conhecido: cada comprimido contém 42,26 – 46,57 mg de sacarose.

Duloxetina Zentiva 60 mg cápsulas gastrorresistentes

Cada cápsula contém cloridrato de duloxetina equivalente a 60 mg de duloxetina.

Excipiente(s) com efeito conhecido: cada comprimido contém 84,51 – 93,14 mg de sacarose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula gastrorresistente.

Duloxetina Zentiva 30 mg cápsulas gastrorresistentes

Cápsulas duras de gelatina opacas com comprimento de aprox. 15,9 mm com corpo opaco branco e cabeça opaca de cor azul-claro contendo *pellets* esféricos de cor esbranquiçada a amarelo acastanhado.

Duloxetina Zentiva 60 mg cápsulas gastrorresistentes

Cápsulas duras de gelatina opacas com comprimento de aprox. 19,4 mm com corpo opaco de cor marfim e cabeça opaca de cor azul-claro contendo *pellets* esféricos de cor esbranquiçada a amarelo acastanhado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da perturbação depressiva major.
Tratamento da dor neuropática periférica do diabético.
Tratamento da perturbação da ansiedade generalizada.

Duloxetina Zentiva está indicada em adultos.
Para mais informações, ver secção 5.1

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Perturbação depressiva major

A posologia inicial e de manutenção recomendada é 60 mg uma vez por dia, com ou sem alimento. Em ensaios clínicos foi avaliada a segurança de doses superiores a 60 mg, uma vez por dia, até uma dose máxima de 120 mg por dia. Contudo, não existe evidência clínica que sugira que os doentes que não respondem à dose inicial recomendada possam beneficiar de uma titulação de dose superior.

A resposta terapêutica é habitualmente obtida após 2 - 4 semanas de tratamento.

Após consolidação da resposta antidepressiva, deve continuar-se o tratamento durante vários meses, de modo a evitar a recaída. Em doentes que respondem à duloxetina e com história de episódios recorrentes de depressão major, pode considerar-se outro tratamento a longo prazo com uma dose de 60 a 120 mg/dia.

Perturbação da ansiedade generalizada

A dose inicial recomendada nos doentes com perturbação da ansiedade generalizada é 30 mg uma vez por dia com ou sem alimentos. Em doentes com resposta insuficiente, a dose deverá ser aumentada para 60 mg, a dose habitual de manutenção na maioria dos doentes.

Em doentes com perturbação depressiva *major* comórbida, a dose inicial e a dose de manutenção é 60 mg uma vez por dia (ver também a posologia recomendada acima).

Doses até 120 mg por dia demonstraram ser eficazes e foram avaliadas do ponto de vista da segurança um aumento da dose até aos 90 mg ou 120 mg. O aumento da dose deve ser feito com base na resposta clínica e na tolerabilidade.

Após consolidação da resposta, recomenda-se a continuação do tratamento durante vários meses, de forma a evitar as recaídas.

Dor neuropática periférica do diabético

A posologia inicial e de manutenção recomendada é 60 mg por dia independentemente das refeições. Em ensaios clínicos, doses superiores a 60 mg uma vez por dia até uma dose máxima de 120 mg por dia administradas em doses divididas uniformemente, foram avaliadas relativamente à segurança. As concentrações de duloxetina no plasma mostraram uma grande variabilidade entre indivíduos (ver secção 5.2). Assim, alguns doentes que não responderam à dose de 60 mg, poderão beneficiar de uma dose mais alta.

A resposta ao tratamento deve ser avaliada após dois meses. Em doentes com uma resposta inicial inadequada, é pouco provável que haja uma resposta após este período de tempo.

O benefício terapêutico deve ser regularmente reavaliado (pelo menos cada três meses) (ver secção 5.1).

Populações especiais

Idosos

Não se recomenda ajuste posológico em doentes idosos apenas com base na idade. No entanto, tal como com qualquer medicamento, o tratamento de idosos deve ser feito com precaução, especialmente com Duloxetina Zentiva 120 mg por dia, na perturbação depressiva *major*, ou na perturbação da ansiedade generalizada, para a qual existem dados limitados (ver as secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Duloxetina Zentiva não pode ser utilizada em doentes com doença hepática que resulte em compromisso hepático (ver secções 4.3 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada (depuração da creatinina 30 a 80 ml/min). Duloxetina Zentiva não pode ser utilizada em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min; ver secção 4.3).

População pediátrica

Duloxetina não deve ser utilizada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade no tratamento da perturbação depressiva *major*, devido a preocupações com a segurança e eficácia (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

A segurança e eficácia da duloxetina no tratamento da ansiedade generalizada em doentes pediátricos com idade entre os 7-17 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados disponíveis atualmente estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.

A segurança e a eficácia da duloxetina no tratamento da dor neuropática periférica do diabético não foram estudadas. Não existem dados disponíveis.

Interrupção do tratamento

Uma interrupção repentina deve ser evitada. Quando se interromper o tratamento com Duloxetina Zentiva, deve reduzir-se gradualmente a dose, durante pelo menos uma ou duas semanas, de modo a reduzir o risco de reações de privação (ver secção 4.4 e 4.8). No caso de ocorrerem sintomas intoleráveis após uma diminuição da dose ou após interrupção do tratamento, deve considerar-se a readministração da dose anteriormente prescrita. Subsequentemente, o médico pode continuar a diminuir a dose numa forma mais gradual.

Modo de administração

Para uso oral.

4.3 Contraindicações

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

Duloxetina Zentiva não deve ser utilizada em combinação com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) não seletivos irreversíveis (ver secção 4.5).

Doença hepática resultante em compromisso hepático (ver secção 5.2).

Duloxetina Zentiva não deve ser usada em combinação com fluvoxamina, ciprofloxacina ou a enoxacina, (inibidores potentes do CYP1A2) dado que esta combinação resulta em elevadas concentrações plasmáticas de duloxetina (ver secção 4.5).

Compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.4).

Em doentes com hipertensão não controlada, iniciar o tratamento com Duloxetina Zentiva está contraindicada, uma vez que poderá expor os doentes a um risco potencial de crise hipertensiva (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mania e convulsões

Duloxetina deve ser usada com precaução em doentes com história de mania ou diagnóstico de doença bipolar e/ou episódios convulsivos.

Midríase

Foi notificada midríase em associação com a duloxetina, pelo que se recomenda precaução quando se prescreve Duloxetina Zentiva a doentes com pressão intraocular aumentada ou em risco de glaucoma agudo de ângulo fechado.

Tensão arterial e ritmo cardíaco

Em alguns doentes a duloxetina tem sido associada a um aumento da tensão arterial e a hipertensão clinicamente significativa. Este facto pode ser devido ao efeito noradrenérgico da duloxetina. Têm sido notificadas crises hipertensivas com duloxetina, principalmente em doentes com hipertensão

préexistente. Assim, em doentes com história de hipertensão e/ou outras doenças cardíacas, recomenda-se que a tensão arterial seja monitorizada especialmente durante o primeiro mês de tratamento. A duloxetina deve ser utilizada com precaução em doentes cuja situação possa estar comprometida por um aumento do ritmo cardíaco ou por um aumento da tensão arterial. Deve-se também ter precaução quando se utiliza duloxetina com medicamentos que possam afetar o seu metabolismo (ver secção 4.5). Em doentes que tenham um aumento sustentado da tensão arterial durante o tratamento com duloxetina, deve considerar-se uma redução da dose ou a interrupção gradual da dose (ver secção 4.8). Em doentes com hipertensão não controlada, não se deverá iniciar o tratamento com duloxetina (ver secção 4.3).

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal grave em hemodiálise (depuração da creatinina < 30 ml/min), verificou-se um aumento das concentrações plasmáticas de duloxetina. Para doentes com compromisso renal grave ver secção 4.3. Para informações em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada ver secção 4.2.

Síndrome da serotonina

Tal como com outros medicamentos serotoninérgicos, a síndrome da serotonina, uma situação clínica com risco de vida, pode ocorrer durante o tratamento com duloxetina, particularmente na utilização concomitante com outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo ISRSs, ISRNs antidepressivos tricíclicos ou triptanos), com medicamentos que afetam o metabolismo da serotonina, tais como IMAOs ou com antipsicóticos ou outros antagonistas da dopamina que podem afetar os sistemas de neurotransmissão serotoninérgicos (ver secções 4.3 e 4.5).

Os sintomas da síndrome da serotonina podem incluir alterações do estado mental (p.e. agitação, alucinações, coma), instabilidade autonómica (i.e. taquicardia, pressão arterial lábil, hipertermia), aberrações neuromusculares (i.e. hiperreflexia, descoordenação motora) e/ou sintomas gastrointestinais (i.e. náuseas, vómitos, diarreia).

Se o tratamento concomitante com duloxetina e outros medicamentos serotoninérgicos que podem afetar os sistemas de neurotransmissão serotoninérgicos e/ou dopaminérgicos for clinicamente justificado, aconselha-se uma observação cuidadosa do doente, particularmente no início do tratamento e no aumento da dose.

Hipericção

A frequência de reações adversas pode aumentar durante a utilização concomitante de Duloxetina Zentiva com preparações à base de plantas que possuam na sua composição hipericção (*Hypericum perforatum*).

