

Medicamento já não autorizado

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg cápsulas gastroresistentes

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

A substância activa de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM é a duloxetina.

Cada cápsula contém 30 mg de duloxetina (sob a forma de cloridrato)

Excipientes: 8,6 mg de sacarose

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula gastroresistente.

Corpo branco opaco, impresso com '30 mg' e cabeça azul opaco, impressa com '9543'.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da dor neuropática periférica do diabético em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Para administração oral.

Adultos

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. Nos 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).

Idosos:

Dor Neuropática Periférica do diabético: Não se recomenda ajuste posológico em doentes idosos apenas com base na idade. No entanto o tratamento de idosos deve ser feito com precaução (ver secção 5.2).

Crianças e adolescentes

Não existe experiência em crianças e adolescentes (ver secção 4.4).

Insuficiência hepática

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM não deve ser utilizado em doentes com doença hepática que resulte em compromisso hepático (ver secções 4.3 e 5.2).

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada (depuração da creatinina 30 a 80 ml/min). DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM não deve 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, deve reduzir-se gradualmente a dose, durante pelo menos uma ou duas semanas, de modo a reduzir o risco de reacções 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 re-administração da dose anteriormente prescrita. Subsequentemente, o médico pode continuar a diminuir a dose numa forma mais gradual.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à duloxetina ou a qualquer um dos excipientes.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM não deve ser utilizado em combinação com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) não selectivos irreversíveis (ver secção 4.5).

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

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM está contra-indicado, 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:

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM deve ser usado com precaução em doentes com história de mania ou diagnóstico de doença bipolar e/ou episódios convulsivos.

Midríase:

Foi reportada midríase em associação com a duloxetina; por esta razão, recomenda-se precaução quando se prescreve DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM a doentes com pressão intra-ocular aumentada ou em risco de glaucoma agudo de ângulo fechado.

Pressão arterial e ritmo cardíaco

Nalguns doentes a duloxetina tem sido associada a um aumento da pressão 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 pressão 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 pressão arterial. Deve-se também ter precaução quando se utiliza duloxetina com medicamentos que possam afectar o seu metabolismo (ver secção

4.5). Em doentes que tenham um aumento sustentado da pressão 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.

Uso com antidepressivos:

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM deve ser usado com precaução quando utilizado em combinação com antidepressivos. Não se recomenda em particular, a combinação com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) selectivos e reversíveis.

Hipericão

A frequência dos efeitos indesejáveis pode aumentar durante a utilização concomitante de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM com preparações à base de extractos vegetais que possuam na sua composição Hipericão (*Hypericum perforatum*).

Depressão, ideação suicida e comportamento suicida

Embora DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM não esteja indicado no tratamento da depressão, a sua substância activa (duloxetina), também existe como medicamento antidepressivo. A depressão está associada a um risco acrescido de pensamentos suicidas, auto-mutilação 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 efectuados 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (ver secção 4.2).

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

Não foram efectuados ensaios clínicos com duloxetina nas populações pediátricas. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 selectivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores selectivos da recaptação da serotonina/noradrenalina (ISRNs). Recomenda-se precaução em doentes a tomar anti-coagulantes e/ou medicamentos que afectam a função plaquetária e em doentes com tendência hemorrágica conhecida.

Hiponatremia

Após administração de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM foi relatada raramente hiponatremia, predominantemente nos idosos. É necessária precaução em doentes com risco elevado de hiponatremia; tais como doentes idosos, com cirrose ou desidratados ou doentes tratados com diuréticos. A hiponatremia pode ser devida a uma síndrome de secreção inapropriada da hormona anti-diurética (SIADH).

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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM e em 23% dos doentes que tomaram placebo. O risco de sintomas de privação verificados com inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores selectivos da recaptação da noradrenalina (ISRNs), pode estar dependente de vários factores, incluindo a duração do tratamento, a dose administrada e o grau de redução da dose. As reacções 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 auto-limitativos 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).

Acatísia/agitação psicomotora

O tratamento com duloxetina tem estado associado ao aparecimento de acatísia, caracterizada por uma agitação desagradável subjectiva 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, episódio depressivo major 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:

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM cápsula gastrorresistente contém sacarose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Medicamentos que actuam no Sistema Nervoso Central (SNC): O risco da utilização de duloxetina em combinação com outros medicamentos activos no SNC não foi sistematicamente avaliado, com excepção dos casos descritos nesta secção. Consequentemente, recomenda-se precaução na administração simultânea de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM com outros medicamentos ou substâncias que actuem a nível central, incluindo álcool e sedativos (benzodiazepinas, morfínomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital, anti-histamínicos sedativos).

Inibidores da monoamina oxidase (IMAOs): devido ao risco de síndrome da serotonina, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM não deve ser usado em combinação com inibidores da monoamina oxidase não selectivos irreversíveis (IMAOs) ou pelo menos, nos 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO. Dada a semi-vida da duloxetina, devem passar pelo menos 5 dias após a interrupção do tratamento com DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, antes de começar o tratamento com um IMAO (ver secção 4.3).

