

CDS15JUN05



CYMBALTA[®]

cloridrato de duloxetina

D.C.B. 03263

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

CYMBALTA[®] é apresentado em cápsulas de liberação retardada de cloridrato de duloxetina equivalente a 30 mg, em blísteres acondicionados em caixas com 14 cápsulas ou 60 mg de duloxetina, em blísteres acondicionados em caixas com 14 e 28 cápsulas.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

cloridrato de duloxetina, 33,7 ou 67,3 mg, equivalente a 30 mg ou 60 mg de duloxetina, respectivamente, em microgrânulos de cobertura entérica, com a finalidade de evitar a degradação da droga no meio ácido do estômago.

Excipientes: hidroxipropilmetilcelulose, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose, sacarose, esferas de açúcar, talco, dióxido de titânio e citrato de trietila.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação do medicamento: CYMBALTA é um medicamento antidepressivo que age no sistema nervoso central (SNC), proporcionando melhora dos sintomas depressivos em pacientes com depressão e dos sintomas dolorosos em pacientes com dor neuropática associada à neuropatia diabética periférica.

Indicações do medicamento: CYMBALTA é indicado para o tratamento do transtorno depressivo maior e da dor neuropática associada à neuropatia diabética periférica.

Riscos do medicamento: CYMBALTA não deve ser tomado por pacientes que sejam alérgicos ao cloridrato de duloxetina ou a qualquer ingrediente do medicamento. CYMBALTA não deve ser administrado a pacientes com insuficiência renal ou hepática graves. CYMBALTA não deve ser tomado por pacientes que estão utilizando uma droga inibidora da monoamino oxidase (IMAO) como Parnate[®] (sulfato de tranilcipromina) e Aurorix[®] (moclobemida) ou tiverem parado de tomar um IMAO nos últimos 14 dias. O uso de CYMBALTA com um IMAO pode causar efeitos colaterais graves ou provocar risco à vida. Não tomar um IMAO por, pelo menos, 5 dias após a interrupção do tratamento com CYMBALTA. Pergunte ao seu médico se algum medicamento que você usa é desta classe.

A possibilidade de uma tentativa de suicídio é própria do transtorno depressivo maior e pode persistir até que ocorra uma diminuição significativa dos sintomas depressivos do paciente. Desta forma, pacientes em tratamento com um antidepressivo devem ser cuidadosamente monitorados.

CYMBALTA deve ser administrado com cautela nas seguintes situações: pacientes com mais de 65 anos, pacientes com história de mania, pacientes com história de convulsão e pacientes que apresentam pressão alta no olho, um problema conhecido como glaucoma de ângulo estreito. Pacientes com doenças concomitantes, tais como insuficiência renal ou hepática e doenças cardíacas devem informar ao médico para que este possa avaliar a possibilidade de uso do produto e fazer os ajustes de dose adequados.

O uso de CYMBALTA não foi avaliado em crianças.

Aconselha-se cautela na administração de CYMBALTA para pacientes utilizando outros medicamentos, tais como: fluvoxamina (LUVOX[®]), antibióticos à base de quinolona (ex: cloridrato de ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino), antidepressivos tricíclicos (desipramina, entre outros), tolterodina (DETRUSITOL[®]), inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ex: fluoxetina, paroxetina), medicamentos que afetam a acidez do estômago (antiácidos, por exemplo) e lorazepam. Não é recomendado o uso de CYMBALTA associado a bebidas alcoólicas.

A ocorrência de eventos indesejáveis pode ser mais comum durante o uso concomitante de CYMBALTA com produtos fitoterápicos que contenham a erva de São João. A administração de CYMBALTA a pacientes tomando algum medicamento que seja altamente ligado às proteínas presentes no sangue pode aumentar a concentração de CYMBALTA no organismo (consulte seu médico para obter informações sobre esta classe de medicamento e se você está tomando algum medicamento que interaja com CYMBALTA).

O tratamento com CYMBALTA foi associado com pequenos aumentos de algumas substâncias presentes nas células do fígado.

Os pacientes usando CYMBALTA devem ter cautela para operar maquinário e conduzir veículos até que tenham certeza que sua habilidade não foi afetada pelo medicamento, pois a duloxetina pode estar associada com efeitos indesejáveis, tais como sonolência e tontura.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Atenção: Este medicamento contém açúcar (sacarose), portanto deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Modo de uso:

CYMBALTA, apresentado na forma de cápsulas de liberação retardada, deve ser administrado por via oral, independentemente das refeições. Não administrar mais que a quantidade total de CYMBALTA recomendada pelo médico para períodos de 24 horas. Caso o paciente se esqueça de tomar uma dose, deverá tomá-la assim que lembrar. Entretanto, se for quase a hora da próxima dose, o paciente deverá pular a dose esquecida e tomar imediatamente a dose planejada. Lembre-se de renovar sua receita antes que sua caixa de CYMBALTA termine.

Tratamento Inicial

Deve ser administrada uma dose de 60 mg de CYMBALTA uma vez ao dia, independente das refeições.

Alguns pacientes podem se beneficiar de doses acima da dose recomendada de 60 mg uma vez ao dia até uma dose máxima de 120 mg por dia, administrada em duas tomadas diárias. Doses acima de 120 mg não foram sistematicamente avaliadas.

Populações Especiais

Dose para Pacientes com Insuficiência Renal — CYMBALTA não é recomendado para pacientes com doença renal em fase terminal (necessitando de diálise) ou com disfunção renal grave (*clearance* de creatinina < 30 ml/min).

Dose para Pacientes com Insuficiência Hepática — Não é recomendada a administração de CYMBALTA em pacientes com insuficiência hepática.

Dose para Pacientes Idosos — Nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes idosos (≥ 65 anos) com base apenas na idade. No entanto, assim como com quaisquer outras drogas eficazes no tratamento do transtorno depressivo maior, o tratamento de idosos deve ser realizado com cuidado. Ao se individualizar a dose, deve-se tomar cuidado extra quando a dose for aumentada.

Dose para Pacientes Pediátricos — CYMBALTA não foi estudado em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Interrupção do Tratamento

Foram relatados sintomas associados à interrupção do tratamento com CYMBALTA. Os pacientes devem ser monitorados em relação a estes sintomas quando se optar pela interrupção do tratamento. Quando houver a necessidade de interromper o tratamento com CYMBALTA após ter se tomado o medicamento por mais de uma semana, é recomendável que se faça uma redução gradual de sua dose (devendo ser reduzida pela metade ou administrada em dias alternados) por um período de, no mínimo, 2 semanas antes da interrupção do tratamento. Esta prática, somente realizada com autorização/orientação médica, é recomendada para reduzir o risco do paciente apresentar sintomas da interrupção do tratamento, tais como tontura, náusea e dor de cabeça. Em caso de surgimento de sintomas intoleráveis após a diminuição da dose de CYMBALTA ou sua suspensão, consulte seu médico o mais rapidamente possível.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Reações adversas: Todos os medicamentos podem causar efeitos adversos em alguns pacientes. Os efeitos adversos mais comuns geralmente foram leves e desapareceram após algumas semanas. As seguintes reações adversas foram relatadas pelos pacientes em estudos clínicos com CYMBALTA: prisão de ventre, boca seca, náusea, dor de cabeça, diarreia, vômito, diminuição do apetite, perda de peso, cansaço, tontura, sonolência, tremor, aumento da produção de suor, ondas de calor, visão borrada, ausência de orgasmo, insônia, diminuição do desejo sexual, problema na ejaculação, dificuldade de ereção do pênis, dificuldade em urinar (apenas no sexo masculino), falta de apetite, fraqueza, palpitação, aumento dos batimentos cardíacos, vertigem, dilatação da pupila, distúrbio visual, eructação (arrotos), gastroenterite (distúrbio intestinal), estomatite (feridas na boca), calafrios, sensação de anormalidade, sensação de calor e/ou frio, mal estar, sede, aumento de peso, aumento da pressão sanguínea, achados laboratoriais relacionados a alterações da função do fígado, desidratação, rigidez muscular, contração muscular, alteração do paladar, ansiedade, distúrbio do sono, agitação, bruxismo (ranger de dentes), desorientação, aumento da frequência urinária noturna, bocejo, suores noturnos, reação de sensibilidade à luz, rubor facial, extremidades frias.

Nos estudos de dor neuropática associada à neuropatia diabética periférica, foram observados pequenos aumentos nos níveis de glicose no sangue dos pacientes tratados com CYMBALTA.

Após o início da comercialização do produto, alguns outros eventos adversos foram raramente ou muito raramente relatados: glaucoma (aumento da pressão intra-ocular), hepatite (inflamação das células hepáticas), icterícia (pele amarelada em função do

aumento de bilirrubina), reação anafilática (reação alérgica generalizada), aumento das enzimas hepáticas (alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase), aumento de bilirrubina, hiponatremia (baixa concentração de sódio no sangue), edema angioneurótico (tipo de inchaço), erupção cutânea, urticária, síndrome de Stevens-Johnson (doença de pele grave), hipotensão ortostática (queda de pressão) e síncope (desmaio), sendo que estes dois últimos ocorrem especialmente no início do tratamento.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.

Conduta em caso de superdose: Os sintomas de superdose incluem tremores, convulsões espasmódicas, desequilíbrio, náuseas, vômitos e diminuição do apetite. Não há antídoto para duloxetine. Em caso de superdose, verifique as condições gerais do paciente, principalmente quanto à respiração e batimentos cardíacos. Não provoque vômito e leve o paciente a um local de atendimento médico, preparado para informar o nome do medicamento e a quantidade ingerida.

Cuidados de conservação e uso: CYMBALTA deve ser armazenado à temperatura ambiente (15 a 30°C), mantido em sua embalagem até o momento do uso, protegido do calor e da umidade. O produto tem validade de 2 anos, quando conservado dessa forma.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: CYMBALTA, cloridrato de duloxetine, é um inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN). É apresentado em forma de cápsulas de liberação retardada para administração oral. Não está relacionado quimicamente a outros IRSN, tricíclicos, tetracíclicos ou outras drogas eficazes disponíveis no tratamento do transtorno depressivo maior (TDM). Seu nome químico é cloridrato de (+)-(S)-N-metil- γ -(1-naftaleniloxi)-2-tiofenopropanamina. A fórmula empírica é C₁₈H₁₉NOS•HCl, que corresponde a um peso molecular de 333,88. É um sólido branco a branco levemente acastanhado e levemente solúvel em água.

Propriedades Farmacológicas

Mecanismo de Ação: o mecanismo de ação presumido de CYMBALTA no tratamento da depressão maior está ligado à inibição da recaptação neuronal de serotonina e de noradrenalina, resultando em um aumento na neurotransmissão destas substâncias no sistema nervoso central.

Acredita-se que a ação de inibição da dor proporcionada por CYMBALTA seja resultado da potenciação das vias descendentes inibitórias de dor no sistema nervoso central.

CYMBALTA é um inibidor potente da recaptação de serotonina e de noradrenalina, apresentando afinidade fraca pelos transportadores que promovem a recaptação de dopamina. Além disto, tem baixa ou nenhuma afinidade por receptores dopaminérgicos, histaminérgicos, colinérgicos e adrenérgicos. Em estudos pré-clínicos, CYMBALTA aumentou os níveis extracelulares de serotonina e de noradrenalina, de forma dose-dependente, em várias áreas do cérebro de animais.

Estudos neuroquímicos e comportamentais em animais mostraram um aumento da neurotransmissão tanto de serotonina quanto de noradrenalina no sistema nervoso central. CYMBALTA também normalizou o limiar de dor em diversos modelos pré-

clínicos de dor inflamatória e dor neuropática, além de atenuar o comportamento da dor em um modelo de dor persistente.

Farmacocinética:

Absorção — Em humanos, CYMBALTA é bem absorvido quando administrado por via oral e sua concentração plasmática máxima (C_{max}) ocorre 6 horas após sua administração. Quando administrado com alimento, o pico de concentração é atingido em 6 a 10 horas, ocorrendo também uma discreta diminuição na absorção (aproximadamente 11%). Não há diferença clinicamente importante nos parâmetros farmacocinéticos entre doses matinais e vespertinas.

Distribuição — O volume de distribuição aparente de CYMBALTA é de aproximadamente 1.640 litros. CYMBALTA encontra-se altamente ligado (> 90%) às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina e à glicoproteína α_1 -ácida. A ligação protéica não é afetada pela insuficiência renal ou hepática.

Metabolismo — CYMBALTA é extensivamente metabolizado e seus metabólitos são excretados principalmente na urina. As principais vias de biotransformação de CYMBALTA envolvem a oxidação do anel naftil, seguida por conjugação e posterior oxidação. Tanto CYP2D6 quanto CYP1A2 catalisam a formação dos dois principais metabólitos de CYMBALTA, o conjugado glucuronídeo da 4-hidroxi duloxetine e o sulfato conjugado da 5-hidróxi,6-metóxi duloxetine. Os metabólitos circulantes não são farmacologicamente ativos.

Excreção — A meia-vida de eliminação de CYMBALTA é de 12,1 horas e o *clearance* plasmático é de 101 l/h. A maior parte de CYMBALTA (70%) é recuperada na urina na forma de metabólitos e aproximadamente 20% são recuperados nas fezes.

Farmacocinética em populações especiais:

Sexo — Embora tenham sido identificadas diferenças farmacocinéticas entre homens e mulheres (*clearance* plasmático mais baixo em mulheres), a magnitude das alterações não foi suficiente para justificar um ajuste de dose baseado apenas no sexo.

Idade — Embora tenham sido identificadas diferenças farmacocinéticas entre mulheres de meia-idade e idosas (≥ 65 anos) [AUC (área sob a curva) é mais alta e a meia-vida é mais longa em mulheres idosas], a magnitude das alterações não foi suficiente para justificar um ajuste de dose baseado apenas na idade (*ver POSOLOGIA*).

Fumantes — A biodisponibilidade de CYMBALTA parece ser cerca de 1/3 mais baixa em fumantes do que em não-fumantes. No entanto, não há necessidade de modificações na dose baseadas apenas neste parâmetro.

Insuficiência renal — Análises farmacocinéticas populacionais sugerem que disfunção renal de leve a moderada (*clearance* de creatinina estimado 30-80 ml/min) não tem interferência significativa sobre o *clearance* da duloxetine.

Pacientes com doença renal em fase terminal, recebendo diálise intermitente, tiveram os valores de C_{max} e AUC de CYMBALTA duas vezes mais altos comparados com indivíduos saudáveis. A meia-vida de eliminação foi similar em todos os grupos.

Assim, CYMBALTA não é recomendado para pacientes com doença renal em fase terminal (necessitando de diálise) ou com disfunção renal grave (*clearance* de creatinina < 30 ml/min) (*ver CONTRA-INDICAÇÕES e USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO*).

Insuficiência hepática — Pacientes com cirrose tiveram uma meia-vida de CYMBALTA substancialmente mais longa e o *clearance* foi de apenas aproximadamente 15% do *clearance* dos indivíduos saudáveis. Não é recomendada a administração de CYMBALTA em pacientes com insuficiência hepática (*ver CONTRA-INDICAÇÕES e USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO*).

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Transtorno depressivo maior

A eficácia de CYMBALTA no tratamento do transtorno depressivo maior (DSM-IV) foi estabelecida em quatro estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo e com dose fixa em pacientes adultos em tratamento ambulatorial (18 a 83 anos). Em dois estudos, os pacientes foram randomizados para receber CYMBALTA 60 mg uma vez ao dia (N=123 e N=128, respectivamente) ou para placebo (N=122 e N=139, respectivamente) por 9 semanas. No terceiro estudo, os pacientes foram randomizados para receber CYMBALTA 20 mg ou 40 mg duas vezes ao dia (N=86 e N=91, respectivamente) ou para placebo (N=89) por 8 semanas. No quarto estudo, os pacientes foram randomizados para receber CYMBALTA 40 mg ou 60 mg duas vezes ao dia (N=95 e N=93, respectivamente) ou placebo (N=93) por 8 semanas.

Em todos os estudos, CYMBALTA demonstrou superioridade sobre o placebo quanto à melhora na pontuação total da Escala de Hamilton de Avaliação da Depressão de 17 itens (HAMD-17).

A análise da relação entre o resultado do tratamento e a idade, sexo e raça não sugeriram que estes parâmetros possam resultar em um padrão de resposta diferente nestes pacientes.

Dor neuropática associada à neuropatia diabética periférica

A eficácia de CYMBALTA no tratamento da dor neuropática associada à neuropatia diabética periférica (NDP) foi estabelecida em dois estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, de 12 semanas de duração e doses fixas envolvendo pacientes adultos com diagnóstico de neuropatia diabética periférica há pelos menos 6 meses. Os dois estudos tiveram a participação de 791 pacientes, dos quais 592 (75%) completaram os estudos. Os pacientes participantes tinham diabetes mellitus tipo 1 ou 2, com diagnóstico de dor polineuropática sensorio-motora distal e simétrica, por pelo menos 6 meses. Os pacientes tinham uma pontuação na dor ao início do estudo maior ou igual a 4 [escala de até 11 pontos, começando em zero (sem dores) até 10 (pior dor possível)]. Além de CYMBALTA, foi permitida uma dose de até 4 g por dia de acetaminofeno, de acordo com a dor. Os pacientes registraram suas dores todos os dias em um diário.

Os dois estudos compararam uma dose diária de CYMBALTA 60 mg/dia ou 120 mg/dia (60 mg duas vezes ao dia) com placebo. Além disto, o estudo 1 comparou CYMBALTA 20 mg com placebo. Um total de 457 pacientes (CYMBALTA N=342, placebo N=115) participou do estudo 1 e um total de 334 pacientes (CYMBALTA N=226; placebo N=108) participou do estudo 2. O tratamento com CYMBALTA 60 mg, uma ou 2 vezes ao dia, diminuiu de forma estatisticamente significativa a pontuação média inicial na dor e aumentou a proporção de pacientes com uma redução de pelos menos 50% na pontuação média da dor, do início ao final do estudo. Alguns pacientes apresentaram uma diminuição da dor logo na semana 1, a qual persistiu durante todo o estudo.

INDICAÇÕES

CYMBALTA é indicado para o tratamento do transtorno depressivo maior e da dor neuropática associada à neuropatia diabética periférica.

CONTRA-INDICAÇÕES

CYMBALTA É CONTRA-INDICADO EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA À DULOXETINA OU A QUALQUER UM DOS SEUS EXCIPIENTES. CYMBALTA NÃO DEVE SER ADMINISTRADO

CONCOMITANTEMENTE COM INIBIDORES DA MONOAMINO OXIDASE (IMAO) OU DENTRO DE, NO MÍNIMO, 14 DIAS DA INTERRUÇÃO DO TRATAMENTO COM UM IMAO. COM BASE NA MEIA-VIDA DE CYMBALTA, DEVE-SE AGUARDAR, NO MÍNIMO, 5 DIAS APÓS A INTERRUÇÃO DO TRATAMENTO COM CYMBALTA, ANTES DE SE INICIAR O TRATAMENTO COM UM IMAO.

CYMBALTA NÃO É RECOMENDADO PARA PACIENTES COM DOENÇA RENAL EM FASE TERMINAL (NECESSITANDO DE DIÁLISE) OU COM DISFUNÇÃO RENAL GRAVE (*CLEARANCE* DE CREATININA < 30 ml/min). NÃO É RECOMENDADA A ADMINISTRAÇÃO DE CYMBALTA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA (*VER CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, E USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO*).

EM ESTUDOS CLÍNICOS, O USO DE CYMBALTA FOI ASSOCIADO AO AUMENTO DO RISCO DE MIDRIASE, PORTANTO, SEU USO DEVE SER EVITADO EM PACIENTES COM GLAUCOMA DE ÂNGULO ESTREITO DESCOMPENSADO.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

CYMBALTA deve ser administrado por via oral. Pode ser tomado independentemente das refeições.

CYMBALTA deve ser conservado à temperatura ambiente (15 a 30°C), dentro de sua embalagem original, protegido da luz, calor e umidade.

POSOLOGIA

Tratamento Inicial

Uma dose de 60 mg de CYMBALTA deve ser administrada via oral, uma vez ao dia e independente das refeições.

Alguns pacientes podem se beneficiar de doses acima da dose recomendada de 60 mg, uma vez ao dia, até uma dose máxima de 120 mg por dia, administrada em duas tomadas diárias. Doses acima de 120 mg não foram sistematicamente avaliadas.

Para os pacientes cuja tolerabilidade é uma preocupação, pode-se considerar uma dosagem inicial mais baixa. Deve-se considerar uma dosagem inicial mais baixa e um aumento gradativo para os pacientes com insuficiência renal, já que o diabetes freqüentemente está associado a complicações renais (*ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS*).

Tratamento Prolongado/Manutenção/Continuação

Transtorno depressivo maior

É consenso que os episódios agudos do transtorno depressivo maior necessitam de uma terapia farmacológica de manutenção, geralmente por vários meses ou mais longa. Não há evidências disponíveis suficientes para se determinar por quanto tempo um paciente deve manter seu tratamento com CYMBALTA. Os pacientes devem ser periodicamente reavaliados para determinar a necessidade da manutenção do tratamento com CYMBALTA e a dosagem apropriada para tal.

Dor neuropática associada à neuropatia diabética periférica

A eficácia de CYMBALTA deve ser avaliada individualmente já que a progressão da neuropatia diabética periférica é bastante variável e o controle da dor é empírico. A eficácia de CYMBALTA não foi avaliada sistematicamente em estudos controlados com placebo por períodos superiores a 12 semanas. No entanto, foi conduzido um estudo aberto para avaliar a segurança de CYMBALTA por um período de 1 ano.

Populações Especiais

Dose para Pacientes com Insuficiência Renal – CYMBALTA não é recomendado para pacientes com doença renal em fase terminal (necessitando de diálise) ou com disfunção renal grave (*clearance* de creatinina < 30 ml/min) (ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**).

Dose para Pacientes com Insuficiência Hepática — Não é recomendada a administração de CYMBALTA em pacientes com insuficiência hepática (ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**).

Dose para Pacientes Idosos — Nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes idosos (≥ 65 anos) com base apenas na idade. No entanto, assim como com quaisquer outras drogas eficazes no tratamento do transtorno depressivo maior, o tratamento de idosos deve ser realizado com cuidado. Ao se individualizar e aumentar a dose, deve ser tomado cuidado extra.

Dose para Pacientes Pediátricos — CYMBALTA não foi estudado em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Interrupção do Tratamento

Foram relatados sintomas associados à interrupção do tratamento com CYMBALTA, tais como náusea, tontura e dor de cabeça. Os pacientes devem ser monitorados em relação a estes sintomas quando se optar pela interrupção do tratamento. Quando o tratamento com CYMBALTA precisar ser interrompido após decorrida mais de uma semana, é recomendável que se faça uma redução gradual de sua dose (devendo ser reduzida pela metade ou administrada em dias alternados) por um período, de no mínimo, 2 semanas antes da interrupção completa do tratamento. **O regime ideal a ser seguido deverá levar em consideração as características individuais, tais como a duração do tratamento, dose no momento da interrupção, dentre outros. Se após a diminuição da dose de CYMBALTA, ou sua suspensão, surgirem sintomas intoleráveis, deve-se considerar retornar à dose de CYMBALTA usada antes dos sintomas serem descritos. Posteriormente, a interrupção poderá ser novamente instituída, mas com uma diminuição mais gradual na dose.**

ADVERTÊNCIAS

SUICÍDIO — A POSSIBILIDADE DE UMA TENTATIVA DE SUICÍDIO É INERENTE AO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E PODE PERSISTIR ATÉ QUE OCORRA UMA REMISSÃO SIGNIFICATIVA DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS. DEVE SER FEITO ACOMPANHAMENTO ESTREITO DE PACIENTES COM ALTO RISCO, NO INÍCIO DO TRATAMENTO COM A DROGA. COMO COM QUAISQUER OUTROS MEDICAMENTOS COM AÇÃO FARMACOLÓGICA SIMILAR (INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA [ISRSS] OU INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA E NORADRENALINA [IRSNS]), CASOS ISOLADOS DE IDEACÃO E COMPORTAMENTOS SUICIDAS FORAM RELATADOS DURANTE O TRATAMENTO COM CYMBALTA OU LOGO APÓS SUA INTERRUPÇÃO. OS MÉDICOS DEVEM INCENTIVAR SEUS PACIENTES A RELATAR, A QUALQUER MOMENTO, QUAISQUER TIPOS DE PENSAMENTOS OU SENTIMENTOS AFLITIVOS.

ATIVAÇÃO DE MANIA/HIPOMANIA — DA MESMA FORMA QUE COM OUTRAS DROGAS SIMILARES COM ATIVIDADE NO SISTEMA NERVOSO

CENTRAL (SNC), CYMBALTA DEVE SER USADO COM CUIDADO EM PACIENTES COM HISTÓRIA DE MANIA.

CONVULSÕES — DA MESMA FORMA QUE COM OUTRAS DROGAS SIMILARES COM ATIVIDADE NO SNC, CYMBALTA DEVE SER USADO COM CUIDADO EM PACIENTES COM UMA HISTÓRIA DE CONVULSÃO.

MIDRIASE — FOI RELATADA MIDRIASE COM O USO DE CYMBALTA. PORTANTO, DEVE-SE TOMAR CUIDADO AO SE PRESCREVER CYMBALTA PARA PACIENTES COM AUMENTO DA PRESSÃO INTRAOCULAR OU PARA AQUELES COM RISCO DE GLAUCOMA DE ÂNGULO ESTREITO CONTROLADO. O USO DE CYMBALTA DEVE SER EVITADO NOS CASOS DE GLAUCOMA DE ÂNGULO ESTREITO DESCOMPENSADO.

AUMENTO DE PRESSÃO ARTERIAL – NOS ESTUDOS PARA DEPRESSÃO MAIOR, A DULOXETINA FOI ASSOCIADA A UM AUMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL EM ALGUNS PACIENTES, SENDO EM MÉDIA 2 mmHg NA SISTÓLICA E 0,5 mmHg NA DIASTÓLICA, E UM AUMENTO NA INCIDÊNCIA DE PELO MENOS UMA MEDIDA DE PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA ACIMA DE 140 mmHg COMPARADO AO PLACEBO. EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO CONHECIDA E/OU OUTRA DOENÇA CARDÍACA, É RECOMENDADA A MONITORAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL COMO APROPRIADO.

ELEVAÇÃO DAS ENZIMAS HEPÁTICAS – ELEVAÇÕES NAS ENZIMAS HEPÁTICAS FORAM VISTAS EM ALGUNS PACIENTES TRATADOS COM DULOXETINA EM ESTUDOS CLÍNICOS. ESTAS FORAM USUALMENTE TRANSITÓRIAS E AUTOLIMITADAS OU RESOLVIDAS COM A DESCONTINUAÇÃO DA DULOXETINA. ELEVAÇÕES GRAVES DAS ENZIMAS HEPÁTICAS (ACIMA DE 10 VEZES O LIMITE SUPERIOR DO NORMAL) OU DANO HEPÁTICO COM UM PADRÃO COLESTÁTICO OU MISTO FORAM RARAMENTE RELATADAS, EM ALGUNS CASOS ASSOCIADAS COM USO EXCESSIVO DE ÁLCOOL. DULOXETINA DEVE SER USADA COM CAUTELA EM PACIENTES COM USO SUBSTANCIAL DE ÁLCOOL.

CARCINOGENESE, MUTAGÊNESE, DANOS À FERTILIDADE

CARCINOGENESE — CYMBALTA FOI ADMINISTRADO NA DIETA DE RATOS E CAMUNDONGOS, POR 2 ANOS. EM RATOS, NÃO CAUSOU QUALQUER AUMENTO NA INCIDÊNCIA DE NEOPLASIAS ESPERADAS OU NÃO USUAIS OU DIMINUIÇÃO NA LATÊNCIA PARA QUALQUER TIPO DE TUMOR.

EM CAMUNDONGOS FÊMEAS RECEBENDO CYMBALTA, HOUE UM AUMENTO DA INCIDÊNCIA DE ADENOMA HEPATOCELULAR E DE CARCINOMAS, SOMENTE EM DOSE MAIS ALTA (144 mg/kg/dia). NO ENTANTO, CONSIDEROU-SE QUE ESTAS ALTERAÇÕES ERAM SECUNDÁRIAS À INDUÇÃO DE ENZIMAS HEPÁTICAS, LEVANDO À HIPERTROFIA CENTROLOBULAR E VACUOLIZAÇÃO. É DESCONHECIDA A RELEVÂNCIA DESTAS INFORMAÇÕES OBTIDAS EM ESTUDOS COM CAMUNDONGOS EM HUMANOS.

MUTAGÊNESE — EM UMA BATERIA DE TESTES DE GENOTOXICIDADE *IN VITRO* E *IN VIVO*, CYMBALTA NÃO DEMONSTROU NENHUM POTENCIAL MUTAGÊNICO.

DANOS À FERTILIDADE — O DESEMPENHO REPRODUTIVO NÃO FOI AFETADO EM RATOS RECEBENDO CYMBALTA POR VIA ORAL EM DOSES DE ATÉ 45 mg/kg/dia. EM RATAS RECEBENDO 45 mg/kg/dia DE CYMBALTA

POR VIA ORAL, FOI DEMONSTRADA TOXICIDADE REPRODUTIVA MANIFESTADA POR UMA DIMINUIÇÃO NO CONSUMO DE ALIMENTOS E NO PESO CORPORAL MATERNOS, INTERRUPTÃO DO CICLO DO ESTRO, DIMINUIÇÃO NA SOBREVIVÊNCIA DA NINHADA E NOS ÍNDICES DE NASCIDOS VIVOS E RETARDO NO CRESCIMENTO DA NINHADA. EM UM ESTUDO DE FERTILIDADE EM FÊMEAS, O NÍVEL DE EFEITO NÃO OBSERVADO (NOEL) PARA TOXICIDADE MATERNA, TOXICIDADE REPRODUTIVA E TOXICIDADE RELATIVA AO DESENVOLVIMENTO FOI DE 10 mg/kg/dia.

GRAVIDEZ (CATEGORIA C) — NÃO HOUE ESTUDOS BEM-CONTROLADOS E ADEQUADOS EM MULHERES GRÁVIDAS. DEVIDO AO FATO DOS ESTUDOS DE REPRODUÇÃO ANIMAL NEM SEMPRE PREDIZEREM A RESPOSTA EM HUMANOS, ESTE MEDICAMENTO DEVE SER USADO EM GESTANTES SOMENTE SE O BENEFÍCIO POTENCIAL JUSTIFICAR O RISCO PARA O FETO. NÃO HOUE EVIDÊNCIA DE TERATOGENICIDADE EM ESTUDOS EM ANIMAIS.

LACTAÇÃO — CYMBALTA E/OU SEUS METABÓLITOS SÃO EXCRETADOS NO LEITE DE RATAS LACTANTES. A EXCREÇÃO DE CYMBALTA E/OU SEUS METABÓLITOS NO LEITE HUMANO NÃO FOI ESTUDADA. A AMAMENTAÇÃO NÃO É RECOMENDADA DURANTE O USO DE CYMBALTA.

TRABALHO DE PARTO E PARTO — O EFEITO DE CYMBALTA SOBRE O TRABALHO DE PARTO E O PARTO EM HUMANOS É DESCONHECIDO. CYMBALTA DEVE SER USADO DURANTE O TRABALHO DE PARTO E O PARTO SOMENTE SE O BENEFÍCIO JUSTIFICAR O RISCO POTENCIAL PARA O FETO.

EFEITOS NÃO TERATOGÊNICOS — RECÉM-NASCIDOS EXPOSTOS A ISRSS OU IRSNS NO FINAL DO 3º TRIMESTRE DESENVOLVERAM COMPLICAÇÕES, EXIGINDO HOSPITALIZAÇÃO PROLONGADA, SUPORTE RESPIRATÓRIO E ALIMENTAÇÃO VIA SONDA. TAIS COMPLICAÇÕES PODEM SURGIR IMEDIATAMENTE APÓS O PARTO. NA CONCLUSÃO DOS RELATÓRIOS CLÍNICOS, FORAM DESCRITOS: DIFICULDADE RESPIRATÓRIA, CIANOSE, APNÉIA, ATAQUE SÚBITO, TEMPERATURA INSTÁVEL, DIFICULDADE DE ALIMENTAÇÃO, VÔMITO, HIPOGLICEMIA, HIPOTONIA, HIPERTONIA, HIPERREFLEXIA, TREMOR, NERVOSISMO, IRRITABILIDADE E CHORO CONSTANTE. ESTAS CARACTERÍSTICAS SÃO CONSISTENTES COM OS EFEITOS TÓXICOS DIRETOS DE ISRSS E IRSNS OU POSSIVELMENTE COM UMA SÍNDROME DE INTERRUPTÃO DE DROGAS. EM ALGUNS CASOS, O QUADRO CLÍNICO FOI CONSISTENTE COM UMA SÍNDROME SEROTONINÉRGICA. O MÉDICO DEVE CONSIDERAR CUIDADOSAMENTE A RELAÇÃO ENTRE RISCOS E BENEFÍCIOS DO TRATAMENTO COM CYMBALTA EM GESTANTES NO 3º TRIMESTRE.

EFEITOS NA CAPACIDADE DE DIRIGIR E OPERAR MÁQUINAS — EMBORA ESTUDOS CLÍNICOS CONTROLADOS COM CYMBALTA NÃO TENHAM DEMONSTRADO QUALQUER PREJUÍZO DO DESEMPENHO PSICOMOTOR, MEMÓRIA OU FUNÇÃO COGNITIVA, SEU USO PODE ESTAR ASSOCIADO À SONOLÊNCIA E TONTURA. PORTANTO, PACIENTES QUE ESTIVEREM SOB TRATAMENTO COM CYMBALTA DEVEM TER CUIDADO AO OPERAR MÁQUINAS PERIGOSAS, INCLUINDO AUTOMÓVEIS.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

USO PEDIÁTRICO — A SEGURANÇA E EFICÁCIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS NÃO FORAM ESTABELECIDAS (*VER POSOLOGIA*). CYMBALTA NÃO FOI ESTUDADO EM PACIENTES MENORES DE 18 ANOS E O USO NESTA FAIXA ETÁRIA NÃO ESTÁ APROVADO. ENTRETANTO, A ANÁLISE DE DADOS AGRUPADOS E ALGUNS DADOS INDIVIDUALIZADOS DE ESTUDOS COM ALGUNS ANTIDEPRESSIVOS NO TRATAMENTO DE QUADROS PSIQUIÁTRICOS INDICARAM UM AUMENTO POTENCIAL NO RISCO DE PENSAMENTOS E COMPORTAMENTOS SUICIDAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS, EM COMPARAÇÃO COM O GRUPO PLACEBO.

USO GERIÁTRICO — DOS 2.418 PACIENTES EM ESTUDOS CLÍNICOS COM CYMBALTA NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR, 5,9% (143) TINHAM 65 ANOS DE IDADE OU MAIS. DOS 1.074 PACIENTES NOS ESTUDOS DE DOR NEUROPÁTICA ASSOCIADA À NEUROPATIA DIABÉTICA PERIFÉRICA, 33% (357) TINHAM 65 ANOS DE IDADE OU MAIS.

NÃO FORAM OBSERVADAS DIFERENÇAS NA SEGURANÇA E EFICÁCIA ENTRE INDIVÍDUOS IDOSOS (≥ 65 ANOS) E INDIVÍDUOS MAIS JOVENS. OUTRA AVALIAÇÃO CLÍNICA NÃO IDENTIFICOU DIFERENÇAS NAS RESPOSTAS ENTRE PACIENTES IDOSOS E PACIENTES MAIS JOVENS. NO ENTANTO, UMA MAIOR SENSIBILIDADE DE ALGUNS INDIVÍDUOS IDOSOS DEVE SER CONSIDERADA (*VER POSOLOGIA*).

USO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL OU HEPÁTICA — FORAM DESCRITAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS ELEVADAS DE CYMBALTA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL GRAVE (*CLEARANCE* DE CREATININA < 30 ml/min) OU COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA GRAVE.

DESSA FORMA, CYMBALTA NÃO É RECOMENDADO PARA PACIENTES COM DOENÇA RENAL EM FASE TERMINAL (NECESSITANDO DE DIÁLISE) OU COM DISFUNÇÃO RENAL GRAVE, ASSIM COMO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA (*VER CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, CONTRA-INDICAÇÕES e USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO*).

USO EM PACIENTES COM DOENÇAS CONCOMITANTES — A EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM DULOXETINA EM PACIENTES COM DOENÇAS SISTÊMICAS CONCOMITANTES É LIMITADA. CUIDADO É ACONSELHÁVEL AO SE USAR DULOXETINA EM PACIENTES COM DOENÇAS OU CONDIÇÕES QUE PRODUZAM ALTERAÇÃO NO METABOLISMO OU NAS RESPOSTAS HEMODINÂMICAS. A DULOXETINA NÃO FOI SISTEMATICAMENTE AVALIADA EM PACIENTES COM HISTÓRIA RECENTE DE INFARTO DO MIOCÁRDIO OU DOENÇA CARDÍACA INSTÁVEL.

USO EM GESTANTES DURANTE O 3º TRIMESTRE DE GRAVIDEZ — RECÉM-NASCIDOS EXPOSTOS A ISRSS OU IRSNS, DURANTE O 3º TRIMESTRE, DESENVOLVERAM COMPLICAÇÕES, EXIGINDO HOSPITALIZAÇÃO PROLONGADA, SUPORTE RESPIRATÓRIO E ALIMENTAÇÃO VIA SONDA. OS MÉDICOS DEVEM CONSIDERAR CUIDADOSAMENTE A RELAÇÃO ENTRE RISCOS E BENEFÍCIOS DO TRATAMENTO COM CYMBALTA DE MULHERES NO 3º TRIMESTRE DE GRAVIDEZ.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INIBIDORES DA MONOAMINO OXIDASE (IMAO) – HOUVE RELATOS DE REAÇÕES GRAVES, ÀS VEZES FATAIS, EM PACIENTES RECEBENDO UM INIBIDOR DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA EM COMBINAÇÃO COM UM INIBIDOR DA MONOAMINO OXIDASE. ESTES RELATOS INCLUÍAM OS SEGUINTE SINTOMAS: HIPERTERMIA, RIGIDEZ, MIOCLONIA, INSTABILIDADE AUTONÔMICA COM POSSÍVEIS FLUTUAÇÕES RÁPIDAS DOS SINAIS VITAIS E ALTERAÇÕES DO ESTADO MENTAL, INCLUINDO AGITAÇÃO EXTREMA, PROGREDINDO PARA *DELIRIUM* E COMA. ESTAS REAÇÕES TAMBÉM FORAM RELATADAS EM PACIENTES QUE HAVIAM SUSPENDIDO HÁ POUCO TEMPO UM INIBIDOR DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA ANTES DE INICIAR UM IMAO. ALGUNS PACIENTES APRESENTARAM QUADRO SEMELHANTE À SÍNDROME NEUROLÉPTICA MALIGNA. OS EFEITOS DO USO COMBINADO DE CYMBALTA E IMAOS NÃO FORAM AVALIADOS EM HUMANOS OU EM ANIMAIS. NO ENTANTO, EM RAZÃO DE CYMBALTA SER UM INIBIDOR DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA, É RECOMENDADO QUE NÃO SEJA USADO EM COMBINAÇÃO COM UM IMAO OU DENTRO DE NO MÍNIMO 14 DIAS APÓS A SUSPENSÃO DO TRATAMENTO COM UM IMAO. COM BASE NA MEIA-VIDA DA DULOXETINA, DEVEM-SE PASSAR NO MÍNIMO 5 DIAS DA INTERRUPÇÃO DA DULOXETINA ATÉ O INÍCIO DE UM TRATAMENTO COM UM IMAO (*VER CONTRA-INDICAÇÕES*).

ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (ATC) — DEVE-SE TER CUIDADO COM A ADMINISTRAÇÃO SIMULTÂNEA DE ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (ATC) E DULOXETINA, POIS ESTA PODE INIBIR O METABOLISMO DOS ATC. PODE HAVER A NECESSIDADE DE REDUÇÃO DA DOSE E MONITORAMENTO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DO ATC, CASO O MESMO SEJA ADMINISTRADO SIMULTANEAMENTE À DULOXETINA.

DROGAS METABOLIZADAS PELA CYP1A2 — EM UM ESTUDO CLÍNICO, A FARMACOCINÉTICA DA TEOFILINA, UM SUBSTRATO DA CYP1A2, NÃO FOI AFETADA DE FORMA SIGNIFICATIVA PELA CO-ADMINISTRAÇÃO DE CYMBALTA (60 mg DUAS VEZES AO DIA). ESTES RESULTADOS SUGEREM QUE É IMPROVÁVEL QUE CYMBALTA CAUSE UM EFEITO CLINICAMENTE SIGNIFICANTE NO METABOLISMO DE SUBSTRATOS DA CYP1A2.

INIBIDORES DO CYP1A2 — DEVIDO AO FATO DE O CYP1A2 ESTAR ENVOLVIDO COM O METABOLISMO DA DULOXETINA, O USO CONCOMITANTE DESTA COM INIBIDORES POTENTES DO CYP1A2 PROVAVELMENTE RESULTARÁ EM CONCENTRAÇÕES MAIS ALTAS DA DULOXETINA. A FLUVOXAMINA (100 mg UMA VEZ AO DIA), UM POTENTE INIBIDOR DO CYP1A2, REDUZIU O *CLEARANCE* PLASMÁTICO APARENTE DA DULOXETINA EM CERCA DE 77%. ACONSELHA-SE CAUTELA AO SE ADMINISTRAR DULOXETINA COM INIBIDORES DO CYP1A2 (POR EX., ALGUNS ANTIBIÓTICOS A BASE DE QUINOLONA) E UMA DOSE MAIS BAIXA DE DULOXETINA DEVE SER USADA NESSE CASO.

DROGAS METABOLIZADAS PELA CYP2D6 — A DULOXETINA É UM INIBIDOR MODERADO DA CYP2D6. QUANDO ADMINISTRADO NA DOSE DE 60 mg DUAS VEZES POR DIA EM ASSOCIAÇÃO A UMA DOSE ÚNICA DE DESIPRAMINA, UM SUBSTRATO DA CYP2D6, CYMBALTA AUMENTOU EM 3 VEZES A AUC DA DESIPRAMINA. A CO-ADMINISTRAÇÃO DE CYMBALTA (40 mg DUAS VEZES AO DIA) AUMENTOU EM 71% O ESTADO DE

EQUILÍBRIO DA AUC DA TOLTERODINA (2 mg DUAS VEZES AO DIA) MAS NÃO AFETOU A FARMACOCINÉTICA DO METABÓLITO 5-HIDROXIL. PORTANTO, DEVE-SE TER CUIDADO QUANDO SE ADMINISTRAR CYMBALTA COM MEDICAMENTOS PREDOMINANTEMENTE METABOLIZADOS PELA CYP2D6 E COM ÍNDICE TERAPÊUTICO ESTREITO.

INIBIDORES DA CYP2D6 — O USO CONCOMITANTE DE CYMBALTA COM INIBIDORES POTENTES DA CYP2D6 PODE RESULTAR EM CONCENTRAÇÕES MAIS ALTAS DE CYMBALTA, JÁ QUE A CYP2D6 ESTÁ ENVOLVIDA EM SEU METABOLISMO. A PAROXETINA (20 mg UMA VEZ AO DIA) DIMINUIU EM CERCA DE 37% O *CLEARANCE* PLASMÁTICO APARENTE DE CYMBALTA. ACONSELHA-SE CUIDADO AO SE ADMINISTRAR CYMBALTA COM INIBIDORES DA CYP2D6 (P. EX., ISRSS).

DROGAS METABOLIZADAS PELA CYP3A — RESULTADOS DE ESTUDOS *IN VITRO* DEMONSTRAM QUE CYMBALTA NÃO INIBE OU INDUZ A ATIVIDADE CATALÍTICA DA CYP3A. DESTA FORMA, NÃO SE ESPERA UM AUMENTO OU DIMINUIÇÃO NO METABOLISMO DE SUBSTRATOS DA CYP3A (POR EXEMPLO, CONTRACEPTIVOS ORAIS OU OUTRAS DROGAS ESTEROIDAIAS) ASSOCIADO AO TRATAMENTO COM CYMBALTA. NO ENTANTO, ESTUDOS CLÍNICOS AINDA NÃO FORAM REALIZADOS PARA AVALIAR ESTE PARÂMETRO.

DROGAS METABOLIZADAS PELA CYP2C9 — RESULTADOS DE ESTUDOS *IN VITRO* DEMONSTRAM QUE CYMBALTA NÃO INIBE A ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA CYP2C9. PORTANTO, NÃO É ESPERADA UMA INIBIÇÃO NO METABOLISMO DOS SUBSTRATOS DA CYP2C9. NO ENTANTO, ESTUDOS CLÍNICOS AINDA NÃO FORAM REALIZADOS PARA AVALIAR ESTE PARÂMETRO.

ÁLCOOL — EMBORA CYMBALTA NÃO AUMENTE O PREJUÍZO DAS HABILIDADES MENTAIS E MOTORAS CAUSADAS PELO ÁLCOOL, SEU USO CONCOMITANTE COM ÁLCOOL NÃO É RECOMENDADO.

QUANDO CYMBALTA E O ÁLCOOL FORAM ADMINISTRADOS EM TEMPOS DIFERENTES, DE FORMA QUE SEUS PICOS DE CONCENTRAÇÃO COINCIDISSEM, NOTOU-SE QUE O CYMBALTA NÃO AUMENTOU O PREJUÍZO DAS HABILIDADES MENTAL E MOTORA CAUSADO PELO ÁLCOOL. NO BANCO DE DADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS COM CYMBALTA, TRÊS PACIENTES TRATADOS COM CYMBALTA TIVERAM LESÕES HEPÁTICAS MANIFESTADAS ATRAVÉS DE ALT E BILIRRUBINA TOTAL, COM EVIDÊNCIA DE OBSTRUÇÃO. EM TODOS ESTES CASOS, FOI DESCRITO USO CONCOMITANTE SUBSTANCIAL DE ÁLCOOL, O QUE PODE TER CONTRIBUÍDO PARA AS ANOMALIDADES CONSTATADAS.

ANTIÁCIDOS E ANTAGONISTAS H₂ — CYMBALTA TEM UM REVESTIMENTO ENTÉRICO QUE RESISTE À DISSOLUÇÃO NO ESTÔMAGO ATÉ ALCANÇAR UM SEGMENTO DO TRATO GASTROINTESTINAL ONDE O pH EXCEDE 5,5. EM CONDIÇÕES EXTREMAMENTE ÁCIDAS, CYMBALTA, DESPROTEGIDO PELO REVESTIMENTO ENTÉRICO, PODE SOFRER UMA HIDRÓLISE, FORMANDO NAFTOL. É ACONSELHÁVEL CUIDADO AO SE ADMINISTRAR CYMBALTA PARA PACIENTES QUE PODEM APRESENTAR RETARDO NO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO (POR EXEMPLO, ALGUNS PACIENTES DIABÉTICOS). MEDICAMENTOS QUE AUMENTAM O pH GASTROINTESTINAL PODEM PROMOVER UMA LIBERAÇÃO PRECOCE DE CYMBALTA. ENTRETANTO, A CO-ADMINISTRAÇÃO DE CYMBALTA COM

ANTIÁCIDOS QUE CONTÊM ALUMÍNIO OU MAGNÉSIO (51 mEq) OU DE CYMBALTA COM FAMODITINA NÃO CAUSOU EFEITO SIGNIFICATIVO NAS TAXAS OU NA QUANTIDADE ABSORVIDA DE CYMBALTA APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE UMA DOSAGEM DE 40 mg. NÃO HÁ INFORMAÇÕES SE A ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTON AFETEM A ABSORÇÃO DE CYMBALTA.

ERVA DE SÃO JOÃO — A OCORRÊNCIA DE EVENTOS INDESEJÁVEIS PODE SER MAIS COMUM DURANTE O USO CONCOMITANTE DE CYMBALTA COM PREPARAÇÕES FITOTERÁPICAS QUE CONTENHAM A ERVA DE SÃO JOÃO (*Hypericum perforatum*).

DROGAS DO SNC — DEVIDO AOS EFEITOS PRIMÁRIOS DE CYMBALTA SEREM SOBRE O SNC, DEVE-SE TOMAR CUIDADO QUANDO O MESMO FOR USADO EM COMBINAÇÃO COM OUTRAS DROGAS QUE AGEM NO SNC.

DROGAS COM ALTAS TAXAS DE LIGAÇÃO A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS — CYMBALTA ENCONTRA-SE ALTAMENTE LIGADO A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (> 90%). PORTANTO, SUA ADMINISTRAÇÃO A PACIENTES TOMANDO OUTRA DROGA QUE ESTEJA ALTAMENTE LIGADA A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS PODE CAUSAR AUMENTOS DAS CONCENTRAÇÕES LIVRES DA OUTRA DROGA.

LORAZEPAM — SOB CONDIÇÕES DE ESTADO DE EQUILÍBRIO, CYMBALTA NÃO TEVE NENHUM EFEITO SOBRE A CINÉTICA DO LORAZEPAM E O LORAZEPAM NÃO TEVE NENHUM EFEITO SOBRE A CINÉTICA DE CYMBALTA. A COMBINAÇÃO DE DULOXETINA E LORAZEPAM RESULTOU EM AUMENTO DA SEDAÇÃO, COMPARANDO-SE AO USO DE LORAZEPAM ISOLADO.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

DURANTE OS ESTUDOS PARA O TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR, OS SEGUINTE EVENTOS ADVERSOS FORAM DESCRITOS COM O USO DE CYMBALTA:

MUITO COMUNS: CONSTIPAÇÃO, BOCA SECA, NÁUSEA E DOR DE CABEÇA.

COMUNS: PALPITAÇÃO, DIARRÉIA, VÔMITO, DISPEPSIA, DIMINUIÇÃO DO APETITE, PERDA DE PESO, FADIGA, RIGIDEZ MUSCULAR, CONTRAÇÃO MUSCULAR, TONTURA, LETARGIA, SONOLÊNCIA, TREMOR, SUDORESE, FOGACHOS, VISÃO TURVA, ANORGASMIA, INSÔNIA, DIMINUIÇÃO DA LIBIDO, ANSIEDADE, DISTÚRPIO DA EJACULAÇÃO, DISFUNÇÃO ERÉTIL, BOCEJO, HIPERIDROSE, SUORES NOTURNOS.

RARAS: TAQUICARDIA, VERTIGEM, MIDRIASE, DISTÚRPIO VISUAL, ERUCTAÇÃO, GASTROENTERITE, ESTOMATITE, CALAFRIOS, SENSÇÃO DE ANORMALIDADE, SENSÇÃO DE CALOR E/OU FRIO, MAL ESTAR, SEDE, AUMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL, ACHADOS LABORATORIAIS RELACIONADOS A ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO HEPÁTICA, AUMENTO DE PESO, DISGEUSIA, DISTÚRBIOS DO SONO, AGITAÇÃO, BRUXISMO, HESITAÇÃO URINÁRIA, RUBOR FACIAL, EXTREMIDADES FRIAS.

MUITO RARAS: DESIDRATAÇÃO, DESORIENTAÇÃO, REAÇÃO DE FOTOSENSIBILIDADE.

DURANTE OS ESTUDOS PARA O TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA ASSOCIADA À NEUROPATIA DIABÉTICA PERIFÉRICA, OS SEGUINTE EVENTOS ADVERSOS FORAM RELATADOS COM O USO DE CYMBALTA:

MUITO COMUNS: NÁUSEA, TONTURA, DOR DE CABEÇA, SONOLÊNCIA.

COMUNS: CONSTIPAÇÃO, BOCA SECA, VERTIGEM, VISÃO BORRADA, DIARRÉIA, VÔMITO, DISPESIA, DIMINUIÇÃO DO PESO, ACHADOS LABORATORIAIS RELACIONADOS A ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO HEPÁTICA, LETARGIA, DISGEUSIA, INSÔNIA, ANSIEDADE, FADIGA, DIMINUIÇÃO DO APETITE, TREMOR, DISTÚRBO DO SONO, HESITAÇÃO URINÁRIA, DISFUNÇÃO ERÉTIL, HIPERIDROSE E ONDAS DE CALOR.

RARAS: PALPITAÇÕES, TAQUICARDIA, DISTÚRBO VISUAL, GASTROENTERITE, CALAFRIOS, SENSACÃO DE ANORMALIDADE, SENSACÃO DE CALOR E/OU FRIO, MAL ESTAR, SEDE, AUMENTO DE PESO, RIGIDEZ MUSCULAR, CONTRAÇÃO MUSCULAR, ANORGASMIA, DIMINUIÇÃO DA LIBIDO, AGITAÇÃO, DESORIENTAÇÃO, NOCTÚRIA, DISTÚRBIOS DA EJACULAÇÃO, BOCEJO, SUORES NOTURNOS, RUBOR FACIAL, EXTREMIDADES FRIAS.

MUITO RARAS: ERUCTAÇÃO, ESTOMATITE, AUMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL, DESIDRATAÇÃO, REAÇÃO DE FOTOSSENSIBILIDADE.

ALÉM DISSO, TONTURA, NÁUSEA E DOR DE CABEÇA ($\geq 5\%$) FORAM RELATADOS COMO EVENTOS ADVERSOS COMUNS APÓS A INTERRUPÇÃO DE CYMBALTA.

CONTROLE DA GLICEMIA — EM ESTUDOS CLÍNICOS DE CYMBALTA NO TRATAMENTO DA NEUROPATIA DIABÉTICA DOLOROSA, A DURAÇÃO MÉDIA DA HISTÓRIA DE DIABETES NOS PACIENTES ERA DE APROXIMADAMENTE 11 ANOS. O VALOR MÉDIO DA GLICEMIA DE JEJUM FOI DE 163 mg/dl E O VALOR MÉDIO DA HEMOGLOBINA GLICOSILADA A_{1c} (HbA_{1c}) FOI DE 7,80%. DURANTE ESTUDOS DE 12 SEMANAS E NO ESTUDO DE TRATAMENTO DE ROTINA DE 52 SEMANAS, OBSERVOU-SE UM PEQUENO AUMENTO NA GLICEMIA DE JEJUM NOS PACIENTES TRATADOS COM CYMBALTA EM COMPARAÇÃO COM PACIENTES TRATADOS COM PLACEBO. ESTE AUMENTO FOI SIMILAR NOS DOIS PONTOS DE TEMPO (12 E 52 SEMANAS). EM COMPARAÇÃO COM O GRUPO PLACEBO E COM O GRUPO DE TRATAMENTO DE ROTINA, OS VALORES MÉDIOS DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA_{1c}) E DA CONCENTRAÇÃO DE LIPÍDIOS (COLESTEROL, LDL, HDL, TRIGLICÉRIDES) PERMANECERAM ESTÁVEIS, NÃO HOUVE GANHO DE PESO E NÃO HOUVE DIFERENÇA NA INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES E NÃO-GRAVES RELACIONADOS AO DIABETES.

ALTERAÇÕES LABORATORIAIS — EM ESTUDOS CLÍNICOS CONTROLADOS COM PLACEBO, POR ATÉ 9 SEMANAS NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR OU POR ATÉ 13 SEMANAS NA NEUROPATIA DIABÉTICA DOLOROSA, O TRATAMENTO COM CYMBALTA FOI ASSOCIADO COM PEQUENOS AUMENTOS MÉDIOS NOS VALORES DE ALT, AST, CPK E FOSFATASE ALCALINA. ADICIONALMENTE, O TRATAMENTO COM CYMBALTA FOI ASSOCIADO A ALTERAÇÕES POUCO FREQUENTES, DISCRETAS, TRANSITÓRIAS E ANORMAIS NOS EXAMES DESCRITOS ACIMA QUANDO COMPARADOS AO PLACEBO.

ALTERAÇÕES DOS SINAIS VITAIS — EM ESTUDOS NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR CONTROLADOS COM PLACEBO POR ATÉ 9 SEMANAS (DOSES DE 40 mg A 120 mg AO DIA), O TRATAMENTO COM CYMBALTA CAUSOU UM AUMENTO DE, EM MÉDIA, 2 mmHg NA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA, DE 0,5 mmHg NA PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA E UM AUMENTO NA INCIDÊNCIA DE PELO MENOS UMA MEDIDA NA PRESSÃO

ARTERIAL SISTÓLICA MAIOR QUE 140 mmHg QUANDO COMPARADO AO PLACEBO. EM ESTUDOS CONTROLADOS COM PLACEBO, POR ATÉ 9 SEMANAS NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E POR ATÉ 13 SEMANAS NA DOR NEUROPÁTICA ASSOCIADA À NEUROPATIA DIABÉTICA PERIFÉRICA, O TRATAMENTO COM CYMBALTA FOI ASSOCIADO A UM PEQUENO AUMENTO NA FREQUÊNCIA CARDÍACA DE APROXIMADAMENTE 2 BATIMENTOS POR MINUTO QUANDO COMPARADO AO PLACEBO.

ALTERAÇÕES NO PESO — NOS ESTUDOS CLÍNICOS CONTROLADOS COM PLACEBO NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR, PACIENTES TRATADOS COM CYMBALTA POR ATÉ 9 SEMANAS TIVERAM UMA PERDA MÉDIA DE PESO DE APROXIMADAMENTE 0,5 kg, COMPARADO COM UM GANHO MÉDIO DE PESO DE APROXIMADAMENTE 0,2 kg NOS PACIENTES TRATADOS COM PLACEBO.

NOS ESTUDOS CLÍNICOS CONTROLADOS COM PLACEBO NA DOR NEUROPÁTICA ASSOCIADA À NEUROPATIA DIABÉTICA PERIFÉRICA, PACIENTES TRATADOS COM CYMBALTA POR ATÉ 13 SEMANAS TIVERAM PERDA MÉDIA DE PESO DE APROXIMADAMENTE 1,1 kg, COMPARANDO-SE A UM GANHO MÉDIO DE PESO DE APROXIMADAMENTE 0,2 kg NOS PACIENTES TRATADOS COM PLACEBO.

ALTERAÇÕES NO ELETROCARDIOGRAMA — FORAM OBTIDOS ELETROCARDIOGRAMAS DE 321 PACIENTES TRATADOS COM CYMBALTA E DE 169 PACIENTES TRATADOS COM PLACEBO EM UM ESTUDO CLÍNICO DE 8 SEMANAS PARA O TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR. O ÍNDICE CORRIGIDO DO INTERVALO QT (QTC) NOS PACIENTES TRATADOS COM CYMBALTA NÃO DIFERIU DAQUELE DOS PACIENTES TRATADOS COM PLACEBO. NÃO FORAM OBSERVADAS DIFERENÇAS CLINICAMENTE SIGNIFICANTES NOS INTERVALOS QT, PR E QRS ENTRE PACIENTES TRATADOS COM CYMBALTA E PACIENTES TRATADOS COM PLACEBO.

FORAM OBTIDOS ELETROCARDIOGRAMAS DE 528 PACIENTES TRATADOS COM CYMBALTA E DE 205 PACIENTES TRATADOS COM PLACEBO NOS ESTUDOS COM ATÉ 13 SEMANAS DE DURAÇÃO, NO TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA ASSOCIADA À NEUROPATIA DIABÉTICA PERIFÉRICA. O ÍNDICE CORRIGIDO DO INTERVALO QT (QTC) EM PACIENTES TRATADOS COM CYMBALTA NÃO DIFERIU DAQUELE DOS PACIENTES QUE FORAM TRATADOS COM PLACEBO. NÃO FORAM OBSERVADAS DIFERENÇAS CLINICAMENTE SIGNIFICATIVAS NAS MEDIDAS DOS INTERVALOS QT, PR, QRS OU QTC ENTRE PACIENTES TRATADOS COM CYMBALTA E AQUELES TRATADOS COM PLACEBO.

A SEGUINTE LISTA DE EVENTOS INDESEJÁVEIS (REAÇÕES ADVERSAS) É BASEADA EM RELATOS ESPONTÂNEOS E AS FREQUÊNCIAS DE RELATO SÃO FORNECIDAS:

RARAS (0,01% - 0,1%): ERUPÇÃO CUTÂNEA

MUITO RARAS (< 0,01%): GLAUCOMA, HEPATITE E ICTERÍCIA, REAÇÃO ANAFILÁTICA, AUMENTO DA ALANINA AMINOTRANSFERASE, AUMENTO DA FOSFATASE ALCALINA, AUMENTO DA ASPARTATO AMINOTRANSFERASE, AUMENTO DA BILIRRUBINA, HIPONATREMIA, EDEMA ANGIONEURÓTICO, SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON, URTICÁRIA, HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA E SÍNCOPE, ESTES DOIS ÚLTIMOS ESPECIALMENTE NO INÍCIO DO TRATAMENTO.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.

SUPERDOSE

Experiência em humanos – A experiência clínica existente com relação a superdose de duloxetina em humanos é limitada. Nos estudos clínicos pré-comercialização, não foi relatado nenhum caso fatal de superdose aguda de duloxetina. Foram relatadas quatro ingestões agudas não fatais de duloxetina (300 a 1400 mg), isolada ou em combinação com outras drogas.

Experiência em animais

Nos estudos em animais, os principais sinais de toxicidade com superdose estavam relacionados a manifestações dos sistemas nervoso central e gastrointestinal, incluindo tremores, convulsões clônicas, ataxia, vômito e diminuição do apetite.

Tratamento da superdose

Não há antídoto específico para CYMBALTA. No caso de superdose aguda, o tratamento deve consistir daquelas medidas gerais empregadas no manejo da superdose com qualquer droga. São recomendados o estabelecimento de ventilação e oxigenação das vias aéreas adequadas e monitoração dos sinais vitais e cardíacos, junto com medidas de suporte e sintomáticas apropriadas. Indução de vômito não é recomendada. Lavagem gástrica pode ser indicada se realizada logo após a ingestão ou em pacientes sintomáticos. Carvão ativado pode ser útil para diminuir a absorção. Diurese forçada, diálise, hemoperfusão e transfusão provavelmente não serão benéficas uma vez que CYMBALTA tem grande volume de distribuição.

No tratamento da superdose, considerar a possibilidade do envolvimento de múltiplas drogas. Cuidado específico envolve os pacientes que estão tomando ou tomaram recentemente CYMBALTA e possam ter ingerido quantidade excessiva de um antidepressivo tricíclico. Neste caso, acúmulo do tricíclico e/ou dos seus metabólitos ativos pode aumentar a possibilidade de seqüelas clinicamente significantes e estender o tempo necessário de observação clínica cuidadosa (*ver* **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

ARMAZENAGEM

CYMBALTA deve ser armazenado à temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz, calor e umidade. Mantidas estas condições de armazenamento, o prazo de validade do produto é de 2 anos.

Produto controlado pela Portaria 344/98 - Lista C1

REGISTRO MS - 1.1260.0164

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

Farm. Resp.: Dalton Nivoloni - CRF-SP nº 11422

Fabricação, validade e número de lote, vide rótulo e cartucho.

Fabricado e embalado por: Eli Lilly and Company, Indianápolis - IN, EUA
Distribuído por: Eli Lilly do Brasil Ltda., Av. Morumbi, 8264, São Paulo – SP
CNPJ 43.940.618/0001-44.

 SAC CYMBALTA
0800 723 6666
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
 CX. POSTAL 21.313,6
CEP 04602-970
e-mail: sac_brasil@lilly.com
fax: 0800 701 0440