Suicídio

Perturbação Depressiva Major e Perturbação da Ansiedade Generalizada

A depressão está associada a um risco acrescido de pensamentos suicidas, automutilação e suicídio (acontecimentos relacionados com suicídio). Este risco persiste até ocorrer uma remissão significativa dos sintomas. Dado que pode não ocorrer uma melhoria durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados até que essa melhoria ocorra. É do conhecimento clínico geral que o risco de suicídio pode aumentar nos primeiros tempos da recuperação.

Outras condições psiquiátricas para as quais Duloxetina Zentiva é prescrito, podem também estar associadas a um risco aumentado de acontecimentos relacionados com suicídio. Além disso, estas condições podem ser comórbidas com perturbação depressiva *major*. As mesmas precauções observadas quando se tratam doentes com perturbação depressiva *major*, devem por isso ser tidas em conta quando se tratarem doentes com outras perturbações psiquiátricas.

Doentes com história de acontecimentos relacionados com suicídio ou doentes que mostram um grau significativo de ideação suicida antes de começarem o tratamento, correm maior risco de terem ideação suicida ou comportamento suicida, devendo por isso receber uma monitorização cuidadosa

durante o tratamento. Uma meta-análise de ensaios clínicos controlados com placebo efetuados em doenças psiquiátricas com medicamentos antidepressivos, mostrou um pequeno aumento do risco de comportamento suicida com antidepressivos, comparado com placebo em doentes com idade inferior a 25 anos.

Foram notificados casos de ideação suicida e comportamentos suicidas durante a terapêutica com duloxetina ou logo após interrupção do tratamento (ver secção 4.8).

Deve fazer-se uma monitorização apertada dos doentes e em particular aqueles com maior risco devem ser acompanhados durante a terapêutica com o medicamento, especialmente no início do tratamento e após alterações da dose. Os doentes (e todos os que lhes prestam cuidados) devem ser avisados sobre a necessidade de vigiar qualquer agravamento da situação clínica, comportamento ou pensamentos suicidas e alterações de comportamento pouco habituais e aconselhados a procurar imediatamente a ajuda do médico se estes sintomas aparecerem.

Dor Neuropática Periférica do diabético

Tal como com outros medicamentos com uma ação farmacológica semelhante (antidepressivos), foram notificados casos isolados de comportamentos suicidas e ideação suicida durante a terapêutica com duloxetina ou logo após interrupção do tratamento. Acerca dos fatores de risco de suicídio durante a depressão, ver acima. Os médicos devem encorajar os seus doentes a comunicarem quaisquer pensamentos ou sentimentos perturbadores que possam ter em qualquer momento do tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade

Duloxetina Zentiva não deve ser utilizada no tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Comportamentos relacionados com suicídio (tentativas de suicídio e ideação suicida) e hostilidade (predominantemente agressão, comportamentos de oposição e cólera) foram observados com maior frequência em ensaios clínicos entre crianças e adolescentes tratados com antidepressivos comparativamente aos tratados com placebo. Se, apesar de tudo, com base na necessidade clínica for tomada a decisão de tratamento, o doente deve ser cuidadosamente vigiado para o aparecimento de sintomas de suicídio (ver seção 5.1). Além disso, não existem dados de segurança a longo prazo em crianças e adolescentes relativos ao crescimento, desenvolvimento da maturidade, desenvolvimento cognitivo e comportamental (ver seção 4.8).

Hemorragia

Foram notificados casos de hemorragias anormais, tais como equimoses, púrpura e hemorragia gastrointestinal com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) e inibidores seletivos da recaptção da serotonina/noradrenalina (ISRNs), incluindo duloxetina. Recomenda-se precaução em doentes a tomar anticoagulantes e/ou medicamentos que afetam a função plaquetária (p.ex. anti-inflamatórios não esteroides (AINS) ou ácido acetilsalicílico (ASA)) e em doentes com tendência hemorrágica conhecida.

Hiponatremia

Foi notificada hiponatremia quando se administrou Duloxetina Zentiva, incluindo casos com níveis de sódio inferiores a 110 mmol/l. A hiponatremia pode ser devida a uma síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética (SIADH). A maioria dos casos de hiponatremia foram notificados em doentes idosos, especialmente quando associados a uma história recente, ou situação de pré-disposição para uma alteração do equilíbrio de fluidos. É necessária precaução em doentes com risco elevado de hiponatremia, tais como doentes idosos, com cirrose ou desidratados ou doentes tratados com diuréticos.

Interrupção do tratamento

São frequentes sintomas de privação quando o tratamento é interrompido, particularmente se for interrompido abruptamente (ver secção 4.8). Em ensaios clínicos, após a interrupção abrupta do tratamento, ocorreram acontecimentos adversos em aproximadamente 45% dos doentes tratados com Duloxetina Zentiva e 23% dos doentes tratados com placebo. O risco de sintomas de privação verificados com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) e inibidores seletivos da

recaptação da noradrenalina (ISRNs), pode estar dependente de vários fatores, incluindo a duração do tratamento, a dose administrada e o grau de redução da dose. As reações mais frequentemente comunicadas estão listadas na secção 4.8. Geralmente estes sintomas são ligeiros a moderados, no entanto, em alguns doentes, podem ser graves em intensidade. Estes ocorrem habitualmente nos primeiros dias da interrupção do tratamento, mas ocorreram notificações muito raras destes sintomas em doentes que inadvertidamente se esqueceram de tomar uma dose. Estes sintomas são geralmente autolimitativos e resolvem-se habitualmente em duas semanas, embora se possam prolongar nalguns doentes (2-3 meses ou mais). Assim, quando se interromper o tratamento, aconselha-se que a dose de duloxetina seja gradualmente reduzida, durante pelo menos duas semanas, de acordo com as necessidades do doente (ver secção 4.2).

Idosos

Os dados sobre a utilização de Duloxetina Zentiva 120 mg em doentes idosos com episódios depressivos *major* e com perturbação da ansiedade generalizada são limitados. Assim, aconselha-se a ter precaução ao tratar doentes idosos com a dose máxima (ver secções 4.2 e 5.2).

Acatísia/agitação psicomotora

O tratamento com duloxetina tem estado associado ao aparecimento de acatísia, caracterizada por uma agitação desagradável subjetiva ou perturbadora e por uma necessidade de se mexer com frequência acompanhada por uma incapacidade de se sentar ou manter quieto. Estes sintomas são mais susceptíveis de acontecerem durante as primeiras semanas de tratamento. Nos doentes que desenvolverem estes sintomas, pode ser prejudicial um aumento da dose.

Medicamentos que contêm duloxetina

A duloxetina é usada sob marcas diferentes em várias indicações (tratamento da dor neuropática do diabético, perturbação depressiva *major*, perturbação da ansiedade generalizada e incontinência urinária de stress). O uso concomitante destes medicamentos deve ser evitado.

Hepatite/Elevação das Enzimas hepáticas

Foram notificados com duloxetina, casos de lesões hepáticas, incluindo elevações graves das enzimas hepáticas (>10 vezes superiores ao limite normal), hepatite e icterícia (ver secção 4.8). Muitos deles ocorreram durante os primeiros meses de tratamento. O padrão de lesões hepáticas foi predominantemente hepatocelular. A duloxetina deve ser usada com precaução em doentes tratados ou a tomarem outros medicamentos que estejam associados a lesões hepáticas.

Sacarose

Duloxetina Zentiva cápsula gastrorresistente contém sacarose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltase, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibidores da monoamina oxidase (IMAOs)

Devido ao risco de síndrome da serotonina, a duloxetina não deve ser usada em combinação com inibidores da monoamina oxidase não seletivos irreversíveis (IMAOs) ou pelo menos, nos 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO. Dada a semivida da duloxetina, devem passar pelo menos 5 dias após a interrupção do tratamento com Duloxetina Zentiva, antes de começar o tratamento com um IMAO (ver secção 4.3).

Não se recomenda o uso concomitante de Duloxetina Zentiva com IMAOs seletivos reversíveis, como a moclobemida (ver secção 4.4). O antibiótico linezolida é um IMAO reversível não seletivo e não deve ser administrado a doentes tratados com Duloxetina Zentiva (ver secção 4.4).

Inibidores do CYP1A2

Uma vez que o CYP1A2 está envolvido no metabolismo da duloxetina, o uso concomitante de duloxetina com inibidores potentes do CYP1A2 pode resultar num aumento das concentrações da duloxetina. A fluvoxamina (100 mg uma vez por dia), um potente inibidor do CYP1A2, diminuiu a

depuração plasmática aparente da duloxetina em cerca de 77 % e aumentou 6 vezes a AUC_{0-t}. Assim, não se deve administrar Duloxetina Zentiva em combinação com inibidores potentes do CYP1A2, tais como a fluvoxamina (ver secção 4.3).

Medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC)

O risco da utilização de duloxetina em combinação com outros medicamentos ativos no SNC não foi sistematicamente avaliado, com exceção dos casos descritos nesta secção. Consequentemente, recomenda-se precaução na administração simultânea de Duloxetina Zentiva com outros medicamentos ou substâncias que atuem a nível central, incluindo álcool e sedativos (benzodiazepinas, morfínomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital, antihistamínicos sedativos).

