

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

YENTREVE 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes
YENTREVE 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

YENTREVE 20 mg

Cada cápsula contém 20 mg de duloxetina (sob a forma de cloridrato).

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada cápsula pode conter até 37 mg de sacarose.

YENTREVE 40 mg

Cada cápsula contém 40 mg de duloxetina (sob a forma de cloridrato).

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada cápsula pode conter até 74 mg de sacarose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula dura gastrorresistente.

YENTREVE 20 mg

Corpo de cor laranja opaco marcado com “20 mg” e a cabeça azul opaca marcada com “9544”.

YENTREVE 40 mg

Corpo de cor laranja opaco marcado com “40 mg” e a cabeça azul opaca marcada com “9545”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

YENTREVE está indicado em mulheres para o tratamento da Incontinência Urinária de Esforço (IUE) moderada a grave

YENTREVE é indicado em adultos.

Para mais informações, ver secção 5.1

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A posologia de YENTREVE recomendada é de 40 mg, duas vezes por dia, independentemente das refeições. Após 2 a 4 semanas de tratamento, as doentes devem ser reavaliadas de forma a avaliar o benefício e tolerância à terapêutica. Algumas doentes poderão beneficiar se iniciarem o tratamento com uma dose de 20 mg duas vezes por dia, durante 2 semanas, antes de aumentarem para a dose recomendada de 40 mg duas vezes por dia. O aumento da dose poderá diminuir, embora não elimine completamente, o risco de náuseas e tonturas.

No entanto, são escassos os dados disponíveis que suportam a eficácia de YENTREVE 20 mg duas vezes por dia.

Em estudos controlados com placebo, a eficácia de YENTREVE não foi avaliada durante mais de 3 meses. O benefício do tratamento deve ser reavaliado a intervalos regulares.

YENTREVE em combinação com um programa de treino da musculatura do pavimento pélvico (*pelvic floor muscle training* - PFMT) pode ser mais eficaz do que qualquer um dos tratamentos utilizados isoladamente. Recomenda-se que seja tomado em consideração a realização concomitante de PFMT.

Compromisso hepático

YENTREVE não pode ser utilizado em mulheres com doença hepática que resulte em insuficiência hepática (ver secções 4.3 e 5.2).

Compromisso renal

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

População pediátrica

A segurança e a eficácia da duloxetina no tratamento da incontinência urinária de esforço não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Populações especiais

Idosos

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes idosos.

Interrupção do tratamento

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

Modo de Administração

Via oral.

4.3 Contraindicações

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

Doença hepática resultante em insuficiência hepática (ver secção 5.2).

YENTREVE não deve ser usado em combinação com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) não seletivos, irreversíveis (ver secção 4.5).

YENTREVE não deve ser usado em combinação com inibidores do CYP1A2, tais como a fluvoxamina, a ciprofloxacina ou a enoxacina, dado que esta combinação resulta em elevadas concentrações plasmáticas de duloxetina. (ver secção 4.5).

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mania e convulsões

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

Síndrome da serotonina / Síndrome maligna dos neurolépticos

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

Os sintomas da síndrome da serotonina podem incluir alterações do estado mental (ex. agitação, alucinações, coma), instabilidade autonómica (ex. taquicardia, pressão arterial lábil, hipertermia), aberrações neuromusculares (ex. hiperreflexia, descoordenação motora) e/ou sintomas gastrointestinais (ex. náuseas, vômitos, diarreia). A síndrome da serotonina na sua forma mais grave pode assemelhar-se à SMN, que inclui hipertermia, rigidez muscular, níveis elevados de creatina quinase sérica, instabilidade autonómica com possível flutuação rápida dos sinais vitais e alterações do estado mental.

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

Hipericão

Reações adversas podem ser mais frequentes durante a utilização concomitante de YENTREVE e preparações à base de plantas contendo erva de S. João (*Hypericum perforatum*).

Midríase

Foi notificada midríase em associação com a duloxetina; por esta razão, recomenda-se precaução quando se prescreve duloxetina a doentes com pressão intraocular aumentada ou em risco de glaucoma agudo de ângulo fechado.

Tensão arterial e ritmo cardíaco

Nalguns doentes a duloxetina tem sido associada a um aumento da tensão arterial e a hipertensão clinicamente significativa. Este facto pode ser devido ao efeito noradrenérgico da duloxetina. Têm sido notificadas crises hipertensivas com duloxetina, principalmente em doentes com hipertensão pré-existente. Assim, em doentes com história de hipertensão e/ou outras doenças cardíacas, recomenda-se que a tensão arterial seja monitorizada especialmente durante o primeiro mês de tratamento. A duloxetina deve ser utilizada com precaução em doentes cuja situação possa estar comprometida por um aumento do ritmo cardíaco ou por um aumento da tensão arterial. Deve ter-se o máximo cuidado quando se utilizar duloxetina com medicamentos que possam afetar o seu metabolismo (ver secção 4.5). Em doentes que tenham um aumento sustentado da tensão arterial durante o tratamento com duloxetina, deve considerar-se uma redução da dose ou a interrupção gradual da dose (ver secção 4.8). Em doentes com hipertensão não controlada, não se deverá iniciar o tratamento com duloxetina (ver secção 4.3).

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal grave em hemodiálise (depuração da creatinina <30 ml/min), verificou-se um aumento das concentrações plasmáticas de duloxetine. Para doentes com compromisso renal grave ver secção 4.3. Ver secção 4.2 para mais informações em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

Hemorragia

Foram notificados casos de hemorragias anormais, tais como equimoses púrpura e hemorragia gastrointestinal com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) e inibidores seletivos da recaptção da serotonina/noradrenalina (ISRNs), incluindo duloxetine. A duloxetine poderá aumentar o risco de hemorragia pós-parto (ver secção 4.6). Recomenda-se precaução em doentes a tomar anticoagulantes e/ou medicamentos que afetam a função plaquetária (p. ex. anti-inflamatórios não esteroides (AINES) ou ácido acetilsalicílico (ASA)) e em doentes com tendência conhecida para hemorragias.

Interrupção do tratamento

São frequentes os 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 44% dos doentes tratados com YENTREVE e 24% dos doentes tratados com placebo. O risco de sintomas de privação verificados com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) e inibidores seletivos da recaptção da noradrenalina (ISRNs), pode estar dependente de vários fatores, incluindo a duração do tratamento, a dose administrada e o grau de redução da dose. As reações mais frequentemente comunicadas estão listadas na secção 4.8. Geralmente estes sintomas são ligeiros a moderados, no entanto, em alguns doentes, poderão ser graves em intensidade. Estes ocorrem habitualmente nos primeiros dias da interrupção do tratamento, mas ocorreram comunicações muito raras destes sintomas em doentes que inadvertidamente se esqueceram de tomar uma dose. Estes sintomas são geralmente autolimitativos e resolvem-se habitualmente dentro de 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 duloxetine seja gradualmente reduzida, durante pelo menos duas semanas, de acordo com as necessidades do doente (ver secção 4.2).

Hiponatremia

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

Depressão, ideação suicida e comportamento suicida

Embora YENTREVE não esteja indicado no tratamento da depressão, a sua substância ativa (duloxetine), também existe como medicamento antidepressivo. A depressão está associada a um risco acrescido de pensamentos suicidas, automutilação e suicídio (acontecimentos relacionados com suicídio). Este risco persiste até ocorrer uma remissão significativa dos sintomas. Dado que pode não ocorrer uma melhoria durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados até que essa melhoria ocorra. É do conhecimento clínico geral que o risco de suicídio pode aumentar nos primeiros tempos da recuperação. Doentes com história de acontecimentos relacionados com suicídio ou doentes que mostram um grau significativo de ideação suicida antes de começarem o tratamento, correm maior risco de terem ideação suicida ou comportamento suicida, devendo por isso receber uma monitorização cuidadosa durante o tratamento. Uma meta-análise de ensaios clínicos controlados com placebo efetuados em doenças psiquiátricas com 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 pensamentos suicidas 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 YENTREVE 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 YENTREVE (ver secção 4.2).

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

YENTREVE não deve ser utilizado no tratamento de crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade. Comportamentos relacionados com suicídio (tentativas de suicídio e ideação suicida), hostilidade (predominantemente agressão, comportamentos de oposição e cólera) foram observados com maior frequência em ensaios clínicos entre crianças e adolescentes tratados com antidepressivos comparativamente aos tratados com placebo. Ainda assim, se, com base numa necessidade clínica, for tomada a decisão de efetuar o tratamento, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado no que diz respeito ao 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.

Medicamentos que contém duloxetina

A duloxetina é comercializada com diferentes marcas em várias indicações (tratamento da dor neuropática do diabético, perturbação depressiva *major*, perturbação da ansiedade generalizada e incontinência urinária de stress). A utilização concomitante de mais do que um destes medicamentos deve ser evitada.

Hepatite/Elevação das Enzimas hepáticas

Foram comunicadas 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 com outros medicamentos que estejam associados a lesões hepáticas.

Acatísia/agitação psicomotora

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

Disfunção sexual

Os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN)/Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) podem causar sintomas de disfunção sexual (ver secção 4.8). Foram notificados casos de disfunção sexual prolongada cujos sintomas persistiram apesar da descontinuação dos IRSN/ISRS.

Sacarose

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

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

Inibidores do CYP1A2: uma vez que o CYP1A2 está envolvido no metabolismo da duloxetina, o uso concomitante de duloxetina com inibidores potentes do CYP1A2 pode resultar num aumento das concentrações da duloxetina. A fluvoxamina (100 mg uma vez por dia), um potente inibidor do CYP1A2, diminuiu a depuração plasmática aparente da duloxetina em cerca de 77 % e aumentou 6 vezes a AUC_{0-t}. Assim, não se deve administrar YENTREVE em combinação com inibidores potentes do CYP1A2, tais como a fluvoxamina (ver secção 4.3).

Medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC): Recomenda-se precaução na administração simultânea de YENTREVE com outros medicamentos ou substâncias que atuem a nível central, incluindo álcool e sedativos (benzodiazepinas, morfínomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital, anti-histamínicos sedativos).

Agentes serotoninérgicos: Em casos raros foi notificado a síndrome da serotonina em doentes a utilizar ISRSs/ISRNs concomitantemente com agentes serotoninérgicos. Recomenda-se precaução se YENTREVE for utilizado em combinação com agentes serotoninérgicos tais como os ISRSs, ISRNs, antidepressivos tricíclicos tais como a clomipramina ou amitriptilina, IMAOs tal como a moclobemida ou linezolida, ou triptanos, tramadol e triptofano (ver secção 4.4).

Efeitos da duloxetina sobre outros medicamentos

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

Medicamentos metabolizados pelo CYP2D6: a duloxetina é um inibidor moderado do CYP2D6. Quando se administrou uma dose de 60 mg de duloxetina duas vezes por dia com uma dose única de desipramina, um substrato do CYP2D6, a AUC da desipramina aumentou 3 vezes. A coadministração de duloxetina (40 mg duas vezes por dia) aumentou em 71%, a AUC no estado estacionário da tolterodina (2 mg duas vezes por dia), mas não afetou a farmacocinética do seu metabolito ativo 5-hidroxil, não sendo por isso necessário ajuste posológico. Recomenda-se precaução nos casos em que se verifique a administração concomitante de YENTREVE 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 esteroides: resultados de estudos *in vitro* demonstraram que a duloxetina não induz a atividade catalítica do CYP3A. Não foram efetuados estudos *in vivo* específicos de interação com outros fármacos.

Anticoagulantes e antiplaquetários: Deve ter-se cuidado quando se administra duloxetina em combinação com anticoagulantes ou antiplaquetários devido a um possível risco aumentado de hemorragia. Foram notificados aumentos nos valores de INR quando se coadministrou duloxetina com varfarina. No entanto, em voluntários saudáveis, a administração concomitante de duloxetina com varfarina em condições de estado estacionário, como parte de um estudo de farmacologia clínica, não resultou numa alteração clinicamente significativa do INR inicial ou na farmacocinética da R-varfarina ou S-varfarina.

Efeitos de outros medicamentos na duloxetina

Antiácidos e antagonistas H2: a coadministração de YENTREVE com antiácidos que incluam na sua composição alumínio e magnésio ou a coadministração de YENTREVE com famotidina não exerceu qualquer efeito significativo na taxa ou na extensão da absorção da duloxetina após a administração de uma dose oral de 40 mg.

Indutores do CYP1A2: Análises populacionais de farmacocinética demonstraram que os fumadores possuem concentrações de duloxetina no plasma quase 50 % inferiores às dos não fumadores.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

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

Gravidez

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).

Dois grandes estudos observacionais não sugeriram um risco geral aumentado de malformação congénita grave (um dos estudos nos EUA, incluiu 2500 expostos à duloxetina durante o primeiro trimestre e um estudo da UE, incluiu 1500 expostos à duloxetina durante o primeiro trimestre). A análise de malformações específicas, como malformações cardíacas, mostrou resultados inconclusivos.

No estudo da UE, a exposição materna à duloxetina durante o final da gravidez (a qualquer momento a partir das 20 semanas de idade gestacional até o parto) foi associada a um risco aumentado de um parto prematuro (menos de 2 vezes, correspondendo a aproximadamente a 6 nascimentos prematuros adicionais por 100 mulheres tratadas com duloxetina no final da gravidez). A maioria ocorreu entre as 35 e as 36 semanas de gestação. Esta associação não foi observada no estudo dos EUA.

Os dados do estudo observacional nos EUA forneceram evidências de um risco aumentado (menos de 2 vezes) de hemorragia pós-parto após a exposição à duloxetina no mês anterior ao nascimento.

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

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

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

Amamentação

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

a. Resumo do perfil de segurança

Os acontecimentos adversos mais frequentemente notificados em doentes tratadas com YENTREVE em ensaios clínicos na IUS e outras afeções do trato urinário inferior foram, náuseas, xerostomia, fadiga e obstipação. A análise de dados do ensaio clínico de 12 semanas controlado com placebo em doentes com IUS que incluiu 958 doentes tratados com duloxetina e 955 doentes tratados com placebo, mostrou que o início dos acontecimentos adversos notificados ocorreu tipicamente na primeira semana de tratamento. No entanto, a maioria destes acontecimentos adversos mais frequentes foram ligeiros a moderados e resolveram-se nos 30 dias após a ocorrência (ex. náuseas).

b. Tabela resumo das reações adversas

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

Quadro 1: Reações adversas

Frequências calculada: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) pouco frequente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), 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 frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Muito raro	Desconhecido
<i>Infeções e infestações</i>					
		Laringite			
<i>Doenças do sistema imunitário</i>					
		Perturbação de hipersensibilidade	Reações anafiláticas		
<i>Doenças endócrinas</i>					
		Hipotiroidismo			
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>					
	Diminuição do apetite	Desidratação	Hiperglicemia (notificada especialmente em doentes diabéticos) Hiponatremia SIADH ⁶		
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>					
	Insónia	Bruxismo	Comportamento		

Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Muito raro	Desconhecido
	Agitação Diminuição da libido Ansiedade Perturbações do sono	Desorientação Apatia Anomalias do orgasmo Sonhos Estranhos	suicida ^{5,6} Ideação suicida ^{5,7} Mania ⁶ Alucinações Agressão e raiva ^{4,6}		
<i>Doenças do sistema nervoso</i>					
	Cefaleias Tonturas Letargia Sonolência Tremor Parestesia	Nervosismo Perturbações da atenção Disgeusia Perturbações do sono	Síndrome serotoninérgica ⁶ Convulsões ^{1,6} Mioclonias Acatísia ⁶ Agitação psicomotora ⁶ Sintomas extrapiramidais ⁶ Disquinésia Síndrome das pernas inquietas		
<i>Afeções oculares</i>					
	Visão turva	Midríase Afeções Visuais Olho seco	Glaucoma		
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>					
	Vertigens	Acufenos ¹ Dor auricular			
<i>Cardiopatias</i>					
		Palpitações Taquicardia	Arritmia supraventricular, principalmente fibrilhação auricular ⁶		Cardiomiopatia de stress (cardiomiopatia de Takotsubo)
<i>Vasculopatias</i>					
	Hipertensão ^{3,7} Rubor	Síncope ² Aumento da tensão arterial ³	Crises hipertensivas ³ Hipotensão ortostática ² Extremidades frias		
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>					
		Bocejos	Aperto na garganta Epistaxis Doença pulmonar intersticial ¹⁰ Pneumonia eosinofílica ⁶		
<i>Doenças gastrointestinais</i>					
Náuseas Xerostomia Obstipação	Diarreia Dor abdominal Vómitos Dispepsia	Hemorragia gastrointestinal ⁷ Gastroenterite Estomatite Eructação Gastrite	Hematoquésia Colite microscópica ⁹		

Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Muito raro	Desconhecido
		Disfagia Flatulência Halitose			
<i>Afeções hepatobiliares</i>					
		Hepatite ³ Aumento das enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatase alcalina) Lesão hepática aguda	Insuficiência Hepática ⁶ Icterícia ⁶		
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>					
	Hiperidrose	Erupção cutânea Sudação noturna Urticária Dermatite de contacto Suores frios Aumento da tendência para equimoses	Síndrome de Stevens-Johnson ⁶ Edema angioneurótico ⁶ Reações de fotosensibilidade	Vasculite cutânea	
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>					
		Dor musculoesquelética Rigidez muscular Espasmo muscular Trismo	Contrações musculares		
<i>Doenças renais e urinárias</i>					
		Hesitação Urinária Disúria Nictúria Polaquiúria Odor anormal da urina	Retenção urinária ⁶ Poliúria Diminuição do fluxo urinário		
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>					
		Hemorragia ginecológica Sintomas da Menopausa	Distúrbios menstruais Galactorreia Hiperprolactinemia Hemorragia pós-parto ⁶		
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>					
Fadiga	Astenia Arrepios	Dor torácica ⁷ Quedas ⁸ Sensação de desconforto Sensação de frio Sede Mal-estar geral Sensação de calor	Alterações da marcha		
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>					
		Perda de peso	Aumento de		

Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Muito raro	Desconhecido
		Aumento de peso Hipercolesterolemia Aumento da creatina fosfoquinase no sangue	potássio no sangue		

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

² Foram notificados casos de hipotensão ortostática e síncope especialmente no início do tratamento.

³ Ver a secção 4.4.

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

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

⁶ Frequência estimada com base na notificação de reações adversas pós-comercialização; não observadas nos ensaios clínicos controlados por placebo,

⁷ Não difere estatisticamente do placebo.

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

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

¹⁰ Frequência estimada com base em ensaios clínicos controlados por placebo.

c. Descrição de reações adversas selecionadas

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

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

O intervalo QT corrigido das doentes tratadas com duloxetina é sobreponível ao observado na população de doentes tratadas com placebo. Não se observaram diferenças clinicamente significativas nas medições QT, PR, QRS ou QTcB entre doentes tratados com duloxetina e doentes tratados com placebo.

Na semana 12 da fase aguda em três ensaios clínicos nas doentes com dor neuropática do diabético, observaram-se pequenos aumentos, mas estatisticamente significativos, da glicemia em jejum nas doentes tratadas com duloxetina. Os valores de HbA_{1c} foram estáveis tanto nas doentes tratadas com duloxetina como nas doentes tratadas com placebo. Na fase de extensão destes ensaios, a qual durou até às 52 semanas, verificou-se um aumento nos valores de HbA_{1c} tanto no grupo a tomar duloxetina como no grupo de cuidados de rotina, mas a média de aumento foi 0,3% superior nos doentes tratados com duloxetina. Verificou-se também um ligeiro aumento da glicemia em jejum e no colesterol total nas doentes tratadas com duloxetina enquanto estes testes laboratoriais mostravam uma ligeira diminuição no grupo de cuidados de rotina.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Existem poucos dados clínicos no que respeita a casos de sobredosagem com duloxetine em seres humanos. Foram notificados casos de sobredosagem com duloxetine tomada isoladamente ou em combinação com outros medicamentos, com doses de duloxetine de 5400 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 em combinação com outros medicamentos) incluíram sonolência, coma, síndrome da serotonina, convulsões vómitos e taquicardia.

Não é conhecido nenhum antídoto específico para a duloxetine, mas se surgir síndrome da serotonina, deve considerar-se um tratamento específico (como por exemplo, cipro-heptadina e/ou controlo da temperatura). Deve ser estabelecida uma via respiratória liberta. Recomenda-se a monitorização da função cardíaca e dos sinais vitais, juntamente com a adoção de medidas de suporte adequadas e terapêutica sintomática. Pode ser conveniente realizar uma lavagem gástrica se esta for feita logo após a ingestão ou em doentes ainda sintomáticas. O uso de carvão ativado pode revelar-se útil para limitar a absorção. Dado que a duloxetine 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 antidepressivos.
Código ATC: N06AX21.

Mecanismo de ação

A duloxetine é um inibidor combinado da recaptção da serotonina (5-HT) e da noradrenalina (NA). Inibe fracamente a recaptção da dopamina e não tem afinidade significativa para os recetores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos e adrenérgicos.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos em animais, níveis aumentados da 5-HT e NA na medula espinhal sagrada levam a um aumento da tonicidade uretral através da estimulação do nervo pudendo a nível da musculatura estriada do esfíncter da uretra, unicamente durante a fase de enchimento do ciclo da micção. Pensa-se que na mulher, um mecanismo semelhante resulta numa oclusão da uretra mais intensa durante a fase de enchimento acompanhada de *stress* físico, o que poderá explicar a eficácia da duloxetine na terapêutica da IUE, na mulher.

Eficácia e segurança clínica

A eficácia da duloxetine, administrada no regime posológico de 40 mg duas vezes ao dia, no tratamento da IUE foi estabelecida com base em quatro ensaios em dupla ocultação, controlados por placebo, nos quais participaram 1913 mulheres (com idades compreendidas entre os 22 e 83 anos) com IUE; desta população de doentes, 958 foram randomizadas para a duloxetine e 955 para placebo. As medidas primárias de eficácia consideradas foram a Frequência dos Episódios de Incontinência (FEI), obtida a partir dos diários das doentes e a pontuação total obtida a partir de um questionário de qualidade de vida específico relativo a incontinência (I-QOL).

Frequência de Episódios de Incontinência (FEI): nos quatro estudos, o grupo tratado com duloxetine teve uma diminuição mediana da FEI igual ou superior a 50% comparativamente com 33% verificada no grupo tratado com placebo. Observaram-se diferenças em cada visita após 4 semanas (duloxetine 54% e placebo 22%), 8 semanas (52% e 29%) e 12 semanas (52% e 33%) de medicação.

Num estudo adicional limitado a doentes com IUE grave, todas as respostas com duloxetine foram conseguidas em 2 semanas.

A eficácia de YENTREVE não foi avaliada durante mais do que 3 meses em estudos controlados com placebo. O benefício clínico de YENTREVE, comparativamente ao placebo não foi demonstrado em mulheres com IUE ligeira, definidas em ensaios randomizados com uma FEI < 14 por semana. Nestas mulheres, YENTREVE pode não trazer benefícios para além dos oferecidos por intervenções de comportamento mais conservadoras.

Qualidade de vida: As percentagens do questionário sobre Qualidade de Vida da Incontinência (I-QOL) melhoraram significativamente no grupo das doentes tratadas com duloxetina comparativamente ao grupo das doentes tratadas com placebo (taxa de melhoria de 9,2 *versus* 5,9, $p < 0,001$). Utilizando uma escala de melhoria global (EMG), significativamente mais mulheres que usaram duloxetina, consideraram que os seus sintomas de incontinência de stress melhoraram com o tratamento, comparativamente com as mulheres tratadas com placebo (64,6% *versus* 50,1%, $p < 0,001$).

YENTREVE e Cirurgia de Continência prévia: Existem alguns dados que sugerem que os benefícios de YENTREVE não diminuíram em mulheres com incontinência urinária de stress, que foram submetidas a cirurgia de continência.

YENTREVE e treino da Musculatura do pavimento pélvico (PFMT): durante um ensaio clínico, com ocultação, randomizado, controlado, de 12 semanas, YENTREVE demonstrou reduções superiores da FEI comparando quer com o tratamento com placebo quer apenas com o PFMT. A terapêutica combinada (duloxetina + PFMT) mostrou uma melhoria superior tanto no número de fraldas como nas medidas de qualidade específicas desta patologia do que YENTREVE ou o PFMT usados isoladamente.

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção: A duloxetina é bem absorvida após administração oral sendo a $C_{máx}$ atingida 6 horas após a administração. A biodisponibilidade oral absoluta da duloxetina variou entre 32% e 80% (média de 50%; N=8 indivíduos). 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%).

Distribuição: A duloxetina liga-se em aproximadamente 96% às proteínas plasmáticas humanas. A duloxetina liga-se à albumina e à glicoproteína alfa-1 ácida. A ligação da duloxetina a estas proteínas não é afetada pela insuficiência renal ou hepática.

Biotransformação: A duloxetina é amplamente metabolizada e os seus metabolitos são excretados principalmente na urina. Quer o CYP2D6 quer o CYP1A2 catalisam a formação dos dois principais metabolitos, através da glucoronconjugação a 4-hidroxi-duloxetina e da sulfatoconjugação a 5-hidroxi,6-metóxi-duloxetina. Estudos *in vitro* permitiram concluir que os metabolitos circulantes da duloxetina são farmacologicamente inativos. A farmacocinética da duloxetina nas doentes que são metabolizadoras fracas relativamente ao CYP2D6, não foi especificamente investigada. Dados escassos sugerem que, nestas doentes, os níveis plasmáticos de duloxetina são mais elevados.

Eliminação: A semivida de eliminação da duloxetina após uma dose oral, varia entre 8 a 17 horas (média de 12 horas). Após uma dose intravenosa a depuração plasmática da duloxetina varia entre

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

Populações especiais

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

Idade: foram identificadas diferenças no perfil farmacocinético entre mulheres jovens e mulheres idosas (≥ 65 anos) (a AUC aumenta em cerca de 25% e a semivida é cerca de 25% superior no grupo das idosas); no entanto a magnitude destas alterações não é significativa para justificar ajustes posológicos.

Compromisso renal: em doentes com compromisso renal terminal, submetidas a diálise os valores de $C_{m\acute{a}x}$ e AUC foram 2 vezes superiores aos valores encontrados em indivíduos saudáveis. Os dados de farmacocinética da duloxetina são escassos nas doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A duloxetina não demonstrou genotoxicidade na bateria de testes realizados e não demonstrou carcinogenicidade em ratos. Num estudo de carcinogenicidade em ratos, na ausência de outras alterações histopatológicas, observaram-se células multinucleadas no fígado. Desconhece-se qual o seu mecanismo e a sua relevância clínica.

Em ratos-fêmea que receberam duloxetina durante 2 anos, verificou-se um aumento da incidência de adenomas e carcinomas hepatocelulares apenas no grupo que recebeu a dose mais elevada (144 mg/kg/dia), mas estes efeitos foram considerados secundários à indução das enzimas microssómicas hepáticas. A relevância para o ser humano destes dados obtidos em ratos é desconhecida. Em ratos fêmea nas quais se administrou duloxetina, 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 deformações cardiovasculares e do esqueleto em níveis de exposição sistémica inferiores à exposição clínica máxima (AUC). Não se observaram deformações 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).

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

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

Invólucro capsular

YENTREVE 20 mg

Gelatina
Laurilsulfato de sódio
Dióxido de titânio (E171)
Indigotina (E132)
Tinta preta comestível

Tinta comestível:

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

YENTREVE 40 mg

Gelatina
Laurilsulfato de sódio
Dióxido de titânio (E171)
Indigotina (E132)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Tinta preta comestível

Tinta comestível:

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

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de utilização

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

YENTREVE 20 mg

YENTREVE 20 mg está disponível em embalagens de 28, 56 e 98 cápsulas duras gastrorresistentes.

YENTREVE 40 mg

YENTREVE 40 mg está disponível em embalagens de 28, 56, 98 e 140 cápsulas duras gastrorresistentes e em embalagens múltiplas contendo 196 (2 embalagens de 98) cápsulas duras gastrorresistentes.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/04/280/001

EU/1/04/280/002

EU/1/04/280/003

EU/1/04/280/004

EU/1/04/280/005

EU/1/04/280/006

EU/1/04/280/007

EU/1/04/280/008

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

Data da primeira autorização: 11 de agosto 2004

Data da última renovação: 24 junho 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

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

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica

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

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM DAS CÁPSULAS GASTRORRESISTENTES DE 40 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

YENTREVE 40 mg cápsulas gastrorresistentes
duloxetina

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

Cada cápsula gastrorresistente contém 40 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
56 cápsulas gastrorresistentes
98 cápsulas gastrorresistentes
140 cápsulas gastrorresistentes

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

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

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

EU/1/04/280/002 (28 cápsulas gastroresistentes)
EU/1/04/280/003 (56 cápsulas gastroresistentes)
EU/1/04/280/004 (98 cápsulas gastroresistentes)
EU/1/04/280/005 (140 cápsulas gastroresistentes)

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

YENTREVE 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM MÚLTIPLA EM CARTONAGEM PARACÁPSULAS GASTRORRESISTENTES DE 40 MG (SEM "BLUE BOX")

1. NOME DO MEDICAMENTO

YENTREVE 40 mg cápsulas gastrorresistentes
duloxetina

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

Cada cápsula gastrorresistente contém 40 mg de duloxetina (cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sacarose
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

98, cápsulas gastrorresistentes.
Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendida separadamente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(S), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

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

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

EU/1/04/280/006

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

YENTREVE 40 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM MÚLTIPLA EXTERIOR PARA 40 MG CÁPSULAS GASTRO-RESISTENTES (INCLUINDO A “BLUE BOX”)

1. NOME DO MEDICAMENTO

YENTREVE 40 mg cápsulas gastrorresistentes
duloxetina

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

Cada cápsula gastrorresistente contém 40 mg de duloxetina (cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sacarose
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla 196 (2 embalagens de 98 cápsulas gastrorresistentes)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(ES), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

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

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

EU/1/04/280/006

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

YENTREVE 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTERS” OU FITAS
CONTENTORAS (40 mg cápsulas gastrorresistentes)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

YENTREVE 40 mg cápsulas gastrorresistentes
duloxetina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lilly

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM DAS CÁPSULAS GASTRORRESISTENTES DE 20 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

YENTREVE 20 mg cápsulas gastrorresistentes
duloxetina

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

Cada cápsula gastrorresistente contém 20 mg de duloxetina (cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sacarose
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 cápsulas gastrorresistentes
28 cápsulas gastrorresistentes
98 cápsulas gastrorresistentes

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(ES), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

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

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

EU/1/04/280/001 (56 cápsulas gastrorresistentes)

EU/1/04/280/007 (28 cápsulas gastrorresistentes)

EU/1/04/280/008 (98 cápsulas gastrorresistentes)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

YENTREVE 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTERS” OU FITAS
CONTENTORAS**

(20 mg cápsulas gastrorresistentes)

1. NOME DO MEDICAMENTO

YENTREVE 20 mg cápsulas gastrorresistentes
duloxetina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lilly

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

YENTREVE 40 mg cápsulas gastroresistentes
YENTREVE 20 mg cápsulas gastroresistentes
duloxetina (cloridrato)

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

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, por favor consulte o seu médico ou farmacêutico
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico

O que contém este Folheto

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

1. O que é YENTREVE e para que é utilizado

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

YENTREVE é um medicamento para ser tomado por via oral para o tratamento da Incontinência Urinária de Esforço (IUE) nas mulheres.

A Incontinência Urinária de Esforço é uma patologia em que as doentes têm perdas involuntárias de urina durante o esforço físico ou outras atividades como rir, tossir, espirrar, levantar-se ou fazer exercício.

Pensa-se que YENTREVE atue através do aumento da força do músculo que retém a urina quando nos rimos, espirramos ou realizamos atividades físicas.

A eficácia de YENTREVE é reforçada quando combinada com um programa chamado Treino da Musculatura do pavimento pélvico.

2. O que precisa de saber antes de tomar YENTREVE

NÃO tome YENTREVE se:

- tem alergia à duloxetina ou a qualquer outro componente de YENTREVE (listados na secção 6)
- tiver doença de fígado
- tiver doença renal grave
- está a tomar ou tomou nos últimos 14 dias um outro medicamento chamado inibidor da monoamina oxidase (IMAO), (ver secção “Outros medicamentos e YENTREVE”).
- estiver a tomar um inibidor potente de uma enzima hepática chamado CYP1A2, como a fluvoxamina, habitualmente utilizada para tratar a depressão, a ciprofloxacina ou a enoxacina, habitualmente utilizadas para tratar algumas infeções.

Fale com o seu médico se tiver tensão arterial alta ou doença cardíaca. O seu médico informá-lo-á se deve ou não tomar YENTREVE.

Advertências e precauções

YENTREVE poderá não ser adequado para si devido às razões abaixo indicadas. Fale com o seu médico antes de tomar Yentreve se:

- estiver a tomar medicamentos para a depressão ver "Outros medicamentos e YENTREVE"
- estiver a fazer um tratamento à base de ervas contendo erva de S. João (*Hypericum perforatum*).
- tiver doença renal.
- tiver história de episódios convulsivos (convulsões)
- tiver tido mania
- sofrer de doença bipolar
- tiver problemas oculares tais como alguns tipos de glaucoma (pressão ocular elevada)
- tiver história de hemorragias (tendência para desenvolver nódos negros), em especial se estiver grávida (ver "Gravidez e amamentação")
- estiver em risco de ter baixos níveis de sódio (por exemplo, se estiver a tomar diuréticos, especialmente se for idoso).
- tiver tensão arterial alta
- estiver atualmente a ser tratado com outro medicamento que possa causar danos no fígado.
- estiver a tomar outros medicamentos que contenham duloxetina ver "Outros medicamentos e YENTREVE")

YENTREVE 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.

Também deve consultar o seu médico:

Se tiver sinais e sintomas de agitação, alucinações, perda de coordenação, batimento cardíaco acelerado, aumento da temperatura corporal, alterações rápidas na tensão arterial, reflexos hiperativos, diarreia, coma, náuseas, vômitos, pois poderá estar a sofrer de síndrome da serotonina.

Na sua forma mais grave, a síndrome de serotonina pode assemelhar-se a Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN). Os sinais e sintomas de SMN poderão incluir uma combinação de febre, batimento cardíaco acelerado, suores, rigidez muscular grave, confusão, aumento das enzimas musculares (determinado em análises ao sangue).

Medicamentos como Yentreve (os chamados IRSN/ISRS) podem causar sintomas de disfunção sexual (ver secção 4.8). Em alguns casos, estes sintomas persistiram após a suspensão do tratamento.

Pensamentos suicidas e agravamento da sua depressão ou ansiedade

Embora YENTREVE não esteja indicado no tratamento da depressão, a sua substância ativa (duloxetina) é utilizada como medicamento antidepressivo. Se estiver deprimido ou tiver perturbações de ansiedade pode ter algumas vezes pensamentos de automutilação ou de suicídio. Estes podem aumentar quando começa a tomar antidepressivos pela primeira vez, dado que estes medicamentos levam todos algum tempo a fazer efeito, habitualmente duas semanas, às vezes mais.

Terá mais probabilidades de vir a pensar assim se:

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

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

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

Crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade

YENTREVE não deve ser utilizado por crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Também deve saber que os doentes com menos de 18 anos de idade 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. Além disso, a segurança a longo prazo relativa aos efeitos sobre o crescimento, desenvolvimento da maturidade, desenvolvimento cognitivo e comportamental do YENTREVE neste grupo etário, ainda não foi demonstrada.

Outros medicamentos e YENTREVE

Por favor informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. O componente principal do YENTREVE, a duloxetina, é utilizado noutros medicamentos para outras doenças:

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

A utilização de mais do que um destes medicamentos ao mesmo tempo deve ser evitada. Confirme com o seu médico se já está a tomar outros medicamentos contendo duloxetina.

O seu médico deve decidir se pode tomar YENTREVE com outros medicamentos. **Não inicie ou pare de tomar algum medicamento, incluindo os que tenha comprado sem receita médica ou que sejam de ervanária, antes de se aconselhar com 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 YENTREVE se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente (nos últimos 14 dias) um antidepressivo denominado inibidor da monoamino oxidase (IMAO). Exemplos de IMAOs incluem moclobemida (um antidepressivo) e linezolida (um antibiótico). A utilização de um IMAO juntamente com muitos medicamentos sujeitos a receita médica, incluindo YENTREVE, 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 YENTREVE. Deve esperar também pelo menos 5 dias após ter parado YENTREVE antes de começar a tomar um IMAO.

Medicamentos que podem causar sonolência: Estes poderão incluir medicamentos receitados pelo seu médico (benzodiazepinas, medicamentos fortes para as dores, antipsicóticos, fenobarbital e anti-histamínicos sedativos).

Medicamentos que aumentam os níveis de serotonina: triptanos, tramadol, triptofano, inibidores seletivos da recaptção da serotonina ISRSs (tais como a paroxetina e a fluoxetina). INRSs (tais como a venlafaxina), antidepressivos tricíclicos (tais como a clomipramina, amitriptilina), petidina, erva de S. João e IMAOs (tais como a moclobemida e a linezolida). Estes medicamentos aumentam o risco de efeitos indesejáveis; se tiver algum sintoma pouco comum quando estiver a tomar algum destes medicamentos juntamente com YENTREVE, deve consultar o seu médico.

Anticoagulantes orais ou antiagregantes plaquetários: Medicamentos que aumentam a fluidez do sangue ou que evitam a coagulação do sangue. Estes medicamentos podem aumentar o risco de hemorragia.

Tomar YENTREVE com alimentos, bebidas e álcool:

YENTREVE pode ser tomado com ou sem alimentos. Deve ter cuidados adicionais se beber álcool quando estiver a tomar YENTREVE.

Gravidez e amamentação:

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

- Informe o seu médico se ficar grávida ou estiver a pensar engravidar, enquanto estiver a tomar YENTREVE. Só deve usar YENTREVE após discutir com o seu médico os potenciais benefícios e os potenciais riscos para o bebé.
- Certifique-se que a sua parteira e/ou médico sabem que está a tomar YENTREVE. Quando tomados durante a gravidez, fármacos semelhantes, (ISRSs) podem aumentar o risco de uma situação grave nos bebés chamada hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN), que faz com que o bebé respire mais rapidamente e que pareça “azulado”. Estes sintomas começam habitualmente durante as primeiras 24 horas após o nascimento. Se isto acontecer ao seu bebé deverá contactar a sua parteira e/ou o seu médico imediatamente.
- Se tomar YENTREVE próximo do final da gravidez, o seu bebé pode ter alguns sintomas quando nascer. Estes começam habitualmente à nascença ou dentro de alguns dias após o nascimento. Estes sintomas podem incluir músculos flácidos, tremores, nervosismo, não se alimentar adequadamente, problemas em respirar e convulsões. Se o seu bebé tiver algum destes sintomas quando nascer, ou se ficar preocupada com a saúde do seu bebé, deve aconselhar-se com o seu médico ou parteira.
- Se tomar YENTREVE próximo do final da sua gravidez, existe um risco aumentado de hemorragia vaginal excessiva logo após o nascimento, especialmente se tiver antecedentes de distúrbios hemorrágicos. O seu médico ou parteira deve saber que está a tomar duloxetina para que a possam aconselhar.
- Os dados disponíveis do uso de YENTREVE durante os primeiros três meses de gravidez não mostram um risco aumentado de malformações congénitas em geral na criança. Se o YENTREVE for tomado durante a segunda metade da gravidez, pode existir um risco aumentado de o bebé nascer prematuro (6 bebés prematuros adicionais por cada 100 mulheres que tomam YENTREVE na segunda metade da gravidez), principalmente entre as semanas 35 e 36 de gravidez.
- Informe o seu médico se estiver a amamentar. Não se recomenda o uso de YENTREVE enquanto estiver a amamentar. Deve aconselhar-se com o seu médico ou farmacêutico.

Condução de veículos e utilização de máquinas:

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

YENTREVE contém sacarose

YENTREVE 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.

YENTREVE contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”

3. Como tomar YENTREVE

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

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

A dose habitual de YENTREVE é 40 mg duas vezes ao dia (de manhã e ao final da tarde/noite). O seu médico pode decidir começar o tratamento com 20 mg duas vezes por dia durante duas semanas antes de aumentar a dose para 40 mg duas vezes por dia.

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

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

Se tomar mais YENTREVE do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar YENTREVE

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 YENTREVE que lhe foi receitada.

Se parar de tomar YENTREVE

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 YENTREVE, pedir-lhe-á para reduzir a dose durante 2 semanas. Algumas doentes que pararam subitamente de tomar YENTREVE após uma semana ou mais de tratamento tiveram sintomas tais como

- tonturas, sensação de formigueiro como agulhas e alfinetes, ou sensação de choques elétricos (especialmente na cabeça), distúrbios do sono (sonhos fortes, pesadelos, insónia), fadiga, sonolência, sentir-se inquieta ou agitada, sentir-se ansiosa, enjoos (náuseas) ou estar enjoada (vômitos), estremecimento (tremores), dores de cabeça, dores nos músculos, sentir-se agitada, 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 indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Estes efeitos são normalmente ligeiros a moderados e desaparecem em pouco tempo.

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

- sentir-se enjoado (náuseas), boca seca, prisão de ventre
- cansaço

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

- falta de apetite
- problemas em dormir, sentir-se agitado, diminuição do apetite sexual, ansiedade, dificuldade em dormir
- dores de cabeça, tonturas, sentir-se lento, sentir-se ensonado, tremores, dormência, incluindo dormência, picadas ou sensação de formigueiro na pele
- visão turva

- sensação de tonturas ou “cabeça a andar à roda” (vertigens)
- aumento da pressão artéria, rubor
- diarreia, dores de estômago, sentir-se enjoado (vômitos), azia ou indigestão
- aumento da sudação
- fraqueza, arrepios

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- inflamação da garganta que causa voz rouca
- reações alérgicas
- diminuição da atividade da glândula da tiroide, que pode causar cansaço ou aumento de peso
- desidratação
- ranger ou cerrar os dentes, sentir-se desorientado, falta de motivação, ausência ou dificuldade em atingir o orgasmo, sonhos anormais
- sentir-se nervoso, dificuldade de concentração, alterações do paladar, pouca qualidade de sono
- pupilas dilatadas (a parte escura no centro do olho), problemas de visão, sensação de olho seco
- acufenos (percepção de sons dentro do ouvido quando não há sons exteriores), dor de ouvidos
- sentir o coração a bater no peito, batimentos cardíacos rápidos e/ou irregulares
- desmaios
- aumento dos bocejos
- vomitar sangue, ou fezes pretas, gastroenterite, inflamação da boca, arrotos, dificuldade em engolir, gases, mau hálito
- inflamação do fígado que pode causar dor abdominal e coloração amarelada da pele e da parte branca dos olhos
- erupção na pele (comichão), suores noturnos, urticária, suores frios, tendência acrescida para nódos negros
- contrações musculares, rigidez muscular, espasmos musculares, contração do maxilar
- dificuldade em começar a urinar, dor ao urinar, necessidade de urinar durante a noite, urinar com frequência, cheiro anormal da urina, hemorragias vaginais anormais, sintomas de menopausa
- dor no peito, sentir frio, sede, sentir calor
- perda de peso, aumento de peso
- Yentreve pode provocar efeitos dos quais pode não estar consciente, tais como, aumento das enzimas hepáticas ou dos níveis de potássio no sangue, creatinina fosfoquinase, açúcar ou colesterol no sangue.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- reações alérgicas graves que podem causar dificuldade em respirar ou tonturas com inchaço da língua ou dos lábios
- níveis baixos de sódio no sangue (principalmente nos idosos; os sintomas podem incluir sentir-se tonto, fraco, confuso, ensonado ou muito cansado ou sentir-se ou ficar enjoado, sintomas mais graves são os desmaios, convulsões ou quedas), síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética (SIHAD)
- comportamento suicida, pensamentos suicidas, mania (hiperatividade, pensamentos rápidos diminuição da necessidade de dormir), alucinações, agressão e raiva
- “Síndrome da serotonina” (uma reação rara que pode causar sentimentos de euforia, sonolência, descoordenação, agitação, sensação de estar embriagado, febre, sudação ou rigidez muscular), convulsões, movimentos súbitos e involuntários dos músculos, sensação de
- inquietação ou incapacidade de se manter sentado ou quieto, dificuldade em controlar os movimentos, p. ex. falta de coordenação motora ou movimentos involuntários dos músculos, síndrome das pernas inquietas.
- pressão aumentada no olho (glaucoma)
- tosse, sibilos e falta de ar, que podem ser acompanhados por temperatura elevada
- tonturas, sentir-se tonto ou desmaiar quando está em pé, dedos das mãos e dos pés frios
- aperto na garganta, hemorragias nasais
- perder sangue vermelho vivo nas fezes, inflamação do intestino grosso (levando a diarreia).

- falência hepática, coloração amarelada da pele e da parte branca dos olhos (icterícia)
- síndrome de Stevens-Johnsson (doença grave com “bolhas” na pele, boca, olhos e genitais), reação alérgica grave que causa inchaço da face ou da garganta (angioedema), sensibilidade à luz solar
- contrações musculares
- dificuldade ou incapacidade em urinar, necessidade de urinar mais do que o normal, diminuição do volume de urina
- períodos menstruais anormais, incluindo períodos abundantes, dolorosos, irregulares ou prolongados, períodos pouco abundantes ou falhas não habituais no período menstrual, produção anormal de leite
- sangramento vaginal excessivo logo após o nascimento (hemorragia pós-parto)
- quedas (principalmente nos idosos), marcha anormal

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas)

- inflamação dos vasos sanguíneos na pele (vasculite cutânea)

Frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis) ênfia desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

- sinais e sintomas de uma condição chamada “cardiomiopatia de *stress*” que poderá incluir dor no peito, falta de ar, tonturas, desmaio, batimento cardíaco irregular.

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar YENTREVE

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças

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

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de YENTREVE

A **substância ativa** é duloxetina.

Cada cápsula gastroresistente contém 20 ou 40 mg de duloxetina (sob a forma de cloridrato de duloxetina).

Os **outros** componentes são:

Conteúdo da cápsula: hipromelose, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose, sacarose, esferas de açúcar, talco, dióxido de titânio (E171) e citrato de trietilo (*Ver o final da secção 2 para mais informações sobre sacarose*).

Invólucro capsular: Gelatina, laurilsulfato de sódio, dióxido de titânio (E171) Indigotina (E132), óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro amarelo (E172), tinta preta comestível.

Tinta preta comestível: Óxido de ferro negro sintético (E172), Propilenoglicol, Goma-laca.

Qual o aspeto de YENTREVE e conteúdo da embalagem

YENTREVE é uma cápsula gastrorresistente.

Cada cápsula gastrorresistente de YENTREVE contém esferas de cloridrato de duloxetina com uma cobertura que as protege dos ácidos do estômago.

YENTREVE está disponível em duas dosagens: 20 e 40 mg.

As cápsulas de 40 mg são laranja e azuis impressas com “40 mg” e com o código “9545”.

As cápsulas de 20 mg são azuis impressas com “20 mg” e com o código “9544”.

YENTREVE 40 mg está disponível em caixas com 28, 56, 98, 140 e 196 (2 x 98) cápsulas gastrorresistentes.

YENTREVE 20 mg está disponível em caixas com 28, 56 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 no Mercado: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Baixos.

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Spaly Bioquímica, S.A.
Tel: + 34-91-663 50 00

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

Anexo IV

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para duloxetina, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre a **síndrome maligna dos neurolépticos (SMN)** e a **cardiomiopatia de stress (cardiomiopatia de Takotsubo)** na literatura e notificações espontâneas, incluindo, em alguns casos uma relação temporal estreita, uma suspensão (*challenge*) e/ou re-exposição (*re-challenge*) positivas, e considerando um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a duloxetina e a SMN e a cardiomiopatia de *stress* (cardiomiopatia de Takotsubo) é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos produtos que contêm duloxetina deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a duloxetina, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) duloxetina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.