

Muito Frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Muito raro
<i>Cardiopatias</i>				
	Palpitações	Taquicardia Arritmia supraventricular, principalmente fibrilhação auricular		
<i>Vasculopatias</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 Hematoquêsia Halitose Colite microscópica ⁹	
<i>Afeções hepatobiliares</i>				
		Hepatite ³ Aumento das enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatase alcalina) Lesão hepática aguda	Insuficiência 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

Muito Frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Muito raro
<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 Dor testicular	Sintomas da menopausa Galactorreia Hiperprolactinemia	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</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 acufeno também têm sido notificados após interrupção do tratamento.

² Foram notificados casos de hipotensão ortostática e síncope 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 foram notificados durante a terapêutica com duloxetine 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.

c. 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 HbA_{1c} 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 HbA_{1c} 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.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após 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 5.400 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 recaptção da serotonina (5-HT) e da noradrenalina (NA). Inibe fracamente a recaptção da dopamina e não tem afinidade significativa para os recetores 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 ação inibitória da dor pela duloxetina é um resultado da potenciação das vias descendentes inibitórias da dor no sistema nervoso central.

A eficácia da duloxetina 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, a duloxetina 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 duloxetina 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 do 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 duloxetina e em 27% de doentes tratados com placebo. As percentagens de respostas clínicas em doentes que tiveram sonolência foram de 60% para a duloxetina 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 ARICLAIM 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 Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados de estudos com ARICLAIM 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 duloxetine é administrada como enantiómero único. A duloxetine é amplamente metabolizada por enzimas oxidativos (CYP1A2 e o polimórfico CYP2D6) seguida por conjugação. A farmacocinética da duloxetine demonstrou uma grande variabilidade interindividual (geralmente 50-60 %), em parte devido à idade, sexo, condição de fumador e estado do metabolizador CYP2D6.

Absorção: A duloxetine é bem absorvida após administração oral sendo a $C_{máx}$ atingida 6 horas após a administração. A biodisponibilidade oral absoluta da duloxetine 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 duloxetine liga-se em aproximadamente 96 % às proteínas plasmáticas humanas. A duloxetine liga-se à albumina e à glicoproteína alfa-1 ácida. A ligação da duloxetine a estas proteínas não é afetada pelo compromisso renal ou hepático.

Biotransformação: A duloxetine 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-duloxetine e da sulfatoconjugação a 5-hidroxi,6-metóxi-duloxetine. Estudos *in vitro* permitiram concluir que os metabolitos circulantes da duloxetine são farmacologicamente inativos. A farmacocinética da duloxetine nos doentes que são metabolizadores fracos relativamente ao CYP2D6, não foi especificamente investigada. Dados escassos sugerem que, nestes doentes, os níveis plasmáticos de duloxetine são mais elevados.

Eliminação: A semivida de eliminação da duloxetine, varia entre 8 a 17 horas (média de 12 horas). Após uma dose intravenosa a depuração plasmática da duloxetine varia entre 22 l/h e 46 l/h (média 36 l/h). Após uma dose oral, a taxa aparente de depuração plasmática da duloxetine 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 $C_{máx}$ e AUC foram 2 vezes superiores aos valores encontrados em indivíduos saudáveis. Os dados de farmacocinética da duloxetine 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 duloxetine. Comparando com indivíduos saudáveis, a depuração plasmática aparente da duloxetine 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 duloxetine e dos seus metabolitos não foi estudada em doentes com insuficiência hepática ligeira ou grave.

Mulheres a amamentar: a disposição da duloxetine foi estudada em 6 mulheres a amamentar, com pelo menos 12 semanas de pós-parto. A duloxetine 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 duloxetine no leite materno é aproximadamente de 7 µg/dia numa terapêutica de 40 mg duas vezes por dia. A amamentação não influenciou a farmacocinética da duloxetine.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A duloxetine 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 duloxetine 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 sistémica 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:

Hipromelose
Hipromelose, acetato succinato
Sacarose
Esferas de açúcar
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Citrato de trietil

Invólucro capsular:

30 mg:
Gelatina,
Laurilsulfato de sódio
Dióxido de titânio (E171)
Indigotina (E132)
Tinta verde edível

Tinta verde edível contém:

Óxido de ferro negro sintético (E172)
Óxido de ferro amarelo sintético (E172)
Propilenoglicol
Goma-laca

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 30° C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de cloreto de polivinilo (PVC), polietileno (PE), e policlorotrifluoroetileno (PCTFE) selados com folha de alumínio.