Agentes serotoninérgicos

Em casos raros foi notificado a síndrome da serotonina em doentes a tomar ISRSs/ ISRNs concomitantemente com agentes serotoninérgicos. Recomenda-se precaução ao utilizar concomitantemente Duloxetina Zentiva com agentes serotoninérgicos tais como os ISRSs, ISRNs antidepressivos tricíclicos tais como a clomipramina ou a amitriptilina, IMAOs, tais como a moclobemida ou linezolida. *Hypericum perforatum*, ou triptanos, tramadol, petidina e triptofano (ver secção 4.4).

Efeitos da duloxetina sobre outros medicamentos

Medicamentos metabolizados pelo CYP1A2

A farmacocinética da teofilina, um substrato do CYP1A2, não foi significativamente afetada pela administração concomitante da duloxetina (60 mg duas vezes por dia).

Medicamentos metabolizados pelo CYP2D6

A duloxetina é um inibidor moderado do CYP2D6. Quando se administrou uma dose de 60 mg de duloxetina duas vezes por dia com uma dose única de desipramina, um substrato do CYP2D6, a AUC da desipramina aumentou 3 vezes. A coadministração de duloxetina (40 mg duas vezes por dia) aumentou em 71 %, a AUC no estado estacionário da tolterodina (2 mg duas vezes por dia), mas não afetou a farmacocinética do seu metabolito ativo 5-hidroxil, não sendo por isso necessário ajuste posológico. Recomenda-se precaução nos casos em que se verifique a administração concomitante de Duloxetina Zentiva com medicamentos predominantemente metabolizados pelo CYP2D6 (risperidona e antidepressivos tricíclicos, tais como, a nortriptilina, amitriptilina e imipramina), particularmente se tiverem uma estreita margem terapêutica (tais como a flecainida, a propafenona e o metoprolol).

Contracetivos orais e outros agentes esteroídes

Resultados de estudos *in vitro* demonstraram que a duloxetina não induz a atividade catalítica do CYP3A. Não foram efetuados estudos *in vivo* específicos de interação com outros medicamentos.

Anticoagulantes e antiplaquetários

Deve ter-se cuidado quando se administra duloxetina em combinação com anticoagulantes ou antiplaquetários devido a um possível risco aumentado de hemorragia, atribuível a uma interação farmacodinâmica. Além disso, foram notificados aumentos nos valores de INR quando se coadministrou duloxetina a doentes tratados com varfarina. No entanto, em voluntários saudáveis, a administração concomitante de duloxetina com varfarina em condições de estado de equilíbrio, como parte de um estudo de farmacologia clínica, não resultou numa alteração clinicamente significativa do INR inicial ou na farmacocinética da R- varfarina ou S-varfarina.

Efeitos de outros medicamentos na duloxetine

Antiácidos e antagonistas H₂

A coadministração de duloxetina com antiácidos que incluam na sua composição alumínio e magnésio ou a coadministração de duloxetina com famotidina não exerceu qualquer efeito significativo na taxa ou na extensão da absorção da duloxetina após a administração de uma dose oral de 40 mg.

Indutores do CYP1A2

Análises populacionais de farmacocinética demonstraram que os fumadores possuem concentrações de duloxetina no plasma quase 50 % inferiores às dos não fumadores.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre o uso de duloxetina em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva em níveis de exposição sistêmica (AUC) de duloxetina mais baixos do que a exposição clínica máxima (ver secção 5.3).

Desconhece-se qual o potencial risco para o ser humano.

Dados epidemiológicos sugerem que o uso de inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) na gravidez, particularmente na parte final, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente nos recém-nascidos (HPPN). Embora não existam estudos relativos à relação entre a HPPN e o tratamento com inibidores da recaptção da serotonina/noradrenalina, este risco potencial não pode ser excluído para o tratamento com duloxetina, tendo em consideração o mecanismo de ação relacionado (inibição da recaptção da serotonina).

Tal como com outros medicamentos serotoninérgicos, podem ocorrer sintomas de privação nos recém-nascidos, após a recente interrupção de duloxetina pela mãe. Os sintomas de privação observados com duloxetina podem incluir hipotonia, tremores, nervosismo, dificuldades na alimentação, dificuldade respiratória e convulsões. A maioria dos casos têm ocorrido, quer na altura do nascimento, quer nos primeiros dias de vida.

Duloxetina Zentiva só deve ser usada na gravidez, se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto. As doentes devem ser avisadas para avisarem o seu médico se ficarem grávidas ou se pretenderem vir a engravidar, durante o tratamento com duloxetina.

Amamentação

Com base num estudo de 6 doentes lactantes, as quais não amamentaram as suas crianças, a duloxetina é muito pouco excretada no leite materno. A dose diária estimada na criança, numa base de mg/kg é, aproximadamente 0,14% da dose materna (ver secção 5.2). Dado que a segurança da duloxetina não foi estudada em crianças não se recomenda o uso de Duloxetina Zentiva durante o aleitamento.

Fertilidade

Nos estudos em animais duloxetina não teve efeitos na fertilidade masculina e os efeitos no sexo feminino foram apenas evidentes em doses que causaram toxicidade materna.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Duloxetina Zentiva pode estar associada a sedação e tonturas. Os doentes devem ser aconselhados a evitarem tarefas potencialmente perigosas, como conduzir ou utilizar máquinas no caso de sentirem sedação ou tonturas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes tratados com Duloxetina Zentiva foram náuseas, cefaleias, xerostomia, sonolência e tonturas. No entanto, a maioria das reações adversas frequentes foram ligeiras a moderadas, começaram pouco após o início do tratamento e a maioria teve tendência a diminuir mesmo com a continuação da terapêutica.

Tabela resumo das reações adversas

A tabela 1 apresenta as reações adversas observadas em notificações espontâneas e em ensaios clínicos controlados com placebo, (num total de 9.454 doentes, 5.703 com duloxetine e 3.751 com placebo) na depressão, na perturbação da ansiedade generalizada e na dor neuropática do diabético,

Tabela 1: Reações adversas

Frequência calculada: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Muito Raro
<i>Infeções e infestações</i>				
		Laringite		
<i>Doenças do sistema imunitário</i>				
			Reações anafiláticas Perturbação de hipersensibilidade	
<i>Doenças endócrinas</i>				
			Hipotiroidismo	
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>				
	Diminuição do apetite	Hiperglicemia (notificada sobretudo em doentes diabéticos)	Desidratação Hiponatremia SIADH ⁶	
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>				
	Insónia Agitação Diminuição da libido Ansiedade Anomalias do orgasmo Sonhos estranhos	Ideação suicida ^{5,7} Perturbações do sono Bruxismo Desorientação Apatia	Comportamento suicida ^{5,7} Mania Alucinações Agresão e raiva ⁴	
<i>Doenças do sistema nervoso</i>				
Cefaleias Sonolência	Tonturas Letargia Tremor Parestesia	Mioclônias Acatisia ⁷ Nervosismo Perturbações da atenção Disgeusia Disquinesia Síndrome das pernas inquietas Perturbações do sono	Síndrome serotoninérgicoe ⁶ Convulsões ¹ Agitação psicomotor ⁶ Sintomas extrapiramidais ⁶	
<i>Eye disorders</i>				
	Visão turva	Midríase Afeções Visuais	Glaucoma	
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>				
	Acúfeno ¹	Vertigens Dor auricular		
<i>Cardiopatias</i>				
	Palpitações	Taquicardia Arritmia supraventricular,		

		principalmente fibrilhação auricular		
<i>Vascular disorders</i>				
	Aumento da tensão arterial ³ Rubor	Síncope ² Hipertensão ^{3,7} Hipotensão ortostática ² Extremidades frias	Crises hipertensivas ^{3,6}	
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>				
	Bocejos	Aperto na garganta Epistaxis		
<i>Doenças gastrointestinais</i>				
Náuseas Xerostomia	Obstipação Diarreia Dor abdominal Vômitos Dispepsia Flatulência	Hemorragia gastrointestinal ⁷ Gastroenterite Eructação Gastrite Disfagia	Estomatite Hematoquésia Halitose Colite microscópica ⁹	
<i>Afeções hepatobiliares</i>				
		Hepatite ³ Aumento das enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatase alcalina) Lesão hepática aguda	Falência hepática ⁶ Icterícia ⁶	
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>				
	Hiperidrose Erupção cutânea	Sudação noturna Urticária Dermatite de contacto Suores frios Reações de fotosensibilidade Aumento da tendência para equimoses	Síndrome de Stevens- Johnson ⁶ Edema angioneurótico ⁶	Vasculite cutânea
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>				
	Dor musculoesquelética Espasmo muscular	Rigidez muscular Contrações musculares	Trismo	
<i>Doenças renais e urinárias</i>				
	Disúria Polaquiúria	Retenção urinária Hesitação urinária Nictúria Poliúria Diminuição do fluxo urinário	Odor anormal da urina	
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>				
	Disfunção erétil Distúrbios de ejaculação Atrasos na ejaculação	Hemorragia ginecológica Distúrbios menstruais Disfunção sexual	Sintomas da menopausa Galactorreia Hiperprolactinemia	

		Dor testicular		
<i>General disorders and administration site conditions</i>				
	Quedas ⁸ Fadiga	Dor torácica ⁷ Sensação de desconforto Sensação de frio Sede Arrepios Mal-estar geral Sensação de calor Alterações da marcha		
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>				
	Perda de peso	Aumento de peso Aumento da creatina fosfoquinase no sangue Aumento de potássio no sangue	Hipercolesterolemia	

¹ Casos de convulsões e casos de acufenos também têm sido notificados após a interrupção do tratamento.

² Casos de hipotensão ortostática e síncope foram notificados especialmente no início do tratamento.

³ Ver a secção 4.4.

⁴ Casos de agressão e raiva têm sido notificados particularmente no início do tratamento ou após a interrupção do tratamento.

⁵ Casos de ideação suicida e comportamentos suicidas durante a terapêutica com duloxetina ou logo após a interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

⁶ Frequência estimada de reações adversas notificadas em vigilância de pós-comercialização; não observadas em estudos clínicos controlados com placebo.

⁷ Não difere estatisticamente do placebo.

⁸ Quedas foram mais frequentes nos idosos (≥ 65 anos de idade).

⁹ Frequência estimada com base nos dados de todos os ensaios clínicos.

Descrição de reações adversas selecionadas

A interrupção da duloxetina (particularmente quando abrupta) leva habitualmente a sintomas de privação. Tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia ou sensação de choques elétricos, especialmente na cabeça), distúrbios do sono (incluindo insónia e sonhos intensos), fadiga, sonolência, agitação ou ansiedade, náuseas e/ou vômitos, tremor, cefaleias, mialgia, irritabilidade, diarreia, hiperidrose e vertigens são as reações mais frequentemente comunicadas.

Geralmente no caso dos ISRSs e dos ISRNs, estes acontecimentos são ligeiros a moderados e autolimitativos, no entanto, nalguns doentes, podem ser graves e/ou prolongados. Aconselha-se por isso, uma interrupção gradual através duma redução da dose, quando o tratamento com duloxetina já não for necessário, (ver secções 4.2 e 4.4).

Na semana 12 da fase aguda em três ensaios clínicos com duloxetina em doentes com dor neuropática do diabético, observaram-se pequenos aumentos, mas estatisticamente significativos, da glicémia em jejum, nos doentes tratados com duloxetina. Os valores de HbA1c foram estáveis tanto nos doentes tratados com duloxetina como nos doentes tratados com placebo. Na fase de extensão destes ensaios, a qual durou até às 52 semanas, verificou-se um aumento nos valores de HbA1c tanto no grupo a tomar duloxetina como no grupo de cuidados de rotina, mas a média de aumento foi 0,3% superior nos doentes tratados com duloxetina. Verificou-se também um ligeiro aumento da glicémia em jejum e no colesterol total nos doentes tratados com duloxetina enquanto estes testes laboratoriais mostravam uma ligeira diminuição no grupo de cuidados de rotina.

O intervalo QT corrigido dos doentes tratados com duloxetina não difere do observado na população de doentes tratados com placebo. Não se observaram diferenças clinicamente significativas nas medições QT, PR, QRS ou QTcB entre doentes tratados com duloxetina e doentes tratados com placebo.

População pediátrica

Um total de 509 doentes com idades entre os 7 e os 17 anos com perturbação depressiva major e 241 doentes pediátricos com idades entre os 7 e os 17 anos com ansiedade generalizada foram tratados com duloxetina em estudos clínicos. De um modo geral, o perfil de reações adversas de duloxetina em crianças e adolescentes foi similar ao do verificado em adultos.

Um total de 467 doentes pediátricos inicialmente aleatorizados para duloxetina em estudos clínicos, tiveram, às 10 semanas, uma diminuição média no peso de 0,1 kg, comparado com um aumento médio de 0,9 kg nos 353 doentes tratados com placebo. Subsequentemente, ao longo do período de extensão de 4 a 6 meses, os doentes, em média, tenderam a recuperar o percentil de peso esperado no início do estudo, com base em dados da população da mesma idade e do mesmo género.

Em estudos até 9 meses de duração, em doentes pediátricos tratados com duloxetina, observou-se uma diminuição média geral de 1% no percentil da altura (diminuição de 2% em crianças (7-11 anos) e um aumento de 0,3% em adolescentes (12-17 anos)) (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos de sobredosagem com duloxetina tomada isoladamente ou em combinação com outros medicamentos, com doses de duloxetina de 5400 mg. Ocorreram algumas mortes, principalmente com sobredosagens mistas, mas também com duloxetina tomada isoladamente numa dose aproximada de 1000 mg. Os sinais e sintomas de sobredosagem (com duloxetina tomada isoladamente ou em combinação com outros medicamentos) incluíram sonolência, coma, síndrome da serotonina, convulsões, vômitos e taquicardia.

Não é conhecido nenhum antídoto específico para a duloxetina, mas se surgir síndrome da serotonina, deve considerar-se um tratamento específico (como por exemplo, ciproheptadina e/ou controlo da temperatura). Deve ser libertada uma via aérea. Recomenda-se a monitorização da função cardíaca e dos sinais vitais, juntamente com a adoção de medidas de suporte adequadas e terapêutica sintomática. Pode ser conveniente realizar uma lavagem gástrica se esta for feita logo após a ingestão ou em doentes ainda sintomáticos. O uso de carvão ativado pode revelar-se útil para limitar a absorção. Dado que a duloxetina tem um grande volume de distribuição, é pouco provável que seja benéfico recorrer a diurese forçada, hemodiálise e hemoperfusão.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros antidepressores, Código ATC: N06AX21

Mecanismo de ação

A duloxetina é um inibidor combinado da recaptação da serotonina (5-HT) e da noradrenalina (NA). Inibe fracamente a recaptação da dopamina e não tem afinidade significativa para os receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos e adrenérgicos. A duloxetina, dependendo da dose, aumenta os níveis extracelulares da serotonina e noradrenalina em várias áreas do cérebro de animais.

Efeitos farmacodinâmicos

A duloxetina normalizou o limiar da dor em vários modelos pré-clínicos de dor neuropática e inflamatória e atenuou o comportamento da dor num modelo de dor persistente. Pensa-se que a acção inibitória da dor pela duloxetina é um resultado da potenciação das vias descendentes inibitórias da dor no sistema nervoso central.

Eficácia e segurança clínica

Perturbação Depressiva Major

Duloxetina foi estudada num programa clínico que envolveu 3158 doentes (1285 doentes - ano de exposição) os quais estavam de acordo com os critérios da escala de depressão *major* DSM-IV. A eficácia de duloxetina na dose recomendada de 60 mg uma vez por dia ficou demonstrada em três dos três ensaios randomizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, efetuados com dose fixa em adultos em ambulatório com depressão *major*. De um modo geral, a eficácia de duloxetina ficou demonstrada em doses diárias entre 60 e 120 mg num total de cinco dos sete ensaios randomizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, efetuados com dose fixa em adultos em ambulatório com depressão *major*.

Duloxetina demonstrou uma superioridade estatística sobre o placebo de acordo com a pontuação total dos 17 critérios da escala de avaliação da depressão de Hamilton (HAM-D), (incluindo tanto os sintomas emocionais como somáticos da depressão). As taxas de resposta e de remissão foram também estatisticamente superiores com Duloxetina quando comparadas com placebo. Apenas uma pequena percentagem de doentes incluídos nos ensaios clínicos fundamentais tiveram depressão grave (valor basal HAM-D > 25).

Num estudo de prevenção de recaídas, os doentes que responderam a 12 semanas de tratamento com Duloxetina 60 mg em fase aberta uma vez por dia, foram randomizados ou para Duloxetina 60 mg uma vez por dia ou para placebo, durante mais 6 meses. Duloxetina 60 mg uma vez por dia mostrou uma superioridade estatisticamente significativa quando comparado com placebo ($p=0,004$) no parâmetro de avaliação principal: prevenção da recaída da depressão, medido pelo tempo até à recaída. A incidência da recaída durante os 6 meses do período de seguimento em dupla ocultação, foi 17 % e 29 % para a duloxetina e para o placebo, respetivamente.

Durante um tratamento de 52 semanas, em dupla ocultação, controlado com placebo, doentes com PDM recorrente tratados com duloxetina, tiveram um período sem sintomas significativamente mais prolongado ($p < 0,001$) comparativamente com doentes aleatorizados para placebo. Todos os doentes tinham respondido anteriormente à duloxetina durante um tratamento aberto com duloxetina (28 a 34 semanas) numa dose de 60 a 120 mg/dia. Durante a fase de tratamento de 52 semanas em dupla ocultação, controlada com placebo, 14,4% dos doentes tratados com duloxetina e 33,1% dos doentes tratados com placebo, tiveram um reaparecimento dos seus sintomas depressivos ($p < 0,001$).

O efeito de Duloxetina 60 mg uma vez por dia nos doentes idosos com depressão (≥ 65 anos) foi especificamente examinado num estudo que mostrou uma diferença estatisticamente significativa na redução da pontuação da escala do HAMD 17 nos doentes tratados com duloxetina comparativamente com doentes tratados com placebo. A tolerância do Duloxetina 60 mg uma vez por dia em doentes idosos foi comparável à que se verificou em jovens adultos. No entanto, dado que não existem dados de doentes idosos expostos a uma dose máxima (120 mg por dia), recomenda-se precaução no tratamento desta população de doentes.