Com IMAOs selectivos reversíveis, como a moclobemida, é menor o risco de síndrome da serotonina. No entanto, não se recomenda o uso concomitante de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM com IMAOs selectivos reversíveis (ver secção 4.4).

Síndrome da serotonina: em casos raros foi notificado a síndrome da serotonina em doentes a tomar ISRSs (paroxetina, fluoxetina) concomitantemente com medicamentos serotoninérgicos. Recomenda-se precaução ao utilizar concomitantemente DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM com antidepressivos serotoninérgicos tais como os ISRSs, antidepressivos tricíclicos tais como a clomipramina ou a amitriptilina, Hipericão (*Hypericum perforatum*), venlafaxina ou triptanos, tramadol, peptidina e triptofano.

Efeitos da duloxetina sobre outros medicamentos

Medicamentos metabolizados pelo CYP1A2: a farmacocinética da teofilina, um substrato do CYP1A2, não foi significativamente afectada 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 co-administração 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 afectou a farmacocinética do seu metabolito activo 5-hidroxi, não sendo por isso necessário ajuste posológico. Recomenda-se precaução nos casos em que se verifique a administração concomitante de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 esteróides: resultados de estudos in vitro demonstraram que a duloxetina não induz a actividade catalítica do CYP3A. Não foram efectuados estudos in vivo específicos de interacção 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 interacção farmacodinâmica. Além disso, foram notificados aumentos nos valores de INR quando se co-administrou duloxetina a doentes tratados 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 co-administração de duloxetina com antiácidos que incluam na sua

composição alumínio e magnésio ou a co-administração 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.

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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM em combinação com inibidores potentes do CYP1A2, tais como a fluvoxamina (ver secção 4.3).

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 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados 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. Tal como com outros medicamentos serotoninérgicos, podem ocorrer sintomas de privação nos recém nascidos, após a recente interrupção de duloxetina pela mãe. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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.

Aleitamento

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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM pode estar associado 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

O Quadro 1 apresenta as reacções adversas observadas em comunicações espontâneas e em ensaios clínicos controlados com placebo, (num total de 6.828 doentes, 4.199 com duloxetina e 2.629 com placebo) na depressão e na dor neuropática do diabético.

As reacções adversas mais frequentemente notificadas em doentes tratados com DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM foram náuseas, cefaleias, xerostomia sonolência e tonturas. No entanto, a maioria das reacções 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.

Quadro 1: Reacções adversas

Frequência calculada: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ e $< 1/10$) pouco frequente ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente

de gravidade.

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raro	Frequência desconhecida
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>					
	Perda de peso	Aumento de peso Aumento da creatina fosfoquinase	Hipercolesterolemia		
<i>Cardiopatias</i>					
	Palpitações	Taquicardia Arritmia supra-ventricular, principalmente fibrilhação auricular			
<i>Doenças do sistema nervoso</i>					
Cefaleias (14,3%) Sonolência (10,7%) Tonturas (10,2%)	Tremor Parestesia	Mioclonia Nervosismo Perturbações da atenção Letargia Disgeusia Disquinésia Síndromre das pernas inquietas Perturbações do sono	Convulsões ¹		Síndrome da serotonina Sintomas extrapiramidais Acatisia Agitação psicomotora
<i>Afecções oculares</i>					
	Visão turva	Midríase Perturbações Visuais	Glaucoma		
<i>Afecções do ouvido e do labirinto</i>					
	Acufeno	Vertigens Dor auricular			
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>					
	Bocejos	Aperto na garganta Epistaxis			
<i>Doenças gastrointestinais</i>					
Náuseas (24,3%) Secura de boca (12,8%)	Obstipação Diarreia Vômitos Dispepsia Flatulência	Gastroenterite Eructação Gastrite	Estomatite Halitose Rectorragia		Hemorragia gastrointestinal

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raro	Frequência desconhecida
<i>Doenças renais e urinárias</i>					
		Retenção urinária Disúria Hesitação urinária Nictúria Poliúria Diminuição do fluxo urinário	Odor anormal da urina		
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>					
	Hiperidrose Erupção cutânea	Sudação noturna Urticária Dermatite de contacto Suores frios Reacções de fotosensibilidade Aumento da tendência para feridas			Edema angioneurótico Síndrome de Stevens-Johnson
<i>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>					
	Espasmo muscular Dor musculoesquelética Rigidez muscular	Contracções musculares	Trismo		
<i>Doenças endócrinas</i>					
			Hipotiroidismo		
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>					
	Diminuição do apetite	Hiperglicemia (notificada especialmente em doentes diabéticos)	Desidratação Hiponatremia		Secrecção Inapropriada da hormona antidiurética (SIAH)
<i>Infecções e infestações</i>					
		Laringite			