ARICLAIM 30 mg está disponível em embalagens de 7, 28 e 98 cápsulas gastroresistentes.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht , Países Baixos.

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

EU/1/04/283/008

EU/1/04/283/009

EU/1/04/283/010

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

Data da primeira autorização: 11 de agosto de 2004

Data da última renovação: 24 de junho de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

ARICLAIM 60 mg cápsulas gastrorresistentes

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 60 mg de duloxetina (sob a forma de cloridrato).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula pode conter até 111 mg de sacarose

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula gastrorresistente.

Corpo verde opaco, impresso com '60 mg' e cabeça azul opaco, impressa com '9542'.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da dor neuropática periférica do diabético.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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, em doses uniformemente divididas, 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 a 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 ecção 5.1).

População pediátrica

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

Populações especiais

Idosos:

Dor Neuropática Periférica do diabético: 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 (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

ARICLAIM não pode ser utilizado 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. ARICLAIM não pode ser utilizado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min; ver secção 4.3).

Interrupção do tratamento:

Uma interrupção repentina deve ser evitada. Quando se interromper o tratamento com ARICLAIM, 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 dum a forma mais gradual.

Modo de Administração

Para via oral.

4.3 Contraindicações

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

ARICLAIM não deve ser utilizado 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).

ARICLAIM não deve ser usado 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 ARICLAIM está contraindicado, uma vez que poderá expor os doentes a um risco potencial de crise hipertensiva (ver secção 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mania e convulsões

ARICLAIM deve ser usado 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; por esta razão, recomenda-se precaução quando se prescreve ARICLAIM a doentes com pressão intraocular aumentada ou em risco de glaucoma agudo de ângulo fechado.

Tensão arterial e ritmo cardíaco

Nalguns 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 pré-existente. 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.

Hipericão

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

Depressão, ideação suicida e comportamento suicida

Embora ARICLAIM não esteja indicado no tratamento da depressão, a sua substância ativa (duloxetina), também existe como medicamento antidepressivo. 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. 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). Os médicos devem encorajar os seus doentes a reportarem quaisquer pensamentos ou sentimentos perturbadores ou sintomas depressivos que possam ter em qualquer momento do tratamento. Se durante a terapêutica com ARICLAIM o doente desenvolver sintomas de agitação ou depressão, deve procurar ajuda médica especializada, dado que a depressão é uma doença grave. Se for tomada a decisão de começar uma terapêutica farmacológica antidepressiva, recomenda-se a interrupção gradual de ARICLAIM (ver secção 4.2).

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

ARICLAIM não deve ser utilizado 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 raiva) 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. Além disso, não existem dados de segurança a longo prazo em crianças e adolescentes relativos ao crescimento, desenvolvimento da maturidade, desenvolvimento cognitivo e comportamental.

Hemorragia

Foram notificados casos de hemorragias anormais, tais como equimoses, púrpura e hemorragia gastrointestinal com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores seletivos da recaptação 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 ARICLAIM, 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 ARICLAIM e em 23% dos doentes que tomaram placebo.

O risco de sintomas de privação verificados com inibidores seletivos da recaptação 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 em alguns 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).

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 suscetíveis 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 duloxetine, 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 duloxetine deve ser usada com precaução em doentes tratados ou a tomarem outros medicamentos que estejam associados a lesões hepáticas.

Sacarose

ARICLAIM cápsula dura gastrorresistente contém sacarose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção 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 duloxetine 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 duloxetine, devem passar pelo menos 5 dias após a interrupção do tratamento com ARICLAIM, antes de começar o tratamento com um IMAO (ver secção 4.3).

Não se recomenda o uso concomitante de ARICLAIM 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 ARICLAIM (ver secção 4.4).