Perturbação da ansiedade generalizada

Duloxetina mostrou uma superioridade estatisticamente significativa em relação ao placebo em cinco de cinco estudos, incluindo quatro em fase aguda, aleatorizados, duplamente cegos, controlados com placebo e um estudo de prevenção das recaídas em doentes adultos com perturbação da ansiedade generalizada.

Duloxetine mostrou uma superioridade estatisticamente significativa sobre o placebo, medido em relação à melhoria pela classificação total da escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) e pelo nível de perturbação do funcionamento global da escala de Disfuncionalidade de Sheehan (SDS). As taxas de resposta e de remissão também foram mais elevadas com a duloxetine comparativamente ao placebo. Duloxetine mostrou resultados de eficácia comparáveis à venlafaxina em termos de melhorias na classificação total da escala HAM-A.

Num estudo aberto de prevenção das recaídas, doentes a responderem a um tratamento agudo de 6 meses com duloxetine, foram aleatorizados quer para duloxetine quer para placebo para mais 6 meses. Duloxetine 60 mg a 120 mg uma vez por dia, mostrou uma superioridade estatisticamente significativa em comparação com placebo ($p < 0,001$) na prevenção das recaídas, medida pelo tempo até à recaída. A incidência da recaída durante o período de 6 meses de seguimento duplamente cego foi 14% para Duloxetine e 42% para placebo.

A eficácia de duloxetine 30-120 mg (posologia flexível) uma vez por dia em doentes idosos (>65 anos) com perturbação de ansiedade generalizada, foi avaliada num estudo que mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na classificação total da escala HAM-A para os doentes tratados com duloxetine em comparação com doentes tratados com placebo. A eficácia e segurança de duloxetine 30-120 mg uma vez por dia em doentes idosos com perturbação de ansiedade generalizada, foi semelhante à que se observou em estudos com doentes adultos mais jovens. No entanto, os dados sobre doentes idosos expostos a uma dose máxima (120 mg por dia) são limitados, e, por isso, recomenda-se precaução ao utilizar esta dose na população idosa.

Dor neuropática periférica do diabético

A eficácia de Duloxetine no tratamento da dor neuropática do diabético foi estabelecida em 2 ensaios de doses fixas, de 12 semanas de duração, randomizados, duplamente cegos controlados com placebo em adultos (22 a 88 anos) com dor neuropática do diabético pelo menos há seis meses. Os doentes cujo diagnóstico esteja de acordo com os critérios de diagnóstico de distúrbios depressivos *major*, foram excluídos destes ensaios. A principal medição de resultados foi a média semanal da dor média em 24 horas, recolhida num diário do doente com uma escala de Likert de 11 pontos.

Em ambos os estudos, Duloxetine 60 mg, administrada uma vez por dia e duas vezes por dia, reduziu significativamente a dor quando comparada com placebo. O efeito nalguns doentes verificou-se, aparentemente, na primeira semana de tratamento. A diferença na média de melhoras entre os dois braços ativos de tratamento não foi significativa. Pelo menos 30% de redução da dor foi relatada em aproximadamente 65% de doentes tratados com duloxetine versus 40% de doentes tratados com placebo. Os números correspondentes para, pelo menos, 50% de redução da dor foram, 50% e 26%, respetivamente. As percentagens de respostas clínicas (50% ou mais de melhoria na dor) foram analisadas de acordo com o facto de o doente ter ou não demonstrado sonolência durante o tratamento. Para os doentes que não tiveram sonolência, observou-se uma resposta clínica em 47% dos doentes tratados com duloxetine e em 27% de doentes tratados com placebo. As percentagens de respostas clínicas em doentes que tiveram sonolência foram de 60% para a duloxetine e 30% para o placebo. Os doentes que não tiveram uma redução da dor de 30% em 60 dias de tratamento provavelmente não iriam melhorar com o prolongamento do tratamento.

Num estudo aberto de longa duração, não controlado, a redução da dor em doentes que responderam a 8 semanas de tratamento agudo com Duloxetine 60 mg uma vez por dia, foi mantida durante mais 6 meses, de acordo com a avaliação do parâmetro “dor média das 24 horas” do *Brief Pain Inventory* (BPI).

População pediátrica

A duloxetine não foi estudada em doentes com menos de 7 anos de idade.

Foram efetuados dois estudos clínicos duplamente cegos, paralelos, aleatorizados em 800 doentes pediátricos com idades entre os 7 e os 17 anos com perturbação depressiva *major* (ver seção 4.2). Estes dois estudos incluíram uma fase aguda de 10 semanas controlada com placebo e um braço de controlo ativo (fluoxetina) seguida dum período de extensão de 6 meses de tratamento ativo. Nem a duloxetine (30-120 mg) nem o controlo ativo (fluoxetina 20-40 mg) se separaram estatisticamente do

placebo, do início do estudo até ao final, na classificação total da escala “Children’s Depression Rating Scale Revised (CDSR-R).

A interrupção devido a acontecimentos adversos foi mais elevada em doentes a tomarem duloxetina comparativamente com os doentes tratados com fluoxetina, na sua maioria devido a náuseas. Durante as 10 semanas de tratamento agudo, foram notificados comportamentos suicidas (duloxetina 0/333 [0%], fluoxetina 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). Durante as 36 semanas do estudo, 6 de 333 doentes inicialmente aleatorizados para duloxetina e 3 de 225 doentes inicialmente aleatorizados para fluoxetina, tiveram comportamento suicida, (incidência de exposição ajustada 0,039 acontecimentos por doente por ano para duloxetina e 0,026 para fluoxetina). Além disso, um doente que mudou de placebo para duloxetina teve comportamento suicida enquanto tomava duloxetina.

Foi efetuado um estudo clínico duplamente cego, aleatorizado, controlado com placebo, em 272 doentes com idade 7-17 anos com ansiedade generalizada. O estudo incluiu uma fase aguda de 10 semanas controlada com placebo, seguida por um período de extensão do tratamento de 18 semanas. Foi utilizado um regime posológico flexível neste estudo, de modo a permitir um aumento progressivo lento da dose de 30 mg uma vez por dia para doses mais elevadas (máximo de 120 mg uma vez por dia). O tratamento com duloxetina mostrou uma melhoria superior estatisticamente significativa nos sintomas de GAD, medida pelo código de gravidade PARS para a GAD (diferença média entre duloxetina e placebo de 2,7 pontos [95% IC 1,3-4,0] após 10 semanas de tratamento. A manutenção do efeito não foi avaliada. Não houve diferenças estatisticamente significativas na descontinuação devida a acontecimentos adversos, entre os grupos tratados com duloxetina e placebo durante as 10 semanas da fase aguda de tratamento. Dois doentes que passaram de placebo para duloxetina após a fase aguda, tiveram comportamentos suicidas quando tomaram duloxetina durante a fase de extensão. Não foi estabelecida uma conclusão acerca do rácio risco/benefício global para este grupo etário (ver também secções 4.2 e 4.8).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados de estudos com duloxetina em todos os subgrupos de população pediátrica na perturbação depressiva *major*, dor neuropática do diabético, perturbação da ansiedade generalizada. Ver secção 4.2 para informações sobre o uso pediátrico.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A duloxetina é administrada como enantiómero único. A duloxetina é amplamente metabolizada por enzimas oxidativos (CYP1A2 e o polimórfico CYP2D6) seguida por conjugação. A farmacocinética da duloxetina demonstrou uma grande variabilidade interindividual (geralmente 50-60 %), em parte devido à idade, sexo, condição de fumador e estado do metabolizador CYP2D6.

Absorção

A duloxetina é bem absorvida após administração oral sendo a $C_{máx}$ atingida 6 horas após a administração. A biodisponibilidade oral absoluta da duloxetina variou entre 32 % e 80 % (média de 50 %). Os alimentos podem aumentar de 6 para 10 horas o tempo médio necessário para atingir a concentração máxima o que faz diminuir marginalmente, a extensão da absorção (em aproximadamente 11 %). Estas alterações não têm qualquer significado clínico.

Distribuição

A duloxetina liga-se em aproximadamente 96 % às proteínas plasmáticas humanas. A duloxetina liga-se à albumina e à glicoproteína alfa- 1 ácida. A ligação da duloxetina a estas proteínas não é afetada pelo compromisso renal ou hepático.

Biotransformação

A duloxetina é amplamente metabolizada e os seus metabolitos são excretados principalmente na urina. Quer os citocromos P450-2D6 quer o 1A2 catalisam a formação dos dois principais metabolitos, através da glucoronconjugação a 4-hidroxi-duloxetina e da sulfatoconjugação a 5-hidroxi 6-metóxi-duloxetina. Estudos *in vitro* permitiram concluir que os metabolitos circulantes da duloxetina são farmacologicamente inativos. A farmacocinética da duloxetina nos doentes que são metabolizadores

fracos relativamente ao CYP2D6, não foi especificamente investigada. Dados escassos sugerem que, nestes doentes, os níveis plasmáticos de duloxetina são mais elevados.

Eliminação

A semivida de eliminação da duloxetina, varia entre 8 a 17 horas (média de 12 h).

Após uma dose intravenosa a depuração plasmática da duloxetina varia entre 22 l/h e 46 l/h (média 36 l/h). Após uma dose oral, a taxa aparente de depuração plasmática da duloxetina varia entre 33 e 261 l/h (média de 101 l/h).