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raro	Frequência desconhecida
<i>Vasculopatias</i>					
	Rubor	Aumento da pressão arterial Extremidades frias Hipotensão ortostática ² Síncope ²			Hipertensão Crise hipertensiva
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>					
	Fadiga Dor abdominal	Sensação de Desconforto Calor Sensação de frio Sede Arrepios Indisposição Sensação de calor Alterações da marcha			Dor torácica
<i>Doenças do sistema imunitário</i>					
			Doença de hipersensibilidade Reacções anafiláticas		
<i>Afecções hepatobiliares</i>					
		Aumento dos enzimas hepáticos (ALT, AST, fosfatase alcalina) Hepatite ³ Lesão hepática aguda			Icterícia Falência hepática
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>					
	Disfunção erétil	Distúrbios de ejaculação Atrasos na ejaculação Disfunção sexual Hemorragia ginecológica	Sintomas da menopausa		

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raro	Frequência desconhecida
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>					
	Insónia Agitação Diminuição da libido Ansiedade Anomalias do orgasmo Sonhos Estranhos	Mania Alucinações Desorientação Apatia	Agressão e Raiva ⁴		Comportamento suicida ⁵

¹ Casos de convulsões e de acufeno também têm sido notificados após interrupção do tratamento.

² Casos de hipotensão ortostática e síncope têm sido 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 têm sido notificados durante a terapêutica com duloxetine ou logo após a interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

A interrupção da duloxetine (particularmente quando abrupta) leva habitualmente a sintomas de privação. Tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia), distúrbios do sono (incluindo insónia e sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas e/ou vômitos, tremor, cefaleias, irritabilidade, diarreia, hiperhidrose e vertigens são as reacções mais frequentemente comunicadas.

Geralmente no caso dos ISRSs e dos ISRNs, estes acontecimentos são ligeiros a moderados e auto-limitativos, 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 duloxetine já não for necessário, (ver secções 4.2 e 4.4).

Na semana 12 da fase aguda em três ensaios clínicos com duloxetine em doentes com dor neuropática do diabético, observaram-se pequenos aumentos, mas estatisticamente significativos, da glicémia em jejum, nos doentes tratados com duloxetine. Os valores de HbA_{1c} foram estáveis tanto nos doentes tratados com duloxetine 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 duloxetine como no grupo de cuidados de rotina, mas a média de aumento foi 0,3% superior nos doentes tratados com duloxetine. Verificou-se também um ligeiro aumento da glicémia em jejum e no colesterol total nos doentes tratados com duloxetine enquanto estes testes laboratoriais mostravam uma ligeira diminuição no grupo de cuidados de rotina.

No decorrer de ensaios clínicos com duração 13 semanas de duração, em 528 doentes tratados com duloxetine com dor neuropática do diabético e em 205 doentes tratados com placebo. O intervalo QT corrigido dos doentes tratado com duloxetine 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 duloxetine e doentes tratados com placebo.

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos de sobredosagem com duloxetine tomada isoladamente ou em combinação com outros medicamentos, com doses de duloxetine de 5.400 mg. Ocorreram algumas mortes, principalmente com sobredosagens mistas, mas também com duloxetine tomada isoladamente numa dose aproximada de 1000 mg. Os sinais e sintomas de sobredosagem (com duloxetine tomada isoladamente ou misturada 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 adopção 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 activado 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

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 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.

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.

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 activos 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%, respectivamente. 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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).

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 inter-individual (geralmente 50-60 %), em parte

devido à idade, sexo, condição de fumador e estado do metabolizador CYP2D6.

A duloxetine é bem absorvida após administração oral sendo a $C_{\text{máx}}$ 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. 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 afectada pelo compromisso renal ou hepático.

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 glucoronoc conjugação 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 inactivos. 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.

A semi-vida 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 semi-vida 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 duloxetine são poucos nas doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

Insuficiência hepática: a doença hepática moderada (Classe B de Child Pugh) afectou a farmacocinética da duloxetine. Comparando com indivíduos saudáveis, a depuração plasmática aparente da duloxetine foi 79 % mais baixa, a semi-vida 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 detectada 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 $\mu\text{g}/\text{dia}$ 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 microsômicas 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).

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 trietilo.

Cobertura da cápsula:

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. Conservar a temperatura inferior a 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.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemanha.

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

EU/1/08/471/003-005

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

8 de Outubro de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg cápsulas gastrorresistentes

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipientes: 17,2 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 em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Para administração oral.

Adultos

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).

Idosos:

Dor Neuropática Periférica do diabético: Não se recomenda ajuste posológico em doentes idosos apenas com base na idade. No entanto o tratamento de idosos deve ser feito com precaução (ver secção 5.2).

Crianças e adolescentes

Não existe experiência em crianças e adolescentes (ver secção 4.4).

Insuficiência hepática

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM não deve ser utilizado em doentes com doença hepática que resulte em compromisso hepático (ver secções 4.3 e 5.2).

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada (depuração da creatinina 30 a 80 ml/min. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM não deve 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, deve reduzir-se gradualmente a dose, durante pelo menos uma ou duas semanas, de modo a reduzir o risco de reacções 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 re-administração da dose anteriormente prescrita. Subsequentemente, o médico pode continuar a diminuir a dose numa forma mais gradual.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à duloxetina ou a qualquer um dos excipientes.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM não deve ser utilizado em combinação com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) não selectivos irreversíveis (ver secção 4.5).

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

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM está contra-indicado, 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:

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM deve ser usado com precaução em doentes com história de mania ou diagnóstico de doença bipolar e/ou episódios convulsivos.

Midríase:

Foi reportada midríase em associação com a duloxetina; por esta razão, recomenda-se precaução quando se prescreve DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM a doentes com pressão intra-ocular aumentada ou em risco de glaucoma agudo de ângulo fechado.

Pressão arterial e ritmo cardíaco

Nalguns doentes a duloxetina tem sido associada a um aumento da pressão 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 pressão 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 pressão arterial. Deve-se também ter precaução quando se utiliza duloxetina com medicamentos que possam afectar o seu metabolismo (ver secção

4.5). Em doentes que tenham um aumento sustentado da pressão 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

Uso com antidepressivos:

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM deve ser usado com precaução quando utilizado em combinação com antidepressivos. Não se recomenda em particular, a combinação com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) selectivos e reversíveis.

Hipericão

A frequência dos efeitos indesejáveis pode aumentar durante a utilização concomitante de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM com preparações à base de extractos vegetais que possuam na sua composição Hipericão (*Hypericum perforatum*).

Depressão, ideação suicida e comportamento suicida

Embora DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM não esteja indicado no tratamento da depressão, a sua substância activa (duloxetina), também existe como medicamento antidepressivo. A depressão está associada a um risco acrescido de pensamentos suicidas, auto-mutilação 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 efectuados 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (ver secção 4.2).

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

Não foram efectuados ensaios clínicos com duloxetina nas populações pediátricas. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 selectivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores selectivos da recaptação da serotonina/noradrenalina (ISRNs). Recomenda-se precaução em doentes a tomar anti-coagulantes e/ou medicamentos que afectam a função plaquetária e em doentes com tendência hemorrágica conhecida.

Hiponatremia

Após administração de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM foi relatada raramente hiponatremia, predominantemente nos idosos. É necessária precaução em doentes com risco elevado de hiponatremia; tais como doentes idosos, com cirrose ou desidratados ou doentes tratados com diuréticos. A hiponatremia pode ser devida a uma síndrome de secreção inapropriada da hormona anti-diurética (SIADH).

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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM e em 23% dos doentes que tomaram placebo. O risco de sintomas de privação verificados com inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores selectivos da recaptação da noradrenalina (ISRNs), pode estar dependente de vários factores, incluindo a duração do tratamento, a dose administrada e o grau de redução da dose. As reacções 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 auto-limitativos 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).

Acatísia/agitação psicomotora

O tratamento com duloxetina tem estado associado ao aparecimento de acatísia, caracterizada por uma agitação desagradável subjectiva 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, episódio depressivo major 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:

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM cápsula 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 interacção

Medicamentos que actuam no Sistema Nervoso Central (SNC): O risco da utilização de duloxetine em combinação com outros medicamentos activos no SNC não foi sistematicamente avaliado, com excepção dos casos descritos nesta secção. Consequentemente, recomenda-se precaução na administração simultânea de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM com outros medicamentos ou substâncias que actuem a nível central, incluindo álcool e sedativos (benzodiazepinas, morfínomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital, anti-histamínicos sedativos).

Inibidores da monoamina oxidase (IMAOs): devido ao risco de síndrome da serotonina, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM não deve ser usado em combinação com inibidores da monoamina oxidase não selectivos irreversíveis (IMAOs) ou pelo menos, nos 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO. Dada a semi-vida da duloxetine, devem passar pelo menos 5 dias após a interrupção do tratamento com DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, antes de começar o tratamento com um IMAO (ver secção 4.3).

Com IMAOs selectivos reversíveis, como a moclobemida, é menor o risco de síndrome da serotonina. No entanto, não se recomenda o uso concomitante de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM com IMAOs selectivos reversíveis (ver secção 4.4).

Síndrome da serotonina: em casos raros foi notificado a síndrome da serotonina em doentes a tomar ISRSs (paroxetina, fluoxetina) concomitantemente com medicamentos serotoninérgicos. Recomenda-se precaução ao utilizar concomitantemente DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM com antidepressivos serotoninérgicos tais como os ISRSs, antidepressivos tricíclicos tais como a clomipramina ou a amitriptilina, Hipericão (*Hypericum perforatum*), venlafaxina ou triptanos, tramadol, peptidina e triptofano.

Efeitos da duloxetine sobre outros medicamentos

Medicamentos metabolizados pelo CYP1A2 a farmacocinética da teofilina, um substracto do CYP1A2, não foi significativamente afectada 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 co-administração 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 afectou a farmacocinética do seu metabolito activo 5-hidroxil, não sendo por isso necessário ajuste posológico. Recomenda-se precaução nos casos em que se verifique a administração concomitante de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 esteróides: resultados de estudos *in vitro* demonstraram que a duloxetine não induz a actividade catalítica do CYP3A. Não foram efectuados estudos *in vivo* específicos de interacção com outros medicamentos.

Anticoagulantes e antiplaquetários: Deve ter-se cuidado quando se administra duloxetine em combinação com anticoagulantes ou antiplaquetários devido a um possível risco aumentado de hemorragia, atribuível a uma interacção farmacodinâmica. Além disso, foram notificados aumentos nos valores de INR quando se co-administrou duloxetine a doentes tratados com varfarina. No entanto, em voluntários saudáveis, a administração concomitante de duloxetine 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 duloxetine

Antiácidos e antagonistas H₂: a co-administração de duloxetine com antiácidos que incluam na sua

composição alumínio e magnésio ou a co-administração 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.

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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM em combinação com inibidores potentes do CYP1A2, tais como a fluvoxamina (ver secção 4.3).

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 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados 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. Tal como com outros medicamentos serotoninérgicos, podem ocorrer sintomas de privação nos recém nascidos, após a recente interrupção de duloxetina pela mãe. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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.

Aleitamento

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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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

O Quadro 1 apresenta as reacções adversas observadas em comunicações espontâneas e em ensaios clínicos controlados com placebo (num total de 6.828 doentes, 4.199 com duloxetina e 2.629 com placebo) na depressão e na dor neuropática do diabético.

As reacções adversas mais frequentemente notificadas em doentes com depressão tratados com DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM foram náuseas, cefaleias, xerostomia, sonolência e tonturas. No entanto, a maioria das reacções 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.

Quadro 1: Reações adversas

Frequência calculada: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raro	Frequência desconhecida
Exames complementares de diagnóstico					
	Perda de peso	Aumento de peso Aumento da creatina fosfoquinase	Hipercolesterolemia		
Cardiopatias					
	Palpitações	Taquicardia Arritmia supra-ventricular, principalmente fibrilhação auricular			
Doenças do sistema nervoso					
Cefaleias (14,3%) Sonolência (10,7%) Tonturas (10,2%)	Tremor Parestesia	Mioclonia Nervosismo Perturbações da atenção Letargia Disgeusia Disquinesia Síndrome das pernas inquietas Perturbações do sono	Convulsões ¹		Síndrome da serotonina Sintomas extrapiramidais Acatísia Agitação psicomotora
Afeções oculares					
	Visão turva	Midríase Perturbações Visuais	Glaucoma		
Afeções do ouvido e do labirinto					
	Acufeno ¹	Vertigens Dor auricular			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino					
	Bocejos	Aperto na garganta Epistaxis			

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raro	Frequência desconhecida
Doenças gastrointestinais					
Náuseas (24,3%) Secura de boca (12,8%)	Obstipação Diarreia Vômitos Dispepsia Flatulência	Gastroenterite Eructação Gastrite	Estomatite Halitose Rectorragia		Hemorragia gastrointestinal
Doenças renais e urinárias					
		Retenção urinária Disúria Hesitação urinária Nictúria Poliúria Diminuição do fluxo urinário	Odor anormal da urina		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos					
	Hiperidrose Erupção cutânea	Sudação noturna Urticária Dermatite de contacto Suores frios Reacções de fotosensibilidade Aumento da tendência para feridas			Edema angioneurótico Síndrome de Stevens-Johnson
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					
	Espasmo muscular Dor musculoesquelética Rigidez muscular	Contracções musculares	Trismo		
Doenças endócrinas					
			Hipotiroidismo		
Doenças do metabolismo e da nutrição					
	Diminuição do apetite	Hiperglicemia (notificada especialmente em doentes diabéticos)	Desidratação Hiponatremia		Secreção inapropriada da hormona antidiurética (SIHA)
Infecções e infestações					
		Laringite			

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raro	Frequência desconhecida
Vasculopatias					
	Rubor	Aumento da pressão arterial Extremidades frias Hipotensão ortostática ² Síncope ²			Hipertensão Crise hipertensiva
Perturbações gerais e alterações no local de administração					
	Fadiga Dor abdominal	Sensação de desconforto Sensação de frio Sede Arrepios Indisposição Sensação de calor Alterações da marcha			Dor torácica
Doenças do sistema imunitário					
			Doença de hipersensibilidade Reacções anafiláticas		
Afeções hepatobiliares					
		Aumento das enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatase alcalina) Hepatite ³ Lesão hepática aguda			Icterícia Falência hepática
Doenças dos órgãos genitais e da mama					
	Disfunção eréctil	Distúrbios de ejaculação Atrasos na ejaculação Disfunção sexual Hemorragia ginecológica	Sintomas da menopausa		

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raro	Frequência desconhecida
Perturbações do foro psiquiátrico					
	Insónia Agitação Diminuição da libido Ansiedade Anomalias do orgasmo Sonhos Estranhos	Mania Alucinações Desorientação Apatia	Agressão e Raiva ⁴		Comportament o suicida ⁵

¹ Casos de convulsões e 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 ou comportamentos suicidas têm sido notificados durante a terapêutica com duloxetine ou logo após a descontinuação do tratamento (ver secção 4.4).

A interrupção da duloxetine (particularmente quando abrupta) leva habitualmente a sintomas de privação. Tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia), distúrbios do sono (incluindo insónia e sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas e/ou vômitos, tremor, cefaleias, irritabilidade, diarreia, hiperhidrose e vertigens são as reacções mais frequentemente comunicadas.

Geralmente no caso dos ISRSs e dos ISRNs, estes acontecimentos são ligeiros a moderados e auto-limitativos, 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 duloxetine já não for necessário (ver secções 4.2 e 4.4).

Na semana 12 da fase aguda em três ensaios clínicos com duloxetine em doentes com dor neuropática do diabético, observaram-se pequenos aumentos, mas estatisticamente significativos, da glicemia em jejum, nos doentes tratados com duloxetine. Os valores de HbA_{1c} foram estáveis tanto nos doentes tratados com duloxetine 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 duloxetine como no grupo de cuidados de rotina, mas a média de aumento foi 0,3% superior nos doentes tratados com duloxetine. Verificou-se também um ligeiro aumento da glicemia em jejum e no colesterol total nos doentes tratados com duloxetine enquanto estes testes laboratoriais mostravam uma ligeira diminuição no grupo de cuidados de rotina.

No decorrer de ensaios clínicos com duração 13 semanas de duração, em 528 doentes tratados com duloxetine com dor neuropática do diabético e em 205 doentes tratados com placebo. O intervalo QT corrigido dos doentes tratado com duloxetine 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 duloxetine e doentes tratados com placebo.

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos de sobredosagem com duloxetine tomada isoladamente ou em combinação com outros medicamentos, com doses de duloxetine de 5.400 mg. Ocorreram algumas mortes, principalmente com sobredosagens mistas, mas também com duloxetine tomada isoladamente numa dose aproximada de 1000 mg. Os sinais e sintomas de sobredosagem (duloxetine tomada isoladamente ou misturada 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 adopção 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 activado 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

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 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.

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.

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 activos 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%, respectivamente. 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 resposta clínica 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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).

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 inter-individual (geralmente 50-60 %), em parte

devido à idade, sexo, condição de fumador e estado do metabolizador CYP2D6.

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. 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 afectada pelo compromisso renal ou hepática.

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 glucoronocjugação 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 inactivos. 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.

A semi-vida 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 semi-vida 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.

Insuficiência hepática: a doença hepática moderada (Classe B de Child Pugh) afectou a farmacocinética da duloxetine. Comparando com indivíduos saudáveis, a depuração plasmática aparente da duloxetine foi 79 % mais baixa, a semi-vida 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 detectada 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 $\mu\text{g}/\text{dia}$ 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 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 microsômicas hepáticas. A relevância para o ser humano destes dados obtidos em ratos é desconhecida. Em ratos fêmeas nas quais se administrou duloxetina (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 duloxetina. Num estudo de toxicidade pré/pós natal no rato, a duloxetina induziu efeitos comportamentais adversos na prole em níveis de exposição abaixo da exposição clínica máxima (AUC).

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 trietilo

Cobertura da cápsula:

60 mg: Gelatina

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. Conservar a temperatura inferior a 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.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemanha.

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

EU/1/08/471/011-012

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

8 de Outubro de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL (VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento já não autorizado

A. TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

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

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

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medicamento sujeito a receita médica

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável

• **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de Farmacovigilância

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado tem de assegurar que o sistema de Farmacovigilância, tal como descrito na edição 5.2 datada de Abril 2009 apresentada no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução, está definido e a funcionar antes e enquanto o produto estiver no mercado.

Plano de Gestão de Risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos adicionais das actividades de farmacovigilância detalhadas no Plano de Farmacovigilância, conforme acordado na Revisão 0 de 24 de Abril de 2008 do Plano de Gestão de Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução e subsequentes actualizações do PGR acordado pelo CHMP.

De acordo com as Normas Orientadoras do CHMP relativas ao Sistema de Gestão de Risco para medicamentos de uso humano, o PGR actualizado deve ser submetido ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Adicionalmente, um PGR actualizado deve ser submetido

- Quando seja recebida nova informação de segurança que possa ter impacto nas actuais especificações de segurança, plano de farmacovigilância ou actividades minimizadoras de risco.
- No prazo de 60 dias de qualquer acontecimento (farmacovigilância ou minimização de risco) importante ser alcançado.
- A pedido da EMEA

RPS

O ciclo de RPS de Duloxetine Boehringer Ingelheim corresponderá ao atribuído ao produto de referência, Ariclam, até especificado doutro modo.

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

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

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg, cápsulas gastrorresistentes
Duloxetina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(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 DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista 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. Conservar a temperatura inferior a 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

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemanha.

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

EU/1/08/471/003

EU/1/08/471/004

EU/1/08/471/005

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 BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg, cápsulas gastrorresistentes
Duloxetina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM DAS CÁPSULAS GASTRORRESISTENTES DE 60 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg, cápsulas gastrorresistentes
Duloxetina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(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 DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista 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. Conservar a temperatura inferior a 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

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemanha.

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

EU/1/08/471/011

EU/1/08/471/012

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 BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg

Medicamento já não autorizado

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg , cápsulas gastrorresistentes
Duloxetina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg cápsulas gastrorresistentes DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg cápsulas gastrorresistentes Duloxetina (cloridrato)

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico

Neste Folheto:

1. O que é DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM e para que é utilizado
2. Antes de tomar DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
3. Como tomar DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
6. Outras informações

1. O QUE É DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM E PARA QUE É UTILIZADO

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM aumenta os níveis de serotonina e norepinefrina no sistema nervoso.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 eléctrico. Pode ocorrer perda de sensibilidade na área afectada, ou sensações em que o toque, o calor, o frio ou a pressão podem causar dor).

Em muitos doentes, com dor neuropática do diabético a eficácia de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM pode notar-se ao fim de uma semana de tratamento.

2. ANTES DE TOMAR DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

NÃO tome DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM se:

- se tem alergia (hipersensibilidade) à duloxetina ou a qualquer outro componente de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
- se tiver doença de fígado
- se tiver doença renal grave
- se está a tomar ou tomou nos últimos 14 dias um outro medicamento chamado inibidor da monoamina oxidase (IMAO), (ver secção abaixo: “Tomar DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM com outros medicamentos”)
- se estiver a tomar fluvoxamina, habitualmente utilizada para tratar a depressão, a ciprofloxacina ou enoxacina. As quais são utilizadas para tratar algumas infecções

Fale com o seu médico se sofrer de pressão arterial alta. O seu médico informá-lo-á se deve ou não tomar DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM.

Tome especial cuidado com DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM pode não ser adequado para si devido às razões abaixo indicadas. Se alguma se aplica a si, fale com o seu médico antes de tomar o medicamento se:

- estiver a tomar outros medicamentos para a depressão (ver "Ao tomar DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM com outros medicamentos")
- estiver a fazer um tratamento à base plantas que contenha 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
- estiver a ser tratado com outro medicamento que possa causar danos hepáticos
- estiver a tomar outros medicamentos que contêm duloxetina
- tiver intolerância a alguns açúcares (ver final da secção 2)
- estiver a considerar interromper o tratamento com DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (ver secção 3).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 auto-mutilação
- 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 auto-mutilação 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.

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

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM a doentes com menos de 18 anos de idade, quando decidir que é o melhor para o doente. Se o seu médico prescreveu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. 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.

Ao tomar DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM com outros medicamentos

Por favor informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. O ingrediente principal do DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 duloxetina. O seu médico deve decidir se pode tomar DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente nos últimos 14 dias outros antidepressivos, denominados Inibidores da Monoamino oxidase (IMAOs). A utilização de um IMAO juntamente com muitos medicamentos sujeitos a receita médica, incluindo DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Deve esperar também pelo menos 5 dias após ter parado DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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, anti-histamínicos.

Medicamentos que aumentam os níveis da serotonina: triptanos, tramadol, triptofano, alguns antidepressivos: inibidores selectivos da recaptção da serotonina ISRSs (tais como a paroxetina e a fluoxetina), tricíclicos (tais como a clomipramina e amitriptilina), petidina, *Hipericum perforatum* e venlafaxina. Estes medicamentos aumentam o risco de efeitos indesejáveis; se tiver algum sintoma pouco comum quando estiver a tomar algum destes medicamentos juntamente com DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, deve consultar o seu médico.

Anti-coagulantes orais: medicamentos que aumentam a fluidez do sangue. Estes medicamentos podem aumentar o risco de hemorragia.

Ao tomar DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM com alimentos e bebidas

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

Gravidez e aleitamento

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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Só deve tomar DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM depois de discutir com o seu médico os potenciais riscos e benefícios e para o bebé.
- estiver a amamentar. Não se recomenda o uso de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM enquanto estiver a amamentar. Deve consultar o seu médico ou farmacêutico se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Informações importantes sobre alguns componentes de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Tome sempre DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A **dose habitual** de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM é 1 cápsula (60 mg) uma vez ao dia, mas o seu médico pode receitar-lhe a dose que for mais indicada para si.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM é para uso oral. Deve engolir a cápsula inteira com água.

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

Fale com o seu médico, para saber durante quanto tempo deve tomar DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Não deixe de tomar DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sem falar com o seu médico.

Se tomar mais DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM do que deveria:

Avise imediatamente o seu médico ou farmacêutico se tiver tomado mais do que a quantidade de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM indicada pelo seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM:

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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM que lhe foi receitada.

Se parar de tomar DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM:

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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sentiram:

- tonturas, sensação de formigueiro, como agulhas e alfinetes, distúrbios do sono (sonhos fortes, pesadelos, insónia), sentir-se inquieto ou agitado, sentir-se ansioso, enjoos (náuseas) ou estar enjoado (vómitos), tremores, dores de cabeça, 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, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM pode causar efeitos secundários em algumas pessoas. Estes efeitos são normalmente ligeiros a moderados e desaparecem em poucas semanas.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afectar mais do que 1 em cada 10 doentes tratados)

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

Efeitos secundários frequentes: (podem afectar entre 1 a 10 doentes em cada 100 doentes tratados)