Inibidores do CYP1A2: uma vez que o CYP1A2 está envolvido no metabolismo da duloxetine, o uso concomitante de duloxetine com inibidores potentes do CYP1A2 pode resultar num aumento das concentrações da duloxetine. A fluvoxamina (100 mg uma vez por dia), um potente inibidor do CYP1A2, diminuiu a depuração plasmática aparente da duloxetine em cerca de 77 % e aumentou 6 vezes a AUC_{0-t}. Assim, não se deve administrar ARICLAIM 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 duloxetine 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 ARICLAIM com outros medicamentos ou substâncias que atuem a nível central, incluindo álcool e sedativos (benzodiazepinas, morfínomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital, anti-histamínicos 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 ARICLAIM com antidepressivos serotoninérgicos tais como os ISRSs, ISRNs, antidepressivos tricíclicos tais como a clomipramina ou a amitriptilina, IMAOs, tais como a moclobemida ou linezolida. Hipericão (*Hypericum perforatum*) ou triptanos, tramadol, peptidina e triptofano (ver secção 4.4).

Efeitos da duloxetine sobre outros medicamentos

Medicamentos metabolizados pelo CYP1A2: a farmacocinética da teofilina, um substrato do CYP1A2, não foi significativamente afetada pela administração concomitante da duloxetine (60 mg duas vezes por dia).

Medicamentos metabolizados pelo CYP2D6: a duloxetine é um inibidor moderado do CYP2D6. Quando se administrou uma dose de 60 mg de duloxetine duas vezes por dia com uma dose única de desipramina, um substrato do CYP2D6, a AUC da desipramina aumentou 3 vezes. A coadministração de duloxetine (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 ARICLAIM 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).

Contraceptivos orais e outros agentes esteroídeos: 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. Foram notificados aumentos nos valores de INR quando se coadministrou duloxetina com varfarina. No entanto, em voluntários saudáveis, a administração concomitante de duloxetina com varfarina em condições de estado estacionário, 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 duloxetina

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

Fertilidade

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

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre o uso de duloxetina em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva em níveis de exposição sistémica (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.

ARICLAIM só deve ser usado 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 ARICLAIM durante o aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

a. Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes com depressão tratados com ARICLAIM foram náuseas, cefaleias, xerostomia, sonolência. 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.

b. Tabela resumo das reações adversas

O Quadro 1 apresenta as reações adversas observadas em notificações espontâneas e em ensaios clínicos controlados com placebo.

Quadro 1: Reações adversas

Frequência calculada: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1000$ 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 especialmente 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 Agressão e raiva ⁷	
<i>Doenças do sistema nervoso</i>				
Cefaleias Sonolência	Tonturas Letargia Tremor Parestesia	Mioclonias Acatísia ⁷ Nervosismo Perturbações da atenção Disgeusia Disquinesia Síndrome das pernas inquietas Perturbações do sono	Síndrome serotoninérgico ⁶ Convulsões ¹ Agitação psicomotora ⁶ Sintomas extrapiramidais ⁶	
<i>Afeções oculares</i>				
	Visão turva	Midríase Afeções Visuais	Glaucoma	
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>				
	Acufeno ¹	Vertigens Dor auricular		

Muito Frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Muito raro
<i>Cardiopatias</i>				
	Palpitações	Taquicardia Arritmia supraventricular, principalmente fibrilhação auricular		
<i>Vasculopatias</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 Hematoquêsia Halitose Colite microscópica ⁹	
<i>Afeções hepatobiliares</i>				
		Hepatite ³ Aumento das enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatase alcalina) Lesão hepática aguda	Insuficiência 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

Muito Frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Muito raro
<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 Dor testicular	Sintomas da menopausa Galactorreia Hiperprolactinemia	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</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 acufeno também têm sido notificados após 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 foram notificados durante a terapêutica com duloxetine 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.

c. 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 glicemia em jejum, nos doentes tratados com duloxetina. Os valores de HbA_{1c} 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 HbA_{1c} 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 glicemia 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.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após 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 5.400 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 (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 duloxetine 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 recetores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos e adrenérgicos. A duloxetine, dependendo da dose, aumenta os níveis extracelulares da serotonina e noradrenalina em várias áreas do cérebro de animais.

Efeitos farmacodinâmicos

A duloxetine 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 ação inibitória da dor pela duloxetine é um resultado da potenciação das vias descendentes inibitórias da dor no sistema nervoso central.