Populações especiais

Sexo

Foram identificadas diferenças farmacocinéticas entre homens e mulheres (aparentemente, a depuração plasmática é 50 % mais baixa nas mulheres). Com base na variação da depuração, as diferenças farmacocinéticas com base no género não justificam a recomendação de utilização de uma dose mais baixa nas mulheres.

Idade

Foram identificadas diferenças no perfil farmacocinético entre mulheres jovens e mulheres idosas (≥ 65 anos) (a AUC aumenta em cerca de 25 % e a semivida é cerca de 25 % superior no grupo das idosas); no entanto a magnitude destas alterações não é significativa para justificar ajustes posológicos. Como recomendação geral, aconselha-se precaução ao tratar doentes idosos (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal terminal, submetidas a diálise os valores de $C_{\text{máx}}$ e AUC foram 2 vezes superiores aos valores encontrados em indivíduos saudáveis. Os dados de farmacocinética da duloxetina são poucos nas doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

Compromisso hepático

A doença hepática moderada (Classe B de Child Pugh) afetou a farmacocinética da duloxetina. Comparando com indivíduos saudáveis, a depuração plasmática aparente da duloxetina foi 79 % mais baixa, a semivida terminal aparente foi 2,3 vezes mais longa e a AUC foi 3,7 vezes mais elevada em doentes com doença hepática moderada. A farmacocinética da duloxetina e dos seus metabolitos não foi estudada em doentes com insuficiência hepática ligeira ou grave.

Mulheres a amamentar

A disposição da duloxetina foi estudada em 6 mulheres a amamentar, com pelo menos 12 semanas de pós-parto. A duloxetina é detetada no leite materno e as concentrações no leite materno no estado de equilíbrio, são cerca de um quarto das encontradas no plasma. A quantidade de duloxetina no leite materno é aproximadamente de 7 $\mu\text{g}/\text{dia}$ numa terapêutica de 40 mg duas vezes por dia. A amamentação não influenciou a farmacocinética da duloxetina.

População pediátrica

A farmacocinética da duloxetina em doentes pediátricos com idades entre os 7 e os 17 com perturbação depressiva major após um regime posológico de administração oral de 20 a 120 mg uma vez por dia, foi caracterizada utilizando dados de uma análise duma população modelo de 3 estudos. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio de duloxetina previstas no modelo em doentes pediátricos, estiveram maioritariamente dentro do intervalo de níveis de concentração observados em adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A duloxetina não demonstrou genotoxicidade na bateria de testes realizados e não demonstrou carcinogenicidade em ratos. Num estudo de carcinogenicidade em ratos, na ausência de outras alterações histopatológicas, observaram-se células multinucleadas no fígado. Desconhece-se qual o seu mecanismo e a sua relevância clínica. Em ratos fêmea que receberam duloxetina durante 2 anos, verificou-se um aumento da incidência de adenomas e carcinomas hepatocelulares apenas no grupo

que recebeu a dose mais elevada (144 mg/kg/dia), mas estes efeitos foram considerados secundários à indução das enzimas microssômicas hepáticas. A relevância para o ser humano destes dados obtidos em ratos é desconhecida. Em ratos fêmea nas quais se administrou duloxetine (45 mg/kg/dia), antes e durante o acasalamento e no início da gravidez, verificou-se uma diminuição do consumo de alimentos e do peso corporal, alterações do ciclo menstrual, diminuição das taxas de nascimento, menor tempo de sobrevivência da prole e retardamento do desenvolvimento da prole em níveis de exposição estimados como estando no máximo da exposição clínica (AUC). Num estudo de embriotoxicidade no coelho, observou-se uma incidência mais elevada de malformações cardiovasculares e do esqueleto em níveis de exposição sistêmica inferiores à exposição clínica máxima (AUC). Não se observaram malformações num outro ensaio que testava uma dose mais elevada de um diferente sal de duloxetine. Num estudo de toxicidade pré/pós natal no rato, a duloxetine induziu efeitos comportamentais adversos na prole em níveis de exposição abaixo da exposição clínica máxima (AUC).

Estudos em ratos jovens revelaram efeitos transitórios no neuro-comportamento, bem como uma diminuição significativa no peso corporal e consumo de alimentos; indução da enzima hepática e vacuolização hepatocelular a 45mg/kg/dia. O perfil de toxicidade geral da duloxetine em ratos jovens foi semelhante à dos ratos adultos. O nível que não causa efeitos adversos foi de 20 mg/kg/dia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Sacarose
Amido de milho
Hipromelose
Talco
Acetato succinato de hipromelose
Citrato de trietilo

Invólucro da cápsula

Duloxetine Zentiva 30 mg cápsulas gastrorresistentes

Cabeça da cápsula

- Indigo carmim (E132)
- Dióxido de titânio (E171)
- Gelatina

Corpo da cápsula

- Dióxido de titânio (E171)
- Gelatina

Duloxetine Zentiva 60 mg cápsulas gastrorresistentes

Cabeça da cápsula

- Indigo carmim (E132)
- Dióxido de titânio (E171)
- Gelatina

Corpo da cápsula

- Óxido de ferro amarelo (E172)
- Dióxido de titânio (E171)
- Gelatina

6.2 Incompatibilidades

Não plicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação. Conservar na embalagem original para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters opacos de PVC/PCTFE/Alu acondicionados numa embalagem.

Tamanho de embalagem:

Duloxetina Zentiva 30 mg cápsulas gastrorresistentes

7, 28 e 98 cápsulas

Duloxetina Zentiva 60 mg cápsulas gastrorresistentes

28, 56, 84 e 98 cápsulas

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

República Checa

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Duloxetina Zentiva 30 mg cápsulas gastrorresistentes

EU/1/15/1028/001

EU/1/15/1028/002

EU/1/15/1028/003

Duloxetina Zentiva 60 mg cápsulas gastrorresistentes

EU/1/15/1028/004

EU/1/15/1028/005

EU/1/15/1028/006

EU/1/15/1028/007

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

20 agosto 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

S.C. Zentiva S.A
Theodor Pallady Nr 50
032266 Bucharest
Romania

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Duloxetina Zentiva 30 mg cápsulas gastroresistentes
Duloxetina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém cloridrato de duloxetina equivalente a 30 mg de duloxetina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose sacarose.
Ver o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula gastroresistente

7 cápsulas gastroresistentes
28 cápsulas gastroresistentes
98 cápsulas gastroresistentes

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Conservar na embalagem original para proteger da humidade.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1028/001
EU/1/15/1028/002
EU/1/15/1028/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Duloxetine Zentiva 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Não aplicável.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

<Não aplicável.>

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Duloxetina Zentiva 30 mg cápsulas gastrorresistentes
Duloxetina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva logo

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Duloxetina Zentiva 60 mg cápsulas gastrorresistentes
Duloxetina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém cloridrato de duloxetina equivalente a 60 mg de duloxetina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose sacarose.
Ver o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula gastrorresistente

28 cápsulas gastrorresistentes
56 cápsulas gastrorresistentes
84 cápsulas gastrorresistentes
98 cápsulas gastrorresistentes

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Conservar na embalagem original para proteger da humidade.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1028/004
EU/1/15/1028/005
EU/1/15/1028/006
EU/1/15/1028/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Duloxetine Zentiva 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Não aplicável.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

<Não aplicável.>

INDICAÇÕES MINIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Duloxetina Zentiva 60 mg cápsulas gastrorresistentes
Duloxetina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva logo

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Duloxetina Zentiva 30 mg cápsulas gastrorresistentes Duloxetina Zentiva 60 mg cápsulas gastrorresistentes

Duloxetina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Duloxetina Zentiva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Duloxetina Zentiva
3. Como utilizar Duloxetina Zentiva
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Duloxetina Zentiva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Duloxetina Zentiva e para que é utilizado

Duloxetina Zentiva contém a substância ativa duloxetina. Duloxetina Zentiva aumenta os níveis de serotonina e noradrenalina no sistema nervoso.

Duloxetina Zentiva é utilizada em adultos para tratar:

- depressão;
- perturbação da ansiedade generalizada (sentimento crónico de ansiedade ou nervosismo);
- dor neuropática do diabético (geralmente descrita como ardente, cortante, penetrante, aguda, ou dolorosa ou semelhante a um choque elétrico. Pode ocorrer perda de sensibilidade na área afetada, ou sensações em que o toque, o calor, o frio ou a pressão podem causar dor).

Na maioria das pessoas com depressão ou ansiedade, Duloxetina Zentiva começa a fazer efeito duas semanas após o início do tratamento, mas pode levar 2- 4 semanas até se sentir melhor. Se não se sentir melhor ou piorar após este período, tem de consultar o médico. O seu médico pode continuar a dar-lhe Duloxetina Zentiva mesmo quando se sentir melhor, de modo a evitar que a depressão ou a ansiedade voltem.

Na maioria das pessoas com dor neuropática do diabético, pode levar algumas semanas até se sentir melhor. Fale com o seu médico se não se sentir melhor após 2 meses.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Duloxetina Zentiva

Não utilize Duloxetina Zentiva:

- se tem alergia à duloxetina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- tiver doença de fígado;
- tiver doença renal grave;
- está a tomar ou tomou nos últimos 14 dias um outro medicamento chamado inibidor da monoamina oxidase (IMAO), (ver “Outros medicamentos e Duloxetina Zentiva”);

- estiver a tomar fluvoxamina, habitualmente utilizada para tratar a depressão, ciprofloxacina ou enoxacina, habitualmente utilizadas para tratar algumas infeções.

Fale com o seu médico se sofrer de tensão arterial alta ou doença cardíaca. O seu médico informá-lo-á se deve ou não tomar Duloxetina Zentiva.

Advertências e precauções

Duloxetina Zentiva pode não ser adequada para si devido às razões abaixo indicadas. Fale com o seu médico antes de tomar Duloxetina Zentiva se:

- estiver a tomar medicamentos para a depressão (ver “Outros medicamentos e Duloxetina Zentiva”);
- estiver a fazer um tratamento à base de plantas contendo Hipericão (*Hypericum perforatum*);
- tiver doença renal;
- tiver história de episódios convulsivos (convulsões);
- tiver tido mania;
- tiver doença bipolar;
- tiver problemas oculares tais como alguns tipos de glaucoma (pressão ocular elevada);
- tiver história de hemorragias (tendência para desenvolver nódoas negras);
- estiver em risco de ter baixos níveis de sódio (por exemplo, se estiver a tomar diuréticos, especialmente se for idoso);
- estiver atualmente a ser tratado com outro medicamento que possa causar danos no fígado;
- estiver a tomar outros medicamentos que contenham duloxetina ver “Outros medicamentos e Duloxetina Zentiva”).

Duloxetina Zentiva pode causar uma sensação de agitação ou incapacidade de se manter sentado ou quieto. Deve informar o seu médico no caso de isto acontecer consigo.

Pensamentos suicidas e agravamento da sua depressão ou ansiedade

Se estiver deprimido ou tiver perturbações de ansiedade pode ter algumas vezes pensamentos de auto mutilação ou de suicídio. Estes podem aumentar quando começa a tomar antidepressivos pela primeira vez, dado que estes medicamentos levam todos algum tempo a fazer efeito, habitualmente duas semanas, às vezes mais.

Terá mais probabilidades de vir a pensar assim se:

- já tiver tido anteriormente pensamentos suicidas ou de automutilação;
- for um jovem adulto. Informações de ensaios clínicos demonstraram um aumento do risco de comportamentos suicidas em adultos com idade inferior a 25 anos, com doenças psiquiátricas tratados com um antidepressivo.

Se nalguma ocasião tiver tido pensamentos de automutilação ou de suicídio, contacte o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital.

Pode achar útil contar a um parente ou a um amigo próximo que se sente deprimido ou que sofre de ansiedade e pedir-lhes para ler este folheto informativo. Pode pedir-lhes para lhe dizerem se a sua depressão ou ansiedade está a piorar ou se estão preocupados com alterações no seu comportamento.

Crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade

Duloxetina Zentiva não deve ser utilizada por crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Também deve saber que os doentes com menos de 18 anos têm um risco acrescido de efeitos indesejáveis, tais como tentativa de suicídio, ideias de suicídio e hostilidade (predominantemente agressividade, comportamentos de oposição e cólera) quando tomam este tipo de medicamentos. Apesar disto, o seu médico pode prescrever Duloxetina Zentiva a doentes com menos de 18 anos de idade, quando decidir que é o melhor para o doente. Se o seu médico prescreveu Duloxetina Zentiva a um doente com menos de 18 anos de idade e quiser discutir isto, por favor volte a falar com o seu médico. Deve informar o seu médico se algum dos sintomas atrás referidos se vier a desenvolver ou a agravar quando doentes com menos de 18 anos de idade estiverem a tomar Duloxetina Zentiva. Além disso, a segurança a longo prazo relativa aos efeitos sobre o crescimento, desenvolvimento da

maturidade, desenvolvimento cognitivo e comportamental neste grupo etário, ainda não foi demonstrada.

Outros medicamentos e Duloxetina Zentiva

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

O principal componente de Duloxetina Zentiva, duloxetina, é utilizado noutros medicamentos para outras doenças:

- dor neuropática do diabético, depressão, ansiedade e incontinência urinária

Não deve tomar mais do que um destes medicamentos ao mesmo tempo. Consulte o seu médico no caso de estar a tomar outros medicamentos que contenham duloxetina.

O seu médico deve decidir se pode tomar Duloxetina Zentiva com outros medicamentos. **Não comece ou pare de tomar qualquer medicamento, incluindo os que comprou sem receita médica e outros de origem natural, antes de consultar o seu médico.**

Também deve informar o seu médico se estiver a tomar algum dos medicamentos seguintes:

- **Inibidores da monoamina oxidase (IMAO):** Não deve tomar Duloxetina Zentiva se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente (nos últimos 14 dias), outros antidepressivos, denominados Inibidores da Monoamino oxidase (IMAOs). Exemplos de IMAOs incluem moclobemida (um antidepressivo) e linezolida (um antibiótico). A utilização de um IMAO juntamente com muitos medicamentos sujeitos a receita médica, incluindo Duloxetina Zentiva, pode causar efeitos indesejáveis graves ou até mesmo colocar a vida em perigo. Deve esperar pelo menos 14 dias após ter parado de tomar um IMAO antes de começar a tomar Duloxetina Zentiva. Deve esperar também pelo menos 5 dias após ter parado Duloxetina Zentiva antes de começar a tomar um IMAO.
- **Medicamentos que podem causar sonolência:** Estes poderão incluir medicamentos receitados pelo seu médico, incluindo benzodiazepinas, medicamentos fortes para as dores, antipsicóticos, fenobarbital e anti-histamínicos.
- **Medicamentos que aumentam os níveis de serotonina:** triptanos, tramadol, triptofano, inibidores seletivos da recaptção da serotonina ISRSs (tais como a paroxetina e a fluoxetina), INRSs (tais como a venlafaxina), antidepressivos tricíclicos (tais como a clomipramina e amitriptilina), petidina, Hipericão e IMAOs (tais como a moclobemida e a linezolida). Estes medicamentos aumentam o risco de efeitos indesejáveis; se tiver algum sintoma pouco comum quando estiver a tomar algum destes medicamentos juntamente com Duloxetina Zentiva, deve consultar o seu médico.
- **Anticoagulantes orais ou antiagregantes plaquetários:** medicamentos que aumentam a fluidez do sangue ou que evitam a coagulação do sangue. Estes medicamentos podem aumentar o risco de hemorragia.

Duloxetina Zentiva com alimentos, bebidas e álcool

Duloxetina Zentiva pode ser tomada com ou sem alimentos. Deve ter cuidado se beber álcool quando estiver a ser tratado com Duloxetina Zentiva.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- Informe o seu médico se ficar grávida ou se estiver a pensar engravidar, enquanto estiver a tomar Duloxetina Zentiva. Só deve tomar Duloxetina Zentiva depois de discutir com o seu médico os potenciais riscos e benefícios e para o bebé.

Certifique-se que a sua parteira e/ou médico sabem que está a tomar Duloxetina Zentiva. Quando tomados durante a gravidez, fármacos semelhantes, (ISRSs) podem aumentar o risco de

uma situação grave nos bebés chamada hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN), que faz com que o bebé respire mais rapidamente e que pareça “azulado”. Estes sintomas começam habitualmente durante as primeiras 24 horas após o nascimento. Se isto acontecer ao seu bebé deverá contactar a sua parteira e/ou o seu médico imediatamente.

Se tomar Duloxetina Zentiva próximo do final da gravidez, o seu bebé pode ter alguns sintomas quando nascer. Estes começam habitualmente à nascença ou dentro de alguns dias após o nascimento. Estes sintomas podem incluir músculos flácidos, tremores, nervosismo, não se alimentar adequadamente, problemas em respirar e convulsões. Se o seu bebé tiver algum destes sintomas quando nascer, ou se ficar preocupada com a saúde do seu bebé, deve aconselhar-se com o seu médico ou parteira.

- Informe o seu médico se estiver a amamentar. Não se recomenda o uso de Duloxetina Zentiva enquanto estiver a amamentar. Deve consultar o seu médico ou farmacêutico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Duloxetina Zentiva pode fazê-lo sentir-se com sono ou tonto. Não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas antes de saber o efeito que Duloxetina Zentiva tem em si.

Duloxetina Zentiva contém Sacarose

Se o seu médico lhe tiver dito que você tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como utilizar Duloxetina Zentiva

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Duloxetina Zentiva destina-se a administração oral. Deve engolir a cápsula inteira com água.

Depressão e dor neuropática do diabético:

A dose habitual de Duloxetina Zentiva é 60 mg uma vez ao dia, mas o seu médico pode receitar-lhe a dose que for mais indicada para si.

Perturbação da ansiedade generalizada:

A dose inicial habitual é 30 mg uma vez por dia após a qual a maioria dos doentes passarão a fazer 60 mg uma vez por dia, mas o seu médico receitar-lhe-á a dose que for mais indicada para si. A dose pode ser ajustada até 120 mg por dia com base na sua resposta ao Duloxetina Zentiva.

Para não se esquecer de tomar Duloxetina Zentiva, tome-o sempre todos os dias á mesma hora.

Fale com o seu médico, para saber durante quanto tempo deve tomar Duloxetina Zentiva. Não deixe de tomar Duloxetina Zentiva nem altere a dose sem falar com o seu médico. É importante tratar a sua doença adequadamente para o ajudar a melhorar. Se não se tratar, a sua doença pode não desaparecer, pode agravar-se e ser mais difícil de tratar.

Se tomar mais Duloxetina Zentiva do que deveria

Avise imediatamente o seu médico ou farmacêutico se tiver tomado mais do que a quantidade de Duloxetina Zentiva indicada pelo seu médico. Os sintomas de sobredosagem incluem sonolência, coma, síndrome da serotonina (uma reação rara que pode causar sentimentos de grande felicidade, sonolência, inépcia, agitação, sensação de estar embriagado, febre, sudação ou músculos rígidos), desmaios, vómitos e batimentos cardíacos rápidos.

Caso se tenha esquecido de tomar Duloxetina Zentiva

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se estiver na altura da próxima dose, não tome a dose que se esqueceu e tome apenas a dose habitual. Não tome uma dose a

dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar. Não tome mais do que o total da dose diária de Duloxetina Zentiva que lhe foi receitada.

Se parar de tomar Duloxetina Zentiva

NÃO DEIXE de tomar as cápsulas sem o conselho do seu médico, mesmo que se sinta melhor. Se o seu médico achar que já não precisa de Duloxetina Zentiva, pedir-lhe-á para reduzir a dose durante pelo menos, 2 semanas antes de interromper completamente o tratamento.

Alguns doentes que pararam subitamente de tomar Duloxetina Zentiva tiveram os seguintes sintomas:

- tonturas, sensação de formigueiro, como agulhas e alfinetes ou sensação de choques elétricos (especialmente na cabeça) distúrbios do sono (sonhos fortes, pesadelos, insónia), fadiga, sonolência, sentir-se inquieto ou agitado, sentir-se ansioso, enjoos (náuseas) ou estar enjoado (vómitos), estremelecimento (tremores), dores de cabeça, dores nos músculos, sentir-se agitado, diarreia, sudação excessiva ou vertigens.

Estes sintomas habitualmente não são graves e desaparecem dentro de alguns dias, mas se tiver sintomas que lhe causem problemas, deve consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Estes efeitos são normalmente ligeiros a moderados e desaparecem em poucas semanas.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- dores de cabeça, sonolência;
- sentir-se enjoado (náuseas), boca seca;

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- falta de apetite;
- problemas em dormir, sentir-se agitado, diminuição do desejo sexual, ansiedade, ausência ou dificuldade em atingir o orgasmo, sonhos anormais;
- tonturas, sentir-se lento, tremores, dormência, incluindo picadas ou sensação de formigueiro na pele
- visão turva;
- acufenos (perceção de sons dentro do ouvido quando não há sons exteriores);
- sentir o coração a bater no peito;
- aumento da tensão arterial, rubor;
- aumento dos bocejos;
- prisão de ventre, diarreia, dores de estômago, sentir-se enjoado (vómitos), azia ou indigestão, gases;
- aumento da sudação, erupção na pele (com comichão);
- dor muscular, espasmo muscular;
- dor ao urinar, urinar com frequência;
- problema em conseguir uma ereção, alterações da ejaculação;
- quedas (mais comuns nos idosos), fadiga;
- perda de peso.

Crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade com depressão tratadas com este medicamento, tiveram perda de peso ao tomar este medicamento pela primeira vez. O peso aumentou até igualar as crianças e adolescentes da mesma idade e sexo, após seis meses de tratamento.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- inflamação da garganta que causa voz rouca;
- pensamentos suicidas, dificuldade em dormir, ranger ou cerrar os dentes, sentir-se desorientado, falta de motivação;
- movimentos súbitos e involuntários dos músculos ou contrações musculares, sensação de inquietação ou incapacidade de se manter sentado ou quieto, sentir-se nervoso, dificuldade de concentração, alterações do paladar, dificuldade em controlar os movimentos, p. ex. falta de coordenação ou movimentos involuntários dos músculos, síndrome das pernas inquietas, pouca qualidade do sono;
- pupilas dilatadas (a parte escura no centro do olho), problemas de visão;
- sensação de tonturas ou “cabeça a andar à roda” (vertigens), dores de ouvidos;
- ritmo cardíaco rápido ou irregular;
- desmaios, tonturas, sensação de “cabeça vazia” ou desmaios quando está em pé, dedos das mãos ou dos pés frios;
- aperto na garganta, hemorragias nasais;
- vomitar sangue, sangue nas fezes ou fezes pretas, gastroenterite, soluços, dificuldade em engolir;
- inflamação do fígado que pode causar dor abdominal e coloração amarelada da pele e da parte branca dos olhos;
- suores noturnos, urticária, suores frios, sensibilidade à luz solar, tendência acrescida para nódos negros;
- contração muscular, rigidez muscular;
- dificuldade ou incapacidade em urinar, dificuldade em começar a urinar, necessidade de urinar durante a noite, necessidade de urinar mais do que o normal, diminuição do fluxo urinário;
- hemorragias vaginais anormais, períodos menstruais anormais, incluindo períodos abundantes, dolorosos, irregulares ou prolongados, períodos pouco abundantes ou falhas no período menstrual não habituais, dor nos testículos ou no escroto;
- dor no peito, sentir frio, sede, arrepios, sentir calor, marcha anormal;
- aumento de peso;
- Duloxetine Zentiva pode causar efeitos para os quais não está alerta, tais como aumento nas enzimas do fígado ou dos níveis no sangue de potássio, creatinina fosfoquinase, açúcar ou colesterol.

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- reações alérgicas graves que podem causar dificuldade em respirar ou tonturas com inchaço da língua ou dos lábios, reações alérgicas;
- diminuição da atividade da glândula tiroide, que pode causar cansaço ou aumento de peso;
- desidratação, níveis baixos de sódio no sangue (principalmente nos idosos; os sintomas podem incluir sentir-se tonto, fraco, confuso, ensonado ou muito cansado ou sentir-se ou ficar enjoado, sintomas mais graves são os desmaios, convulsões ou quedas), síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética (SIHAD);
- comportamento suicida, mania (hiperatividade, pensamentos rápidos diminuição da necessidade de dormir), alucinações, agressão e raiva;
- “Síndrome da serotonina” (uma reação rara que pode causar sentimentos de euforia, sonolência, descoordenação, agitação, sensação de estar embriagado, febre, sudação ou rigidez muscular), convulsões;
- pressão aumentada no olho (glaucoma);
- inflamação da boca, perder sangue vivo nas fezes, mau hálito, inflamação do intestino grosso (levando a diarreia);
- falência hepática, coloração amarelada da pele e da parte branca dos olhos (icterícia);
- síndrome de Stevens-Johnson (doença grave com “bolhas” na pele, boca, olhos e genitais), reação alérgica grave que causa inchaço da face ou da garganta (angioedema);
- contração do músculo do maxilar;
- odor anormal da urina;
- sintomas de menopausa, produção anormal de leite no homem ou na mulher.

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas):

- inflamação dos vasos sanguíneos da pele (vasculite cutânea).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Duloxetina Zentiva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação. Conservar na embalagem original para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Duloxetina Zentiva

A substância ativa é duloxetina. Cada cápsula contém cloridrato de duloxetina equivalente a 30 mg ou 60 mg de duloxetina.

Os outros componentes são:

Conteúdo da cápsula: sacarose, amido de milho, hipromelose, talco, acetato succinato de hipromelose, citrato de trietilo.

Invólucro da cápsula:

Duloxetina Zentiva 30 mg:

Cabeça da cápsula: Indigo carmim (E132), dióxido de titânio (E171), gelatina

Corpo da cápsula: Dióxido de titânio (E171), gelatina

Duloxetina Zentiva 60 mg:

Cabeça da cápsula: Indigo carmim (E132), dióxido de titânio (E171), gelatina

Corpo da cápsula: Óxido de ferro amarelo (E172), dióxido de titânio (E171), gelatina

Qual o aspeto de Duloxetina Zentiva e conteúdo da embalagem

Duloxetina Zentiva é uma cápsula gastrorresistente. Cada cápsula de Duloxetina Zentiva contém *pellets* de cloridrato de duloxetina com uma cobertura que as protege do ácido do estômago.

Duloxetina Zentiva está disponível em 2 dosagens: 30 mg e 60 mg.

As cápsulas de 30 mg são cápsulas duras de gelatina opacas com comprimento de aprox. 15,9 mm com corpo opaco branco e cabeça opaca de cor azul-claro contendo *pellets* esféricos de cor esbranquiçada a amarelo acastanhado.

As cápsulas de 60 mg são cápsulas duras de gelatina opacas com comprimento de aprox. 19,4 mm com corpo opaco de cor marfim e cabeça opaca de cor azul-claro contendo *pellets* esféricos de cor esbranquiçada a amarelo acastanhado.

Duloxetina Zentiva 30 mg está disponível em embalagens de 7, 28 e 98 cápsulas.

Duloxetina Zentiva 60 mg está disponível em embalagens de 28,56, 84 e 98 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

Fabricante

S.C. Zentiva S.A
Theodor Pallady Nr 50
032266 Bucharest
Roménia

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.