- cansaço, problemas em dormir, ansiedade, sentir-se agitado ou sonhos anormais
- tonturas, tremores ou dormência incluindo dormência ou formigueiro da pele
- diarreia, obstipação, sentir-se enjoado (vómitos), azia, gases, dores de estômago
- acufeno (percepção de sons dentro do ouvido quando não há som exterior)
- visão turva
- sentir o coração a bater no peito, rubor, aumento da sudação, suores noturnos
- problemas em conseguir uma erecção, menos apetite sexual
- (comichão) erupção cutânea
- dor muscular, rigidez muscular, espasmo muscular
- aumento dos bocejos
- falta de apetite, perda de peso

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afectar entre 1 a 10 doentes em cada 1.000 doentes tratados)

- inflamação da garganta
- sentir-se desorientado, sentir-se sonolento, falta de motivação
- ter um paladar diferente do habitual, distúrbios de atenção, rigidez, espasmos e movimentos involuntários dos músculos, contracções musculares, alterações da marcha
- pouca qualidade do sono
- Síndrome das pernas inquietas
- soluços, indigestão, gastroenterite
- vertigens, dores de ouvidos
- inflamação do fígado que pode causar dor abdominal
- pupilas dilatadas (a parte escura no centro do olho), distúrbios da visão
- ritmo cardíaco rápido ou irregular
- problemas sexuais, incluindo alterações na ejaculação e orgasmo
- períodos anormais, incluindo períodos abundantes e prolongados
- reacções alérgicas, tendência acrescida para feridas, bolhas ou sensibilidade à luz solar
- aumento da pressão arterial, sentir frio nos dedos das mãos e dos pés, sentir tonturas (particularmente quando se levanta demasiado depressa), suores frios, arrepios ou desmaios
- um aumento dos níveis de açúcar no sangue.
- necessidade de urinar mais do que o normal, necessidade de urinar durante a noite, dificuldade ou incapacidade em urinar ou diminuição do fluxo urinário.
- ranger dos dentes, sentir calor/frio, sede, aperto na garganta, hemorragias nasais
- aumento de peso

Efeitos secundários raros (podem afectar entre 1 a 10 doentes em cada 10.000 doentes tratados)

- diminuição da actividade da glândula da tiróide
- desidratação
- mania (uma perturbação cujos sintomas são hiperactividade, pensamentos rápidos e diminuição da necessidade de dormir)
- mau hálito
- pressão aumentada no olho
- sintomas de menopausa
- contracção do músculo do maxilar
- aumento dos níveis do colesterol no sangue, níveis baixos de sódio no sangue (os sintomas são sentir-se enjoado e mau estar com músculos fracos ou confuso)
- reacções alérgicas graves que podem causar dificuldades em respirar, tonturas ou urticária
- convulsões

Outros efeitos secundários possíveis

- alucinações, pensamentos e comportamento suicida
- sentir-se agitado ou incapacidade de se manter sentado ou quieto ou “Síndrome da serotonina” (uma reacção rara que pode causar sentimentos de euforia, sonolência, descoordenação, agitação, sentir-se ou estar embriagado, febre, sudção ou rigidez muscular)
- sangue nas fezes, vomitar sangue ou fezes negras
- odor anormal da urina
- síndrome de secreção inadequada da hormona anti-diurética (SIAHD)
- dor no peito,
- coloração amarelada da pele (icterícea), falência hepática, Síndrome de Stevens-Johnson, inchaço súbito da pele ou das mucosas (angiodema)

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico

5. COMO CONSERVAR DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Manter fora do alcance e da vista das crianças

Não utilize DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

Conservar na embalagem de origem. Conservar a temperatura inferior a 30°C.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

A **substância activa** é duloxetina. Cada cápsula gastrorresistente contém 30 ou 60 mg de duloxetina (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 trietilo,

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

Cobertura da cápsula: 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 aspecto de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM e conteúdo da embalagem

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM é uma cápsula gastrorresistente.

Cada cápsula gastrorresistente de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM contém esferas de cloridrato de duloxetina com uma cobertura que as protege do ácido do estômago.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM está disponível em duas dosagens: 30 e 60 mg.

As cápsulas de 30 mg têm um corpo branco opaco, impresso com “30 mg” e uma cabeça azul opaco impressa com o código “9543”.

As cápsulas de 60 mg têm um corpo verde opaco impresso com “60 mg” e uma cabeça azul opaco impressa com o código “9542”.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg está disponível em embalagens de 7, 28 e 98 cápsulas gastrorresistentes.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg está disponível em embalagens de 28 e 98 cápsulas gastrorresistentes.

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: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemanha.

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

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 27 73 33 11

Luxembourg/Luxemburg

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +36 1 224 7120

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel.: + 42 02 34 65 51 11

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 30 6 02 59 14

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 69 50 50 83 09

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: + 37 2 60 80 940

Österreich

Boehringer Ingelheim Austria GmbH
Tel: +43 1 80 105 0

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel. + 48 22 4403300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda
Tel: +351 21 313 53 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

România

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

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +421 2 5341 8445

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 535 51

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 310 2800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: +37 167 24 00 68

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 (0) 1256 315999

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Tel.: +370 37 47 39 22

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

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

Medicamento já não autorizado