A eficácia da 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, a 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 do 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 resposta clínica 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 ARICLAIM 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 Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados de estudos com ARICLAIM 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 duloxetine é administrada como enantiómero único. A duloxetine é amplamente metabolizada por enzimas oxidativos (CYP1A2 e o polimórfico CYP2D6) seguida por conjugação. A farmacocinética da duloxetine demonstrou uma grande variabilidade interindividual (geralmente 50-60 %), em parte devido à idade, sexo, condição de fumador e estado do metabolizador CYP2D6.

Absorção: A duloxetine é bem absorvida após administração oral sendo a $C_{máx}$ atingida 6 horas após a administração. A biodisponibilidade oral absoluta da duloxetine 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 duloxetine liga-se em aproximadamente 96 % às proteínas plasmáticas humanas. A duloxetine liga-se à albumina e à glicoproteína alfa-1 ácida. A ligação da duloxetine a estas proteínas não é afetada pelo compromisso renal ou hepático.

Biotransformação: A duloxetine 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-duloxetine e da sulfatoconjugação a 5 hidroxi 6-metóxi-duloxetine. Estudos *in vitro* permitiram concluir que os metabolitos circulantes da duloxetine são farmacologicamente inativos. A farmacocinética da duloxetine nos doentes que são metabolizadores fracos relativamente ao CYP2D6, não foi especificamente investigada. Dados escassos sugerem que, nestes doentes, os níveis plasmáticos de duloxetine são mais elevados.

Eliminação: A semivida de eliminação da duloxetine, varia entre 8 a 17 horas (média de 12 horas). Após uma dose intravenosa a depuração plasmática da duloxetine varia entre 22 l/h e 46 l/h (média 36 l/h). Após uma dose oral, a taxa aparente de depuração plasmática da duloxetine 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 $C_{máx}$ e AUC foram 2 vezes superiores aos valores encontrados em indivíduos saudáveis. Os dados de farmacocinética da duloxetine 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 duloxetine. Comparando com indivíduos saudáveis, a depuração plasmática aparente da duloxetine 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 duloxetine e dos seus metabolitos não foi estudada em doentes com insuficiência hepática ligeira ou grave.

Mulheres a amamentar: a disposição da duloxetine foi estudada em 6 mulheres a amamentar, com pelo menos 12 semanas de pós-parto. A duloxetine 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 duloxetine no leite materno é aproximadamente de 7 µg/dia numa terapêutica de 40 mg duas vezes por dia. A amamentação não influenciou a farmacocinética da duloxetine.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A duloxetine 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 duloxetine 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 sistémica 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:

Hipromelose

Hipromelose, acetato succinato

Sacarose

Esferas de açúcar

Talco

Dióxido de titânio (E171)

Citrato de trietil

Invólucro capsular:

60 mg

Celatina

Laurilsulfato de sódio

Dióxido de titânio (E171)

Indigotina (E132)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Tinta branca edível

Tinta branca edível contém:

Dióxido de titânio (E171)

Propilenoglicol

Goma-laca

Povidona

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de cloreto de polivinilo (PVC), polietileno (PE), e policlorotrifluoroetileno (PCTFE) selados com folha de alumínio.

ARICLAIM 60 mg está disponível em embalagens de 28 e 98 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Baixos.

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

EU/1/04/283/ 011

EU/1/04/283/012

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

Data da primeira autorização: 11 de agosto de 2004

Data da última renovação: 24 de junho de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL (VEIS) 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(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote:

Lilly, SA
Avda da la Industria No. 30
28108 Alcobendas
Madrid
Espanha

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

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. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

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

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância 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).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM DAS CÁPSULAS GASTRORRESISTENTES DE 30 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

ARICLAIM 30 mg cápsulas gastrorresistentes
Duloxetina

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

Cada cápsula gastrorresistente contém 30 mg de duloxetina (cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sacarose
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 cápsulas gastrorresistentes
28 cápsulas gastrorresistentes
98 cápsulas gastrorresistentes

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 30° C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Baixos.

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

EU/1/04/283/008 (7 cápsulas gastrorresistentes)
EU/1/04/283/009 (28 cápsulas gastrorresistentes)
EU/1/04/283/010 (98 cápsulas gastrorresistentes)

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**

ARICLAIM 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTERS” OU FITAS
CONTENTORAS**
30 mg cápsulas gastrorresistentes

1. NOME DO MEDICAMENTO

ARICLAIM 30 mg cápsulas gastrorresistentes
Duloxetina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lilly

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM DAS CÁPSULAS GASTRORRESISTENTES DE 60 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

ARICLAIM 60 mg cápsulas gastrorresistentes
Duloxetina

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

Cada cápsula gastrorresistente contém 60 mg de duloxetina (cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sacarose
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 cápsulas gastrorresistentes
98 cápsulas gastrorresistentes

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 30 ° C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Baixos.

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

EU/1/04/283/011 (28 cápsulas gastrorresistentes)EU/1/04/283/012 (98 cápsulas gastrorresistentes)

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**

ARICLAIM 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTERS” OU FITAS
CONTENTORAS**
60 mg cápsulas gastrorresistentes

1. NOME DO MEDICAMENTO

ARICLAIM 60 mg cápsulas gastrorresistentes
Duloxetina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lilly

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

ARICLAIM 30 mg cápsulas gastroresistentes
ARICLAIM 60 mg cápsulas gastroresistentes
Duloxetina (cloridrato)

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- 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 ou farmacêutico.

O que contém este Folheto

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

1. O QUE É ARICLAIM E PARA QUE É UTILIZADO

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

ARICLAIM é utilizado em adultos para tratar uma doença chamada 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).

Nas 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 tomar ARICLAIM

NÃO tome ARICLAIM se:

- se tem alergia à duloxetina ou a qualquer outro componente deste medicamento (listados na seção 6
- se está a tomar ou tomou nos últimos 14 dias um outro medicamento chamado inibidor da monoamina oxidase (IMAO), (ver “Outros medicamentos e ARICLAIM”)
- se tiver doença de fígado
- se tiver doença renal grave
- se estiver a tomar fluvoxamina, habitualmente utilizada para tratar a depressão, a ciprofloxacina ou enoxacina. As quais são utilizadas para tratar algumas infeções.
- estiver a tomar outros medicamentos contendo duloxetina (ver “Outros medicamentos e ARICLAIM”)

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 ARICLAIM.

Advertências e precauções

ARICLAIM pode não ser adequado para si devido às razões abaixo indicadas. Fale com o seu médico

antes de tomar ARICLAIM se:

- estiver a tomar medicamentos para a depressão (ver “Outros medicamentos e ARICLAIM”)
- estiver a fazer um tratamento à base de plantas que contenham Hiperício (*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 nódulos negros).
- estiver em risco de ter baixos níveis de sódio (por exemplo, se estiver a tomar diuréticos, especialmente se for idoso).
- estiver a ser tratado com outro medicamento que possa causar danos hepáticos
- estiver a tomar outros medicamentos que contêm duloxetina (ver “Outros medicamentos e ARICLAIM”)

ARICLAIM 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

Embora ARICLAIM não esteja indicado no tratamento da depressão, a sua substância ativa (duloxetina) é utilizada como medicamento antidepressivo. 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

ARICLAIM não deve ser utilizado 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 ARICLAIM a doentes com menos de 18 anos de idade, quando decidir que é o melhor para o doente. Se o seu médico prescreveu ARICLAIM 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 ARICLAIM. 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 ARICLAIM

Por favor informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

O componente principal do ARICLAIM duloxetina, é utilizado noutros medicamentos para outras doenças:

- 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 duloxetine.

O seu médico deve decidir se pode tomar ARICLAIM 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 ARICLAIM se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente (nos últimos 14 dias), algum antidepressivo, denominado Inibidore 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 ARICLAIM, 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 ARICLAIM. Deve esperar também pelo menos 5 dias após ter parado ARICLAIM 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 da 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 ARICLAIM, 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.

ARICLAIM com alimentos, bebidas e álcool

ARICLAIM pode ser tomado com ou sem alimentos. Deve ter cuidado se beber álcool quando estiver a ser tratado com ARICLAIM.

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 qualquer medicamento.

- Informe o seu médico se ficar grávida ou se estiver a pensar engravidar, enquanto estiver a tomar este medicamento. Só deve tomar ARICLAIM 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 Ariclain. 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 Ariclain 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 ARICLAIM enquanto estiver a amamentar. Deve consultar o seu médico ou farmacêutico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

ARICLAIM pode fazê-lo sentir-se ensonado ou tonto. Não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas, antes de saber o efeito que ARICLAIM tem em si.

ARICLAIM contém sacarose

ARICLAIM 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 tomar ARICLAIM

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

ARICLAIM é para uso oral. Deve engolir a cápsula inteira com água.

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

Para não se esquecer de tomar ARICLAIM, tome-o sempre todos os dias à mesma hora.

Fale com o seu médico, para saber durante quanto tempo deve tomar ARICLAIM. Não deixe de tomar ARICLAIM 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 ARICLAIM do que deveria

Avise imediatamente o seu médico ou farmacêutico se tiver tomado mais do que a quantidade de ARICLAIM indicada pelo seu médico. Os sintomas de sobredosagem incluem sonolência, coma, e 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, vômitos e batimentos cardíacos rápidos).

Caso se tenha esquecido de tomar ARICLAIM não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

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 ARICLAIM que lhe foi receitada.

Se parar de tomar ARICLAIM:

NAO 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 ARICLAIM, 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 ARICLAIM sentiram:

- 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 (vômitos), estremeamento (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 ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Estes efeitos são normalmente ligeiros a moderados e desaparecem em poucas semanas.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

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

Efeitos secundários frequentes: (podem afetar até 1 em cada 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 formigamento na pele
- visão turva
- acúfenos (percepção 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 (vômitos), azia ou indigestão, gases
- aumento da sudorese, 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

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 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 nódoas negras
- 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

Ariclaim pode provocar efeitos dos quais pode não estar consciente, tais como, aumento das enzimas hepáticas ou dos níveis de potássio no sangue, creatinina fosfoquinase, açúcar ou colesterol no sangue

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 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-Johnsson (doença grave com “bolhas” na pele, boca, olhos e genitais), reação alérgica grave que causa inchaço da face ou da garganta (angioedema)
- contração 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 cada 10.000 pessoas)

- inflamação dos vasos sanguíneos na pele (vasculite cutânea)

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar ARICLAIM

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 30 ° C

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 ARICLAIM

A **substância ativa** é duloxetine. Cada cápsula gastroresistente contém 30 ou 60 mg de duloxetine (sob a forma de cloridrato).

Os **outros** componentes são:

Conteúdo da cápsula: hipromelose, hipromelose acetato succinato, sacarose, esferas de açúcar, talco, dióxido de titânio (E171) e citrato de trietil

(ver o final da secção 2 para mais informações sobre sacarose)

Invólucro capsular: gelatina, laurissulfato de sódio, dióxido de titânio (E171), indigotina (E132), óxido de ferro amarelo (E172) (apenas para 60 mg) e tinta verde comestível (30 mg) ou tinta branca comestível (60 mg)

Tinta verde comestível: Óxido de ferro negro sintético (E172), óxido de ferro amarelo sintético (E172) propilenoglicol, goma-laca.

Tinta branca comestível: Dióxido de titânio (E171), propilenoglicol, goma-laca, povidona.

Qual o aspeto de ARICLAIM e conteúdo da embalagem

ARICLAIM é uma cápsula gastroresistente.

Cada cápsula de ARICLAIM contém esferas de cloridrato de duloxetine com uma cobertura que as protege do ácido do estômago

ARICLAIM está disponível em duas dosagens: 30 e 60 mg.

As cápsulas de 30 mg são azuis e brancas, impressas com “30 mg” e com o código “9543”.

As cápsulas de 60 mg são verdes e azuis, impressas com “60 mg” e com o código “9542”.

ARICLAIM 30 mg está disponível em embalagens de 7, 28 e 98 cápsulas gastroresistentes.

ARICLAIM 60 mg está disponível em embalagens de 28 e 98 cápsulas gastroresistentes.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holanda.

Fabricante : Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanha.

Medicamento já não autorizado

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Dista S.A..
Tel: + 34 91 623 17 32

France

Lilly France SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Este folheto foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado