

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Duloxetina Farmoz 30 mg cápsulas gastrorresistentes

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 30 mg de duloxetina (sob a forma de cloridrato).
Excipiente com efeito conhecido: cada cápsula contém, no máximo, 51,45 mg de sacarose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula gastrorresistente.
Corpo branco opaco e cabeça azul opaca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Duloxetina Farmoz é indicado em adultos.
Para mais informações, ver secção 5.1

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Perturbação depressiva major

A posologia inicial e de manutenção recomendada é 60 mg uma vez por dia, com ou sem alimento.

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

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

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

Perturbação da ansiedade generalizada

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

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

Doses até 120 mg por dia demonstraram ser eficazes e foram avaliadas do ponto de vista da segurança em ensaios clínicos. Em doentes com resposta insuficiente aos 60 mg, pode portanto ser considerado um aumento da dose até aos 90 mg ou 120 mg. O aumento da dose deve ser feito com base na resposta clínica e na tolerabilidade.

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

Dor neuropática periférica do diabético

A posologia inicial e de manutenção recomendada é 60 mg por dia independentemente das refeições.

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

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

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

Populações especiais

Idosos:

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

Compromisso hepático

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

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada (depuração da creatinina 30 a 80 ml/min). Duloxetina Farmoz não pode

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

População pediátrica

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

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

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

Interrupção do tratamento

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

Modo de administração

Para via oral.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à duloxetina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Duloxetina Farmoz não deve ser utilizado em combinação com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) não seletivos irreversíveis (ver secção 4.5).
- Doença hepática resultante em compromisso hepático (ver secção 5.2).
- Duloxetina Farmoz não deve ser usado em combinação com fluvoxamina, ciprofloxacina ou a enoxacina (inibidores potentes do CYP1A2) dado que esta combinação resulta em elevadas concentrações plasmáticas de duloxetina (ver secção 4.5).
- Compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.4).
- Em doentes com hipertensão não controlada, iniciar o tratamento com Duloxetina Farmoz está contraindicado, uma vez que poderá expor os doentes a um risco potencial de crise hipertensiva (ver secção 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mania e convulsões

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

Midríase

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

Tensão arterial e ritmo cardíaco

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

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

Em doentes com hipertensão não controlada, não se deverá iniciar o tratamento com duloxetina (ver secção 4.3).

Compromisso renal

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

Síndrome da serotonina

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

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

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

Hipericão

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

Suicídio

Perturbação Depressiva Major e Perturbação da Ansiedade Generalizada

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

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

Doentes com história de acontecimentos relacionados com suicídio ou doentes que mostram um grau significativo de ideação suicida antes de começarem o tratamento, correm maior risco de terem ideação suicida ou comportamento suicida, devendo por isso receber uma monitorização cuidadosa durante o tratamento. Uma meta-análise de ensaios clínicos controlados com placebo efetuados em doenças psiquiátricas com medicamentos antidepressivos, mostrou um pequeno aumento do risco de comportamento suicida com antidepressivos, comparado com placebo em doentes com idade inferior a 25 anos.

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

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

Dor Neuropática Periférica do diabético

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

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

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

Hemorragia

Foram notificados casos de hemorragias anormais, tais como equimoses, púrpura e hemorragia gastrointestinal com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) e inibidores seletivos da recaptção da serotonina/noradrenalina (ISRNs), incluindo duloxetina. A duloxetina pode 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 (por ex. anti-inflamatórios não esteroides (AINS) ou ácido acetilsalicílico (ASA)) e em doentes com tendência hemorrágica conhecida.

Hiponatremia

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

Interrupção do tratamento

São frequentes sintomas de privação quando o tratamento é interrompido, particularmente se for interrompido abruptamente (ver secção 4.8). Em ensaios clínicos, após a interrupção abrupta do tratamento, ocorreram acontecimentos adversos em aproximadamente 45% dos doentes tratados com duloxetina e 23% dos doentes tratados com placebo. O risco de sintomas de privação verificados com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) e inibidores seletivos da 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, podem ser graves em intensidade. Estes ocorrem habitualmente nos primeiros dias da interrupção do tratamento, mas ocorreram notificações muito raras destes sintomas em doentes que inadvertidamente se esqueceram de tomar uma dose. Estes sintomas são geralmente autolimitativos e resolvem-se habitualmente em duas semanas, embora se possam prolongar nalguns doentes (2-3 meses ou mais). Assim, quando se interromper o tratamento, aconselha-se que a dose de duloxetina seja gradualmente reduzida, durante pelo menos duas semanas, de acordo com as necessidades do doente (ver secção 4.2).

Idosos

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

Acatísia/agitação psicomotora

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

Medicamentos que contêm duloxetina

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

Hepatite/Elevação das Enzimas hepáticas

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

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/ISRSs.

Sacarose

Duloxetina Farmoz contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

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

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

Efeitos da duloxetina sobre outros medicamentos

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

Medicamentos metabolizados pelo CYP2D6: a duloxetina é um inibidor moderado do CYP2D6. Quando se administrou uma dose de 60 mg de duloxetina duas vezes por dia com uma dose única de desipramina, um substrato do CYP2D6, a AUC da desipramina aumentou 3 vezes. A coadministração de duloxetina (40 mg duas vezes por dia) aumentou em 71%, a AUC no estado estacionário da tolterodina (2 mg duas vezes por dia), mas não afetou a farmacocinética do seu metabolito ativo 5-hidroxiil, não sendo por isso necessário ajuste posológico. Recomenda-se precaução nos casos em que se verifique a administração concomitante de duloxetina 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 medicamentos.

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

em condições de estado de equilíbrio, como parte de um estudo de farmacologia clínica, não resultou numa alteração clinicamente significativa do INR inicial ou na farmacocinética da R-varfarina ou S-varfarina.

Efeitos de outros medicamentos na duloxetina

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

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

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 2,500 expostos à duloxetina durante o primeiro trimestre e um estudo da UE, incluiu 1,500 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.

Duloxetina Farmoz 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 Duloxetina Farmoz 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. Duloxetina Farmoz 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

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

b. Tabela resumo das reações adversas

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

Quadro 1: Reações adversas

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

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

Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Muito raro
Infecções e infestações				
		Laringite		

Doenças do sistema imunitário				
			Reações anafiláticas Perturbação de hipersensibilidade	
Doenças endócrinas				
			Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição				
	Diminuição do apetite	Hiperglicemia (notificada especialmente em doentes diabéticos)	Desidratação Hiponatremia SIADH6	
Perturbações do foro psiquiátrico				
	Insónia Agitação Diminuição da libido Ansiedade Anomalias do orgasmo Sonhos estranhos	Ideação suicida 5,7 Perturbações do sono Bruxismo Desorientação Apatia	Comportamento suicida 5,7 Mania Alucinações Agressão e raiva4	
Doenças do sistema nervoso				
Cefaleias Sonolência	Tonturas Letargia Tremor Parestesia	Mioclonias Acatísia7 Nervosismo Perturbações da atenção Disgeusia Disquinesia Síndrome das pernas inquietas Perturbações do sono	Síndrome serotoninérgico6 Convulsões1 Agitação psicomotora 6 Sintomas extrapiramidais 6	
Afeções oculares				
	Visão turva	Midríase Afeções Visuais	Glaucoma	
Afeções do ouvido e do labirinto				
	Acufeno1	Vertigens Dor auricular		
Cardiopatias				
	Palpitações	Taquicardia Arritmia supraventricular, principalmente fibrilhação auricular		
Vasculopatias				
	Aumento da tensão arterial3 Rubor	Síncope 2 Hipertensão 3,7 Hipotensão	Crises hipertensivas 3,6	

		ortostática 2 Extremidades frias		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
	Bocejos	Aperto na garganta Epistaxis	Doença pulmonar intersticial 10 Pneumonia eosinofílica 6	
Doenças gastrointestinais				
Náuseas Xerostomia	Obstipação Diarreia Dor abdominal Vômitos Dispepsia Flatulência	Hemorragia gastrointestinal 7 Gastroenterite Erução Gastrite Disfagia	Estomatite Hematoquêsia Halitose Colite microscópica 9	
Afeções hepatobiliares				
		Hepatite 3 Aumento das enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatase alcalina) Lesão hepática aguda	Insuficiência hepática 6 Icterícia 6	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
	Hiperidrose Erupção cutânea	Sudação noturna Urticária Dermatite de contacto Suores frios Reações de fotossensibilidade Aumento da tendência para equimoses	Síndrome de Stevens-Johnson 6 Edema angioneurótico 6	Vasculite cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
	Dor musculoesquelética Espasmo muscular	Rigidez muscular Contrações musculares	Trismo	
Doenças renais e urinárias				
	Disúria Polaquiúria	Retenção urinária Hesitação urinária Nictúria Poliúria Diminuição do fluxo urinário	Odor anormal da urina	
Doenças dos órgãos genitais e da mama				
	Disfunção erétil Distúrbios de	Hemorragia ginecológica	Sintomas da menopausa	

	ejaculação Atrasos na ejaculação	Distúrbios menstruais Disfunção sexual Dor testicular	Galactorreia Hiperprolactinemia Hemorragia pós- parto 6	
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
	Quedas ⁸ Fadiga	Dor torácica ⁷ Sensação de desconforto Sensação de frio Sede Arrepios Mal-estar geral Sensação de calor Alterações da marcha		
Exames complementares de diagnóstico				
	Perda de peso	Aumento de peso Aumento da creatina fosfoquinase no sangue Aumento de potássio no sangue	Hipercolesterolemia	

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

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

3 Ver a secção 4.4

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

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

6 Frequência estimada com base na notificação de reações adversas pós-comercialização; não observada 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 duloxetine (particularmente quando abrupta) leva habitualmente a sintomas de privação. Tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia ou sensação de choques elétricos, especialmente na cabeça), distúrbios do sono (incluindo insónia e sonhos intensos), fadiga, sonolência, agitação ou ansiedade, náuseas e/ou vômitos, tremor, cefaleias, mialgia, irritabilidade, diarreia, hiperidrose e vertigens são as reações mais frequentemente comunicadas.

Geralmente no caso dos ISRSs e dos ISRNs, estes acontecimentos são ligeiros a moderados e autolimitativos, no entanto, nalguns doentes, podem ser graves e/ou prolongados. Aconselha-se por isso, uma interrupção gradual através duma redução

da dose, quando o tratamento com duloxetina já não for necessário, (ver secções 4.2 e 4.4).

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

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

d. População pediátrica

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

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos de sobredosagem com duloxetina tomada isoladamente ou em combinação com outros medicamentos, com doses de duloxetina de 5.400 mg. Ocorreram algumas mortes, principalmente com sobredosagens mistas, mas também com duloxetina tomada isoladamente numa dose aproximada de 1000 mg. Os sinais e sintomas de sobredosagem (com duloxetina tomada isoladamente ou em combinação com outros medicamentos) incluíram sonolência, coma, síndrome da serotonina, convulsões, vômitos e taquicardia.

Não é conhecido nenhum antídoto específico para a duloxetina, mas se surgir síndrome da serotonina, deve considerar-se um tratamento específico (como por exemplo, ciproheptadina e/ou controlo da temperatura). Deve ser libertada uma via aérea. Recomenda-se a monitorização da função cardíaca e dos sinais vitais, juntamente com a adoção de medidas de suporte adequadas e terapêutica sintomática.

Pode ser conveniente realizar uma lavagem gástrica se esta for feita logo após a ingestão ou em doentes ainda sintomáticos. O uso de carvão ativado pode revelar-se útil para limitar a absorção. Dado que a duloxetina tem um grande volume de distribuição, é pouco provável que seja benéfico recorrer a diurese forçada, hemodiálise e hemoperfusão.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros antidepressores. Código ATC: N06AX21.

Mecanismo de ação

A duloxetina é um inibidor combinado da recaptção da serotonina (5-HT) e da noradrenalina (NA).

Inibe fracamente a recaptção da dopamina e não tem afinidade significativa para os recetores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos e adrenérgicos. A duloxetina, dependendo da dose, aumenta os níveis extracelulares da serotonina e noradrenalina em várias áreas do cérebro de animais.

Efeitos farmacodinâmicos

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

Eficácia e segurança clínica

Perturbação Depressiva Major:

A duloxetina foi estudada num programa clínico que envolveu 3158 doentes (1285 doentes - ano de exposição) os quais estavam de acordo com os critérios da escala de depressão major DSM-IV. A eficácia de duloxetina na dose recomendada de 60 mg uma vez por dia ficou demonstrada em três dos três ensaios randomizados, em

dupla ocultação, controlados por placebo, efetuados com dose fixa em adultos em ambulatório com depressão major.

De um modo geral, a eficácia de duloxetina ficou demonstrada em doses diárias entre 60 e 120 mg num total de cinco dos sete ensaios randomizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, efetuados com dose fixa em adultos em ambulatório com depressão major.

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

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

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

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

Perturbação da ansiedade generalizada

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

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

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

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

Dor neuropática periférica do diabético

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

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

Para os doentes que não tiveram sonolência, observou-se uma resposta clínica em 47% dos doentes tratados com duloxetina e em 27% de doentes tratados com placebo. As percentagens de respostas clínicas em doentes que tiveram sonolência foram de 60% para a duloxetina e 30% para o placebo. Os doentes que não tiveram

uma redução da dor de 30% em 60 dias de tratamento provavelmente não iriam melhorar com o prolongamento do tratamento.

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

População pediátrica

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

Foram efetuados dois estudos clínicos duplamente cegos, paralelos, aleatorizados em 800 doentes pediátricos com idades entre os 7 e os 17 anos com perturbação depressiva major (ver secção 4.2). Estes dois estudos incluíram uma fase aguda de 10 semanas controlada com placebo e um braço de controlo ativo (fluoxetina) seguida dum período de extensão de 6 meses de tratamento ativo. Nem a duloxetina (30-120 mg) nem o controlo ativo (fluoxetina 20-40 mg) se separaram estatisticamente do placebo, do início do estudo até ao final, na classificação total da escala "Children's Depression Rating Scale Revised (CDSR-R).

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

Foi efetuado um estudo clínico duplamente cego, aleatorizado, controlado com placebo, em 272 doentes com idade 7-17 anos com ansiedade generalizada. O estudo incluiu uma fase aguda de 10 semanas controlada com placebo, seguida por um período de extensão do tratamento de 18 semanas.

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

Foi realizado um único estudo em doentes pediátricos com síndrome de fibromialgia primária juvenil (JPFS) no qual o grupo tratado com duloxetina não se separou do grupo placebo relativamente à medida de eficácia primária. Portanto, não há evidência de eficácia nesta população de doentes pediátricos. O estudo com duloxetina randomizado, duplamente-cego, controlado por placebo, paralelo, foi

realizado em 184 adolescentes com idade entre 13 e 18 anos (idade média de 15,53 anos) com JPFS. O estudo incluiu um período em dupla ocultação de 13 semanas em que os doentes foram randomizados para duloxetine 30 mg / 60 mg ou placebo diariamente. A duloxetine não demonstrou eficácia na redução da dor medida pelo objetivo primário do ponto médio da pontuação da escala de dor "Brief Pain Inventory"(BPI): a alteração média dos mínimos quadrados (LS) em relação ao valor basal na pontuação de dor do BPI às 13 semanas foi de -0,97 no grupo placebo, comparado com -1,62 no grupo duloxetine 30/60 mg ($p = 0,052$). Os resultados de segurança deste estudo foram consistentes com o perfil de segurança conhecido da duloxetine.

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

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

Distribuição

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

Biotransformação

A duloxetine é amplamente metabolizada e os seus metabolitos são excretados principalmente na urina. Quer os citocromos P450-2D6 quer o 1A2 catalisam a formação dos dois principais metabolitos, através da glucoronoc conjugação a 4-hidroxi-duloxetine e da sulfatoconjugação a 5-hidroxi 6-metóxi-duloxetine. Estudos in vitro permitiram concluir que os metabolitos circulantes da duloxetine são farmacologicamente inativos. A farmacocinética da duloxetine nos doentes que são metabolizadores fracos relativamente ao CYP2D6, não foi especificamente investigada. Dados escassos sugerem que, nestes doentes, os níveis plasmáticos de duloxetine são mais elevados.

Eliminação

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

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

Populações especiais

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

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

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

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

Num estudo de toxicidade pré/pós natal no rato, a duloxetine induziu efeitos comportamentais adversos na prole em níveis de exposição abaixo da exposição clínica máxima (AUC).

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

Esferas de açúcar

Hipromelose

Talco

Sacarose

Ftalato de hipromelose

Citrato de trietilo

Invólucro capsular:

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Indigotina (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

36 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As cápsulas são acondicionadas em blisters de PA/Alu/PVC+Alumínio contendo 7, 28, 56 ou 100 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz – Sociedade Técnico Medicinal, S.A..
Rua da Tapada Grande, 2
Abrunheira
2710-89 Sintra
Portugal

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

Registo nº 5642012 no INFARMED I.P. (apresentação de 7 cápsulas)
Registo nº 5642020 no INFARMED I.P. (apresentação de 28 cápsulas)

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

Data da primeira autorização: 30.03.2015
Data da renovação da autorização de introdução no mercado: 04.11.2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO