CYMBI
cloridrato de duloxetina

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Cápsula dura de liberação retardada

30 mg e 60 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
CYMBI
cloridrato de duloxetina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Cápsula dura de liberação retardada de 30 mg ou 60 mg. Embalagem contendo 7, 14, 15, 28, 30, 60 ou 100* unidades.
*Embalagem hospitalar

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula dura de liberação retardada de 30 mg contém:
cloridrato de duloxetina*.....33,7 mg
excipiente** q.s.p. .....1 cap dura lib retard
* equivalente a 30 mg de duloxetina.
**manitol, amido, laurilsulfato de sódio, sacarose, hipromelose, ftalato de hipromelose, álcool cetílico e dióxido de titânio. Componentes da cápsula: dióxido de titânio e gelatina.

Cada cápsula dura de liberação retardada de 60 mg contém:
cloridrato de duloxetina*.....67,3 mg
excipiente** q.s.p. .....1 cap dura lib retard
* equivalente a 60 mg de duloxetina.
**manitol, amido, laurilsulfato de sódio, sacarose, hipromelose, ftalato de hipromelose, álcool cetílico e dióxido de titânio, Componentes da cápsula: dióxido de titânio, vermelho allura 129, azul brilhante e gelatina.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
CYMBI é indicado para o tratamento da depressão. **CYMBI** é eficaz na manutenção da melhora clínica durante o tratamento contínuo, por até seis meses, em pacientes que apresentaram resposta ao tratamento inicial.
CYMBI é indicado para o tratamento de:
- transtorno depressivo maior;
- dor neuropática periférica diabética;
- fibromialgia (FM) em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior (TDM);
- estados de dor crônica associados à dor lombar crônica;
- estados de dor crônica associados à dor devido à osteoartrite de joelho em pacientes com idade superior a 40 anos e
- transtorno de ansiedade generalizada.
Transtorno de ansiedade generalizada é definido pelo DSM-IV como ansiedade e preocupação excessivas, presentes na maioria dos dias, por pelo menos seis meses. A ansiedade e preocupação excessivas devem ser difíceis de controlar e devem causar prejuízo as suas funções diárias. Deve estar associado a três dos seis sintomas seguintes: inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele, ficar facilmente cansado, dificuldade em concentrar-se ou sensações de "branco" na mente, irritabilidade, tensão muscular e perturbação do sono.

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

Em todos os estudos, cloridrato de duloxetina 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 em pacientes de diferentes idades, sexo e raça, não sugeriram que estes parâmetros possam resultar em um padrão de resposta diferente nestes pacientes.

Dor neuropática periférica diabética
A eficácia de cloridrato de duloxetina no tratamento da dor neuropática associada à neuropatia periférica diabética (NPD) foi estabelecida em dois estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados, com 12 semanas de duração e doses fixas, envolvendo pacientes adultos com diagnóstico de neuropatia periférica diabética 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 sensório-motora distal e simétrica, há 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 dor) até 10 (pior dor possível)]. Além de cloridrato de duloxetina, foi permitida uma dose de até 4 g por dia de paracetamol, de acordo com a dor. Os pacientes registraram suas dores todos os dias em um diário.
Os dois estudos compararam uma dose diária de cloridrato de duloxetina 60 mg/dia ou 120 mg/dia (60 mg, duas vezes ao dia) com placebo. Além disso, o estudo 1 comparou também cloridrato de duloxetina 20 mg com placebo. Um total de 457 pacientes (cloridrato de duloxetina N=342 e placebo N=115) participaram do estudo 1 e um total de 334 pacientes (cloridrato de duloxetina N=226 e placebo N=108) participaram do estudo 2. O tratamento com cloridrato de duloxetina 60 mg, uma ou duas vezes ao dia, diminuiu de forma estatisticamente significativa a pontuação média inicial da dor e aumentou a proporção de pacientes com uma redução de pelo menos 50% na pontuação média da dor, do início ao final do estudo. Alguns pacientes apresentaram uma diminuição da dor logo na primeira semana, a qual persistiu durante todo o estudo.

Fibromialgia
A eficácia de cloridrato de duloxetina no tratamento de pacientes com fibromialgia foi estabelecida em dois estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados, com doses fixas em pacientes adultos diagnosticados portadores de fibromialgia que preencheram os critérios da American College of Rheumatology (ACR) (pacientes com histórico de dor generalizada há 3 meses, em 11 ou mais dos 18 lugares estabelecidos no corpo). O estudo 1 teve 3 meses de duração e envolveu apenas pacientes do sexo feminino. O estudo 2 teve 6 meses de duração e envolveu pacientes dos sexos feminino e masculino. Aproximadamente 25% dos participantes tinham diagnóstico de comorbidade com transtorno depressivo maior (TDM). Os estudos 1 e 2 envolveram 874 pacientes, sendo que 541 (62%) completaram os estudos. Os pacientes tinham uma pontuação na dor de 6,5 numa escala de dor de 11 pontos, sendo 0 (sem dor) e 10 (a pior dor possível).
Os dois estudos compararam cloridrato de duloxetina 60 mg/dia (1 vez ao dia) ou 120 mg/dia (administrado em doses divididas no estudo 1 e em dose única no estudo 2) com placebo. O estudo 2 também comparou cloridrato de duloxetina 20 mg com placebo durante os três primeiros meses de um estudo de seis meses. O estudo 1 contou com 354 pacientes (cloridrato de duloxetina N=234 e placebo N=120) e o estudo 2, com 520 pacientes (cloridrato de duloxetina N=376 e placebo N=144), sendo 5% homens e 95% mulheres. O tratamento com as dosagens de cloridrato de duloxetina de 60 mg ou 120 mg diários, resultou em uma melhora estatisticamente significativa na diminuição da dor, com redução de pelo menos 50% na pontuação do índice de dor. A redução foi observada tanto nos pacientes com TDM, quanto nos que não apresentavam esta patologia. Pacientes que não completaram o estudo não tiveram melhora no índice de dor. Alguns pacientes declararam melhora já na primeira semana, e esta persistiu durante o estudo. Nenhum estudo demonstrou vantagem em dosagens maiores de 60 mg.

Estados de dor crônica associados à dor lombar crônica
A eficácia de cloridrato de duloxetina no tratamento da dor lombar crônica foi estabelecida em dois estudos duplo-cegos, placebo-controlados, randomizados, com duração de 13 semanas (estudo 1 e estudo 2), e um estudo com duração de 12 semanas (estudo 3).
Os estudos 1 e 3 demonstraram a eficácia de cloridrato de duloxetina no tratamento da dor lombar crônica. Pacientes em todos os estudos não tinham sinais de radiculopatia ou estenose espinal. O estudo 1 envolveu 236 pacientes adultos (cloridrato de duloxetina N=115 e placebo N=121), sendo que 182 (77%) completaram as 13 semanas de tratamento. Após sete semanas de tratamento, pacientes em uso de cloridrato de duloxetina que toleraram uma dose de 60 mg/dia ou com menos de 30% de redução média da dor, tiveram sua dose de cloridrato de duloxetina aumentada para 120 mg, uma vez ao dia, de modo duplo-cego, durante o restante do estudo. Os pacientes tinham uma pontuação média de 6 pontos em uma escala de dor de 0 (sem dor) a 10 (pior dor possível). Após 13 semanas de tratamento, pacientes em uso de cloridrato de duloxetina 60-120 mg diariamente, tiveram uma redução significativa da dor comparados ao grupo placebo. A randomização foi feita

com base no perfil de uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) pelos pacientes. As análises do subgrupo não apresentaram diferenças nos resultados do tratamento em função do uso de AINEs.
No estudo 2, 404 pacientes foram randomizados e receberam doses fixas correspondentes de cloridrato de duloxetina ou placebo diariamente (cloridrato de duloxetina 20 mg N=59, cloridrato de duloxetina 60 mg N=116, cloridrato de duloxetina 120 mg N=112 e placebo N=117) e 267 (66%) completaram as 13 semanas de estudo. Após 13 semanas de tratamento, nenhuma das três doses de cloridrato de duloxetina demonstrou diferenças estatisticamente significativas na redução da dor, comparadas com placebo.
No estudo 3, 401 pacientes foram randomizados e receberam doses fixas de 60 mg de cloridrato de duloxetina ou placebo diariamente (cloridrato de duloxetina N=198 e placebo N=203) e 303 (76%) completaram o estudo. Os pacientes tinham uma pontuação média de 6 pontos em uma escala de dor de 0 (sem dor) a 10 (pior dor possível). Após 12 semanas de tratamento, pacientes em uso de cloridrato de duloxetina 60 mg, uma vez ao dia, demonstraram diferenças significativas na redução da dor, comparadas com placebo.

Estados de dor crônica associados à dor devido à osteoartrite de joelho
A eficácia de cloridrato de duloxetina no tratamento de dor devido à osteoartrite de joelho foi avaliada em dois estudos clínicos duplo-cegos, randomizados, placebo-controlados e com duração de 13 semanas (estudo 1 e estudo 2). Todos os pacientes em ambos os estudos preenchiam os critérios clínicos e radiográficos da American College of Rheumatology (ACR) para a classificação da osteoartrite idiopática do joelho. A randomização foi feita com base no perfil de uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) pelos pacientes. Os pacientes tratados com cloridrato de duloxetina, nos dois estudos, iniciaram o tratamento com 30 mg de cloridrato de duloxetina, uma vez ao dia, durante uma semana. Após uma semana, aumentou-se a dose de cloridrato de duloxetina para 60 mg, uma vez ao dia. Após sete semanas de tratamento com cloridrato de duloxetina 60 mg, uma vez ao dia, no estudo 1, os pacientes que toleraram cloridrato de duloxetina 60 mg/dia e com redução da dor menor que 30% passaram a receber 120 mg.
Já no estudo 2, todos os pacientes (independente da resposta ao tratamento após sete semanas) foram re-randomizados a continuar recebendo 60 mg de cloridrato de duloxetina, uma vez ao dia ou a aumentarem a dose para 120 mg, uma vez ao dia, no restante do estudo. Os pacientes tratados com placebo em ambos os estudos receberam placebo durante todo o estudo. Nos dois estudos, as análises de eficácia foram realizadas com dados de pacientes que receberam cloridrato de duloxetina 60 mg e 120 mg, uma vez ao dia, por 13 semanas e comparados a grupos de pacientes que receberam placebo durante todo o tratamento.
O estudo 1 envolveu 256 pacientes (cloridrato de duloxetina N=128 e placebo N=128), tendo 204 (80%) completado o estudo. Os pacientes tinham uma pontuação média de 6 pontos em uma escala de dor de 0 (sem dor) a 10 (pior dor possível). Após 13 semanas de tratamento, pacientes tomando cloridrato de duloxetina tiveram redução significativa da dor. As análises do subgrupo não apresentaram diferenças nos resultados do tratamento em função do uso de AINEs.
O estudo 2 envolveu 231 pacientes (cloridrato de duloxetina N=111 e placebo N=120) e 173 (75%) completaram o estudo. Os pacientes tinham uma pontuação média de 6 pontos em uma escala de dor de 0 (sem dor) a 10 (pior dor possível). Após 13 semanas de tratamento, os pacientes tomando cloridrato de duloxetina não mostraram redução significativa da dor.

Transtorno de ansiedade generalizada
A eficácia de cloridrato de duloxetina no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) foi estabelecida em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com doses fixas, e em dois estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados com doses flexíveis, em pacientes adultos entre 18 e 83 anos de idade que preencheram os critérios do DSM-IV para TAG.
Em um dos estudos de dose flexível e no estudo de dose fixa, a dose inicial foi de 60 mg, sendo possível diminuir a dose inicial para 30 mg, uma vez ao dia por razões de tolerabilidade, antes de aumentá-la novamente para 60 mg, uma vez ao dia. Quinze por cento dos pacientes tiveram a dose diminuída. O outro estudo de dose flexível teve uma dose inicial de 30 mg, uma vez ao dia por 1 semana antes de aumentar a dose para 60 mg, uma vez ao dia.
Os dois estudos de dose flexível envolveram titulações de dose com cloridrato de duloxetina entre 60 mg ao dia e 120 mg uma vez ao dia (N=168 e N=162), comparadas ao placebo (N=159 e N=161) por um período de tratamento de 10 semanas. A dose média para os pacientes que completaram o estudo foi de 104,75 mg/dia. O estudo de dose fixa avaliou doses de cloridrato de duloxetina 60 mg, uma vez ao dia (N=168) e 120 mg uma vez ao dia (N=170), comparadas ao placebo (N=175), por um período de tratamento de 9 semanas. Embora uma dose de 120 mg/dia tenha sido eficaz, não há evidências de que doses superiores a 60 mg/dia confiram benefícios adicionais.
Nos três estudos, cloridrato de duloxetina demonstrou superioridade sobre o placebo, conforme avaliado na melhora da pontuação total da Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) e pela pontuação de Prejuízo Funcional Global da Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS). A escala SDS é uma escala amplamente

utilizada e bem validada, que mede a extensão em que os sintomas emocionais perturbam o funcionamento do paciente em três domínios da vida: trabalho/escola, vida social/atividades de lazer e vida familiar/responsabilidades domésticas.
As análises dos subgrupos não indicaram qualquer diferença nos resultados do tratamento em função de idade ou sexo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: cloridrato de duloxetina é um inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN). É apresentado em forma de cápsulas de liberação retardada para administração oral. Seu nome químico é (+)-(S)-N-metil-γ-(1-naftaleniloxi)-2-cloridrato de tiofenopropanamina. A fórmula empírica é $C_{18}H_{19}NOS•HCl$, 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 cloridrato de duloxetina no tratamento da depressão 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 cloridrato de duloxetina seja resultado da potenciação das vias descendentes inibitórias de dor no sistema nervoso central.
O cloridrato de duloxetina é um inibidor potente da recaptação de serotonina e de noradrenalina, apresentando afinidade fraca pelos transportadores que promovem a recaptação de dopamina.
Além disso, tem baixa ou nenhuma afinidade por receptores dopaminérgicos, histaminérgicos, colinérgicos e adrenérgicos. Em estudos pré-clínicos, cloridrato de duloxetina 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. O cloridrato de duloxetina 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 cloridrato de duloxetina é bem absorvido quando administrado por via oral e sua concentração plasmática máxima (Cmáx) 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%). Observa-se um atraso de 3 horas na absorção e um aumento de um terço no clearance aparente da duloxetina após uma dose vespertina, quando comparada à dose matinal.

Distribuição: o volume de distribuição aparente de cloridrato de duloxetina é de aproximadamente 1.640 litros. A duloxetina encontra-se altamente ligada (> 90%) às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina e à glicoproteína α_1-ácida. A ligação proteica não é afetada pelas insuficiências renal ou hepática.

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

Excreção: a meia-vida de eliminação da duloxetina é de 12,1 horas e o clearance plasmático é de 101 L/h. A maior parte da duloxetina (70%) é eliminada na urina na forma de metabólitos e aproximadamente 20% é eliminada 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 é 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 é suficiente para justificar um ajuste de dose baseado apenas na idade (vide “POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Fumantes: a biodisponibilidade de cloridrato de duloxetina parece ser cerca de um terço mais baixa em fumantes do que em não-fumantes. No entanto, não há necessidade de ajuste na dose para fumantes.

Insuficiência renal: análises farmacocinéticas populacionais sugerem que insuficiência renal de leve a moderada (clearance de creatinina estimado de 30-80 mL/min) não tem interferência significativa sobre o clearance da duloxetina. Pacientes com insuficiência renal em fase terminal, recebendo diálise intermitente, tiveram os valores de Cmáx e AUC da duloxetina duas vezes mais altos comparados com indivíduos sadios. A meia-vida de eliminação foi similar em todos os grupos.
Assim, cloridrato de duloxetina não é recomendado para pacientes com insuficiência renal em fase terminal (necessitando de diálise) ou com insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 30 mL/min). Entretanto, em situações em que houver uma avaliação médica criteriosa e os benefícios do tratamento com cloridrato de duloxetina justificarem os potenciais riscos para pacientes com insuficiência renal clinicamente significativa, uma dose mais baixa de cloridrato de duloxetina deverá ser considerada (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Insuficiência hepática: a meia-vida da duloxetina em pacientes com cirrose hepática foi substancialmente mais longa e o clearance foi aproximadamente 15% do clearance apresentado em indivíduos saudáveis. Não é recomendada a administração de cloridrato de duloxetina em pacientes com insuficiência hepática crônica ou cirrose. Entretanto, em situações em que houver uma avaliação médica criteriosa e os benefícios do tratamento com cloridrato de duloxetina justificarem os potenciais riscos para pacientes com insuficiência hepática clinicamente significativa, uma dose mais baixa de cloridrato de duloxetina deverá ser considerada (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR").

4. CONTRAINDICAÇÕES
CYMBI é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à duloxetina ou a qualquer um dos seus excipientes. **CYMBI** não deve ser administrado concomitantemente com inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e deve ser administrado, no mínimo, 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO. Com base na meia-vida da duloxetina, deve-se aguardar, no mínimo, 5 dias após a interrupção do tratamento com **CYMBI**, antes de se iniciar o tratamento com um IMAO.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Suicídio: a possibilidade de uma tentativa de suicídio é inerente ao transtorno depressivo maior e a outros transtornos psiquiátricos 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 (ISRS) ou inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSN)], casos isolados de ideação e comportamentos suicidas foram relatados durante o tratamento com cloridrato de duloxetina ou logo após sua interrupção.
Embora não tenha sido estabelecida relação causal de cloridrato de duloxetina em induzir alguns efeitos, na análise de alguns estudos agrupados de antidepressivos em transtornos psiquiátricos, observou-se um aumento no risco de pensamentos e/ou comportamentos suicidas em pacientes pediátricos e adultos jovens (< 25 anos de idade), em comparação com o grupo placebo. Os médicos devem incentivar seus pacientes a relatarem, 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), **CYMBI** deve ser usado com cuidado em pacientes com histórico de mania.

Convulsões: da mesma forma que com outras drogas similares com atividade no SNC, **CYMBI** deve ser usado com cuidado em pacientes com histórico de convulsão.

Midríase: foi relatada midríase com o uso de **CYMBI**. Portanto, deve-se tomar cuidado ao se prescrever **CYMBI** para pacientes com aumento da pressão intraocular ou para aqueles com risco de glaucoma de ângulo fechado.

Insuficiência renal ou hepática: foram descritas concentrações plasmáticas elevadas de **CYMBI** em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 30 mL/min) ou com insuficiência hepática grave. Entretanto, em situações em que houver uma avaliação médica criteriosa e os benefícios do tratamento com **CYMBI** justificarem os potenciais riscos para esses grupos de pacientes, uma dose mais baixa de **CYMBI** deverá ser considerada (vide "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS" e "POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Elevação das enzimas hepáticas: elevações nas enzimas hepáticas foram vistas em alguns pacientes tratados com cloridrato de duloxetina em estudos clínicos. Estas foram geralmente transitórias e autolimitadas ou resolvidas com a descontinuação de cloridrato de duloxetina. Elevações graves das enzimas hepáticas (acima de dez 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 ou doença hepática preexistente. Portanto, **CYMBI** deve ser usado com cautela em pacientes que façam uso considerável de álcool ou que tenham evidência de doença hepática preexistente.

Aumento da pressão sanguínea: CYMBI está associado ao aumento da pressão sanguínea em alguns pacientes. Em pacientes com hipertensão conhecida e/ou outra doença cardíaca, recomenda-se o monitoramento da pressão arterial como apropriado.

Hiponatremia: casos de hiponatremia (índice sérico de sódio menor que 110 mmol/L) foram relatados muito raramente. A maioria dos casos ocorreu em pacientes idosos, especialmente quando houve histórico recente de alterações no balanço hídrico, ou pré-disposição a ela. Hiponatremia pode estar presente sem sinais ou sintomas específicos (como tontura, fraqueza, náusea, vômito, confusão mental, sonolência e letargia). Sinais e sintomas associados a casos graves incluíram episódios de síncopes, quedas e convulsão.

Sangramento anormal: cloridrato de duloxetina, assim como outros inibidores seletivos e não seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina, pode aumentar o risco de sangramentos, incluindo sangramentos gastrointestinais e hemorragia pós-parto. Por isso, deve-se ter cuidado ao se administrar **CYMBI** em pacientes que façam uso de anticoagulantes e/ou substâncias que afetem a coagulação (por exemplo: Aspirina® e anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs) e em pacientes que tenham tendência a sangramentos.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade
Carcinogênese: cloridrato de duloxetina 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 cloridrato de duloxetina, houve 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 cloridrato de duloxetina não demonstrou nenhum potencial mutagênico.

Danos à fertilidade: o desempenho reprodutivo não foi afetado em ratos recebendo 45 mg/Kg/dia de cloridrato de duloxetina por via oral. Em ratas recebendo 45 mg/Kg/dia de cloridrato de duloxetina por via oral, foi demonstrada toxicidade reprodutiva manifestada por uma diminuição no consumo de alimentos e no peso corporal materno, interrupção do ciclo de 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 sem efeito observável (NOEL) para toxicidade materna, toxicidade reprodutiva e toxicidade relativa ao desenvolvimento foi de 10 mg/Kg/dia.

Gravidez (categoria C): não houve estudos bem-controlados e adequados em mulheres grávidas. Este medicamento deve ser usado em gestantes somente se o benefício potencial justificar o risco para o feto. Sintomas de descontinuação (por exemplo: hipotonia, tremor, nervosismo, dificuldade de alimentação, desconforto respiratório e convulsões) podem ocorrer no recém-nascido caso a mãe use cloridrato de duloxetina próximo ao parto. A maioria dos casos ocorreu no nascimento ou poucos dias após.
Utilizando dados observacionais, há evidências de um risco aumentado (menor que 2 vezes) para hemorragia pós-parto após exposição à duloxetina próximo a data do parto. Em um estudo observacional, a exposição materna à duloxetina durante a gravidez esteve associada a um risco aumentado de parto prematuro (menor que 2 vezes). A maioria dos partos prematuros ocorreram entre a 35ª e a 36ª semana de gestação. Não houve evidência de teratogenicidade em estudos em animais.

Lactação: a duloxetina é excretada no leite materno. A dose infantil diária estimada, baseada em mg/Kg, é de aproximadamente 0,14% da dose materna. Devido à segurança de **CYMBI** em crianças ser desconhecida, não é recomendável amamentar durante o tratamento com **CYMBI**.

Trabalho de parto e no parto: o efeito de **CYMBI** sobre o trabalho de parto e no parto em humanos é desconhecido. **CYMBI** deve ser usado durante o trabalho de parto e no parto somente se o benefício justificar o risco potencial para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos não teratogênicos: recém-nascidos expostos a ISRS ou IRSN 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, apneia, convulsões, 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 ISRS e IRSN ou possivelmente com uma síndrome de interrupção de drogas. Em alguns casos, o quadro clínico é consistente com uma síndrome serotoninérgica. O médico deve considerar cuidadosamente a relação entre riscos e benefícios do tratamento com **CYMBI** em gestantes no 3º trimestre.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas: embora estudos clínicos controlados com cloridrato de duloxetina não tenham demonstrado qualquer prejuízo do desempenho psicomotor, memória ou função cognitiva, seu uso pode estar associado à sedação e tontura. Portanto, pacientes que estiverem sob tratamento com **CYMBI** devem ter cuidado ao operar máquinas perigosas, incluindo automóveis.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Avaliação de pacientes quanto ao transtorno bipolar: um episódio de depressão maior pode ser indicação de um transtorno bipolar. Embora não haja estudos clínicos estabelecidos sobre o assunto, acredita-se que o tratamento de tais episódios com um antidepressivo isolado possa aumentar a probabilidade de antecipação de um evento maníaco/misto em pacientes com risco para desenvolverem o transtorno bipolar. Não se sabe se os sintomas de ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia (agitação psicomotora), hipomania, mania e alterações anormais no comportamento, representam uma conversão para o transtorno bipolar. Entretanto, antes de iniciar o tratamento com um antidepressivo, os pacientes com sintomas para depressão devem ser adequadamente avaliados para determinar se os mesmos possuem risco para o transtorno bipolar, sendo que essa avaliação deve incluir um histórico detalhado do paciente, histórico familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão.

Deve-se observar que CYMBI não está aprovado para o tratamento de depressão bipolar.

Síndrome serotoninérgica: o desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica com potencial risco de vida ao paciente pode ocorrer com o uso de inibidores seletivos de recaptação de serotonina e com inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina, incluindo o tratamento com **CYMBI**, em particular com o uso concomitante de drogas serotoninérgicas (incluindo triptanos) e com drogas que prejudicam o metabolismo da serotonina (incluindo IMAOs).
Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações no estado mental do paciente (por exemplo: agitação, alucinações, delírio e coma), instabilidade autonômica (por exemplo: taquicardia, pressão sanguínea instável, tontura, sudorese, rubor e hipertermia), sintomas neuromusculares (por exemplo: tremor, rigidez, mioclonia, hiperreflexia e falta de coordenação), convulsões e/ou sintomas gastrointestinais (por exemplo: náusea, vômito e diarreia).
Portanto, aconselha-se cautela quando **CYMBI** for coadministrado com outras drogas que possam afetar o sistema de neurotransmissores serotoninérgicos, tais como triptanos, linezolida, lítio, tramadol ou Erva de São João (*Hypericum perforatum*). Não é recomendado o uso concomitante de **CYMBI** com outros inibidores seletivos de recaptação de serotonina (por exemplo: fluoxetina e paroxetina), inibidores da recaptação da serotonina e da noradrenalina ou triptofano.
Houve raros relatos pós-lançamento de síndrome serotoninérgica com o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina e um triptano. Se o tratamento concomitante de **CYMBI** com uma outra droga serotoninérgica for clinicamente indicado, aconselha-se a observação cuidadosa do paciente, particularmente durante o início do tratamento e aumentos na dose (vide "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

Uso pediátrico: CYMBI não é indicado para uso em pacientes menores de 18 anos.

Uso geriátrico: 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 é suficiente para justificar um ajuste de dose baseado apenas na idade (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Atenção diabéticos: este medicamento contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da monoaminoxidase (IMAO): houve relatos de reações graves, as vezes fatais, em pacientes recebendo um inibidor da recaptação de serotonina em combinação com um IMAO. Estes relatos incluíam os seguintes sintomas: hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais e alterações do estado mental, incluindo agitação extrema, progredindo para delírio 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 cloridrato de duloxetina e IMAOs não foram avaliados em humanos ou em animais. No entanto, em razão de **CYMBI** ser um inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina, recomenda-se 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, cinco dias da interrupção de **CYMBI** até o início de um tratamento com um IMAO (vide "CONTRAINDICAÇÕES").

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 a duloxetina.

Drogas metabolizadas pela CYP1A2: em um estudo clínico, a farmacocinética da teofilina, um substrato da CYP1A2, não foi afetada de forma significativa pela coadministração com cloridrato de duloxetina (60 mg, duas vezes ao dia). Estes resultados sugerem que é improvável que o cloridrato de duloxetina cause um efeito clinicamente significativo no metabolismo de substratos da CYP1A2.

Inibidores da CYP1A2: devido ao fato da CYP1A2 estar envolvida com o metabolismo da duloxetina, o uso concomitante de **CYMBI** com inibidores potentes da CYP1A2 provavelmente resultará em concentrações mais altas da duloxetina. A fluvoxamina (100 mg, uma vez ao dia), um potente inibidor da CYP1A2, reduziu o clearance plasmático aparente da duloxetina em cerca de 77%. Aconselha-se cautela ao se administrar **CYMBI** com inibidores da CYP1A2 (por exemplo: alguns antibióticos à base de quinolona) e, nesse caso, uma dose mais baixa de **CYMBI** deve ser usada.

Drogas metabolizadas pela CYP2D6: CYMBI é um inibidor moderado da CYP2D6. Quando administrado na dose de 60 mg, duas vezes ao dia em associação a uma dose única de desipramina, um substrato da CYP2D6, cloridrato de duloxetina aumentou em três vezes a AUC da desipramina. A coadministração de cloridrato de duloxetina (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 **CYMBI** com medicamentos predominantemente metabolizados pela CYP2D6 e com índice terapêutico estreito.

Inibidores da CYP2D6: o uso concomitante de **CYMBI** com inibidores potentes da CYP2D6 pode resultar em concentrações mais altas de duloxetina, 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 da duloxetina. Aconselha-se cuidado ao se administrar **CYMBI** com inibidores da CYP2D6 (por exemplo: ISRS).

Drogas metabolizadas pela CYP3A: resultados de estudos in vitro demonstram que cloridrato de duloxetina 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 esteroidais) associado ao tratamento com **CYMBI**. No entanto, estudos clínicos ainda não foram realizados para avaliar este parâmetro.

Drogas metabolizadas pela CYP2C9: resultados de estudos in vitro demonstram que a duloxetina não inibe a atividade enzimática da CYP2C9. Em um estudo clínico, a farmacocinética da S-varfarina, um substrato da CYP2C9, não foi significativamente afetada pela duloxetina.

Álcool: quando o cloridrato de duloxetina e o álcool foram administrados em tempos diferentes, de forma que seus picos de concentração coincidissem, notou-se que o cloridrato de duloxetina não aumentou o prejuízo das habilidades mental e motora causado pelo álcool. No banco de dados de estudos clínicos com cloridrato de duloxetina, três pacientes tratados com o cloridrato de duloxetina tiveram lesões hepáticas manifestadas através da elevação de ALT e bilirrubina total, com evidência de obstrução. Em todos estes casos, foi descrito uso concomitante significativo de álcool, o que pode ter contribuído para as anormalidades constatadas.

Antiácidos e antagonistas H2: CYMBI 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 **CYMBI**, desprotegido pelo revestimento entérico, pode sofrer uma hidrólise, formando naftol. É aconselhável cuidado ao se administrar **CYMBI** para pacientes que possam apresentar retardo no esvaziamento gástrico (por exemplo: alguns pacientes diabéticos). Medicamentos que aumentam o pH gastrointestinal podem promover uma liberação precoce de duloxetina. Entretanto, a coadministração de cloridrato de duloxetina com antiácidos que contenham alumínio ou magnésio (51 mEq) ou de cloridrato de duloxetina com famotidina não causou efeito significativo nas taxas ou na quantidade absorvida de duloxetina após a administração de uma dosagem de 40 mg. Não há informações se a administração concomitante de inibidores da bomba de prótons afeta a absorção de cloridrato de duloxetina.

Fitoterápicos: a ocorrência de eventos indesejáveis pode ser mais comum durante o uso concomitante de **CYMBI** com preparações fitoterápicas que contenham a Erva de São João (*Hypericum perforatum*) (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Drogas do SNC: devido aos efeitos primários de **CYMBI** serem sobre o SNC, deve-se tomar cuidado quando o mesmo for usado em combinação com outras drogas que agem no SNC. O uso concomitante de outras drogas com atividade serotoninérgica (por exemplo: ISRS e IRSN, triptanos ou tramadol) podem resultar numa síndrome serotoninérgica (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Drogas com altas taxas de ligação a proteínas plasmáticas: a duloxetina encontra-se altamente ligada a proteínas plasmáticas (> 90%). Portanto, a administração de **CYMBI** a pacientes tomando outra droga que esteja altamente ligada a proteínas plasmáticas pode causar aumento das concentrações livres da outra droga.

lorazepam: sob condições de estado de equilíbrio, o cloridrato de duloxetina não teve nenhum efeito sobre a cinética do lorazepam e o lorazepam não teve nenhum efeito sobre a cinética de cloridrato de duloxetina.

Triptanos: houve raros relatos pós-lançamento de síndrome serotoninérgica com o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina e um triptano. Se o tratamento concomitante de **CYMBI** com um triptano for clinicamente indicado, aconselha-se a observação cuidadosa do paciente, particularmente durante o início do tratamento e aumentos na dose (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Exames laboratoriais e não laboratoriais: em estudos clínicos para o tratamento da dor neuropática periférica diabética, observou-se um pequeno aumento na glicemia de jejum e no colesterol total dos pacientes que usaram cloridrato de duloxetina. Já em estudos clínicos para transtorno depressivo maior, observou-se pequenos aumentos médios nos exames para dosagem de TGP (ALT), TGO (AST), CK (CPK) e fosfatase alcalina. Foram obtidos eletrocardiogramas de pacientes tratados com cloridrato de duloxetina e de pacientes tratados com placebo em estudos clínicos de até 13 semanas. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas nos intervalos QTC, QT, PR e QRS entre os pacientes tratados com cloridrato de duloxetina e aqueles tratados com placebo.

nicotina: a biodisponibilidade de cloridrato de duloxetina parece ser cerca de um terço mais baixa em fumantes do que em não-fumantes. No entanto, não há necessidade de ajuste na dose para fumantes.

Alimentos: CYMBI pode ser administrado independentemente das refeições.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
CYMBI 30 mg: cápsula de gelatina dura nº 2, com corpo na cor branca e tampa na cor branca, contendo pellets esféricos quase branco a creme pálido.
CYMBI 60 mg: cápsula de gelatina dura nº 0, com corpo na cor branca e tampa na cor azul royal, contendo pellets esféricos quase branco a creme pálido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso: CYMBI deve ser administrado por via oral, independentemente das refeições.
Não administrar mais que a quantidade total de **CYMBI** recomendada 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.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Tratamento inicial
Transtorno depressivo maior
O tratamento com **CYMBI** deve ser iniciado com uma dose de 60 mg, administrada uma vez ao dia.
Para alguns pacientes pode ser conveniente iniciar o tratamento com a dose de 30 mg, uma vez ao dia, durante uma semana, de forma a permitir que os pacientes adaptem-se à medicação, antes de aumentar a dose para 60 mg, administrada uma vez ao dia.
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. Não há evidências de que doses acima de 60 mg confiram benefícios adicionais. A segurança de doses acima de 120 mg não foi adequadamente avaliada.

Dor neuropática periférica diabética
O tratamento com **CYMBI** deve ser iniciado com uma dose de 60 mg, administrada uma vez ao dia.
Não há evidência de que doses acima de 60 mg confiram benefícios adicionais significativos e a dose mais alta é claramente bem menos tolerada. Para pacientes cuja tolerabilidade seja uma preocupação, uma dose inicial mais baixa pode ser considerada.

Fibromialgia
O tratamento com **CYMBI** deve ser iniciado com uma dose de 60 mg, administrada uma vez ao dia.
Para alguns pacientes pode ser conveniente iniciar o tratamento com a dose de 30 mg, uma vez ao dia, durante uma semana, de forma a permitir que os pacientes adaptem-se à medicação, antes de aumentar a dose para 60 mg, administrada uma vez ao dia.
Não há evidência que doses maiores que 60 mg/dia confiram benefícios adicionais, mesmo em pacientes que não respondem a uma dose de 60 mg, e doses mais altas estão associadas a uma taxa maior de reações adversas.

Estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e a dor devido à osteoartrite de joelho
O tratamento com **CYMBI** deve ser iniciado com uma dose de 60 mg, administrada uma vez ao dia.
Para alguns pacientes pode ser conveniente iniciar o tratamento com a dose de 30 mg, uma vez ao dia, durante uma semana, de forma a permitir que os pacientes adaptem-se à medicação, antes de aumentar a dose para 60 mg, administrada uma vez ao dia.
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 ao dia.

Transtorno de ansiedade generalizada
O tratamento com **CYMBI** deve ser iniciado com uma dose de 60 mg, administrada uma vez ao dia.
Para alguns pacientes pode ser conveniente iniciar o tratamento com a dose de 30 mg, uma vez ao dia, durante uma semana, de forma a permitir que os pacientes se adaptem à medicação, antes de aumentar a dose para 60 mg, administrada uma vez ao dia. Embora tenha sido mostrado que uma dose diária de 120 mg é eficaz, não há evidências de que doses superiores a 60 mg/dia confiram benefícios adicionais. No entanto, nos casos em que a decisão tomada seja de aumentar a dose acima de 60 mg, uma vez ao dia, o aumento da dose deve ser em

incrementos de 30 mg, uma vez ao dia. A segurança de doses acima de 120 mg, uma vez ao dia não foi adequadamente avaliada.

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.
CYMBI deve ser administrado em uma dose total de 60 mg, uma vez ao dia. Os pacientes devem ser periodicamente reavaliados para determinar a necessidade da manutenção do tratamento com **CYMBI** e a dosagem apropriada para tal.

Dor neuropática periférica diabética
A eficácia de **CYMBI** deve ser avaliada individualmente, já que a progressão da dor neuropática periférica diabética é bastante variável e o controle da dor é empírico. A eficácia de cloridrato de duloxetina não foi avaliada sistematicamente em estudos placebo-controlados por períodos superiores a 12 semanas.

Fibromialgia
A fibromialgia é reconhecida como uma condição crônica. A eficácia de cloridrato de duloxetina no tratamento da fibromialgia foi demonstrada em estudos placebo-controlados por até 3 meses. A eficácia de cloridrato de duloxetina não foi demonstrada em estudos mais longos; entretanto, o tratamento contínuo deve ser baseado na resposta individual do paciente.

Estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e a dor devido à osteoartrite de joelho
A eficácia de cloridrato de duloxetina não foi estabelecida em estudos placebo-controlados além de 13 semanas.

Transtorno de ansiedade generalizada (TAG)
É comumente aceito que o transtorno de ansiedade generalizada requer terapias farmacológicas por vários meses ou até tratamentos mais longos. A manutenção da eficácia do tratamento do TAG foi estabelecida com o uso de **CYMBI** como monoterapia. **CYMBI** deve ser administrado numa dose de 60-120 mg, uma vez ao dia. Os pacientes devem ter acompanhamento médico periódico, para assim avaliar se a terapia deve continuar e em qual dosagem.

Interrupção do tratamento
Foram relatados sintomas associados à interrupção do tratamento com **CYMBI**, tais como náusea, tontura, dor de cabeça, fadiga, parestesia, vômito, irritabilidade, pesadelos, insônia, diarreia, ansiedade, hiperidrose, vertigem, sonolência e mialgia. Os pacientes devem ser monitorados em relação a estes sintomas quando se optar pela interrupção do tratamento. Quando o tratamento com **CYMBI** precisar ser interrompido 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 **CYMBI**, ou sua suspensão, surgirem sintomas intoleráveis, deve-se considerar retornar à dose de **CYMBI** usada antes dos sintomas serem descritos. Posteriormente, a interrupção poderá ser novamente instituída, mas com uma diminuição mais gradual da dose.

Populações especiais
Dose para pacientes com insuficiência renal: CYMBI não é recomendado para pacientes com insuficiência renal em fase terminal (necessitando de diálise) ou com insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 30 mL/min). Entretanto, em situações em que houver uma avaliação médica criteriosa e os benefícios do tratamento com **CYMBI** justificarem os potenciais riscos para pacientes com insuficiência renal clinicamente significativa, recomenda-se uma dose inicial de 30 mg de **CYMBI**, administrada uma vez ao dia (vide "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS" e "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Dose para pacientes com insuficiência hepática: não é recomendada a administração de **CYMBI** em pacientes com insuficiência hepática. Entretanto, em situações em que houver uma avaliação médica criteriosa e os benefícios do tratamento com **CYMBI** justificarem os potenciais riscos para pacientes com insuficiência hepática clinicamente significativa (principalmente com relação a pacientes com cirrose), uma dose mais baixa e menos frequente de **CYMBI** deverá ser considerada (vide "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS" e "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Dose para pacientes idosos: para transtorno da ansiedade generalizada, o tratamento com **CYMBI** deve iniciar com a dose de 30 mg, uma vez ao dia, durante duas semanas, antes de aumentar a dose para 60 mg. Consequentemente, pacientes podem se beneficiar de doses acima de 60 mg, uma vez ao dia. A dose máxima estudada é de 120 mg por dia. Para todas as outras indicações, nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes idosos.

Dose para pacientes pediátricos: CYMBI não é indicado para uso em pacientes menores de 18 anos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Durante os estudos para o tratamento do **transtorno depressivo maior**, os seguintes eventos adversos foram descritos com o uso de cloridrato de duloxetina (N=3.779):

Reação muito comum (> 10%): boca seca, náusea e dor de cabeça.

Reação comum (> 1% e < 10%): palpitação, zumbido no ouvido, visão borrada, constipação, diarreia, vômito, dispepsia, dor abdominal[3], flatulência, fadiga[5], queda[6], diminuição de peso, aumento da pressão sanguínea[7], diminuição do apetite[9], rigidez muscular[10], dor musculoesquelética[11], espasmo muscular, tontura, sonolência[12], tremor, parestesia[13], insônia[14], alteração do orgasmo[15], diminuição da libido[16], ansiedade, agitação[17], sonhos anormais[19], alteração da frequência urinária, distúrbio da ejaculação[20], disfunção erétil, retardo na ejaculação, dor orofaríngea, bocejo, hiperidrose, suores noturnos, prurido e rubor[21].

Reação incomum (> 0,1% e < 1%): taquicardia, vertigem, dor de ouvido, midríase, distúrbio visual, ressecamento ocular, eructação, gastroenterite, gastrite, hemorragia gastrointestinal[4], disfagia, sensação de anormalidade, sensação de frio, sensação de calor, mal-estar, sede, calafrio, laringite, achados laboratoriais relacionados às alterações de enzimas hepáticas[8], aumento de peso, contração muscular, distúrbio de atenção, letargia, disgeusia, mioclonia, baixa qualidade do sono, distúrbios do sono, bruxismo, desorientação[18], apatia, noctúria, hesitação urinária, retenção urinária, disúria, diminuição do fluxo urinário, dor testicular, disfunção sexual, distúrbio menstrual, reação de fotossensibilidade, suor frio, dermatite de contato, maior tendência à contusão, extremidades frias e hipotensão ortostática.

Reação rara (> 0,01% e < 0,1%): hipotireoidismo, estomatite, halitose, distúrbio da marcha, aumento do colesterol sanguíneo, desidratação, discinesia, odor urinário anormal, poliúria, sintomas da menopausa e constrição da orofaringe.

Durante os estudos para o tratamento da **dor neuropática periférica diabética,** os seguintes eventos adversos foram relatados com o uso de cloridrato de duloxetina (N=906):

Reação muito comum (> 10%): náusea, fadiga[5], diminuição do apetite[9], tontura, dor de cabeça e sonolência[12].

Reação comum (> 1% e < 10%): palpitações, vertigem, visão borrada, constipação, boca seca, diarreia, vômito, dispepsia, dor abdominal[3], quedas[6], diminuição de peso, aumento da pressão sanguínea[7], achados laboratoriais relacionados às alterações de enzimas hepáticas[8], dor musculoesquelética[11], espasmo muscular, letargia, tremor, disgeusia, parestesia[13], insônia[14], agitação[17], disúria, alteração da frequência urinária, distúrbios da ejaculação[20], disfunção erétil, dor orofaríngea, hiperidrose, prurido e rubor[21].

Reação incomum (> 0,1% e < 1%): taquicardia, dor de ouvido, zumbido no ouvido, distúrbio visual, flatulência, eructação, gastroenterite, gastrite, hemorragia gastrointestinal[4], estomatite, disfagia, sensação de anormalidade, sensação de frio, sensação de calor, mal-estar, sede, calafrio, distúrbio da marcha, laringite, aumento de peso, aumento do colesterol sanguíneo, desidratação, rigidez muscular[10], contração muscular, distúrbio de atenção, discinesia, baixa qualidade do sono, alteração do orgasmo[15], diminuição da libido[16], ansiedade, distúrbio do sono, desorientação[18], sonhos anormais[19], noctúria, hesitação urinária, retenção urinária, poliúria, diminuição do fluxo urinário, retardo na ejaculação, dor testicular, disfunção sexual, bocejo, constrição da orofaringe, suores noturnos, reação de fotossensibilidade, suor frio, maior tendência à contusão e extremidades frias.

Eventos não relatados: hipotireoidismo, midríase, ressecamento ocular, halitose, mioclonia, bruxismo, apatia, odor urinário anormal, sintomas de menopausa, distúrbio menstrual, dermatite de contato e hipotensão ortostática.

Durante os estudos para o tratamento da **fibromialgia,** os seguintes eventos adversos foram relatados com o uso de cloridrato de duloxetina (N=1.294):

Reação muito comum (> 10%): constipação, boca seca, náusea, diarreia, fadiga[5], tontura, dor de cabeça, sonolência[12] e insônia[14].

Reação comum (> 1% e < 10%): palpitação, visão borrada, vômito, dispepsia, dor abdominal[3], flatulência, quedas[6], sede, calafrios, diminuição ou aumento de peso, aumento da pressão sanguínea[7], diminuição do apetite[9], rigidez muscular[10], dor musculoesquelética[11], espasmo muscular, distúrbio de atenção, letargia, tremor, disgeusia, parestesia[13], alteração do orgasmo[15], diminuição da libido[16], ansiedade, distúrbio do sono, agitação[17], bruxismo, sonhos anormais[19], alteração da frequência urinária, distúrbios da ejaculação[20], disfunção erétil, dor orofaríngea, bocejo, hiperidrose, suores noturnos, prurido e rubor[21].

Reação incomum (> 0,1% e < 1%): taquicardia, vertigem, dor de ouvido, zumbido no ouvido, hipotireoidismo, midríase, distúrbio visual, ressecamento ocular, eructação, gastroenterite, gastrite, hemorragia gastrointestinal[4], estomatite, disfagia, sensação de anormalidade, sensação de frio, sensação de calor, mal-estar, laringite, achados laboratoriais relacionados a alterações de enzimas hepáticas[8], contração muscular, discinesia, baixa qualidade do sono, desorientação[18], apatia, noctúria, hesitação urinária, retenção urinária, disúria, poliúria, disfunção sexual, distúrbio menstrual, constrição da orofaringe, reação de fotossensibilidade, suor frio, dermatite de contato, maior tendência à contusão e extremidades frias.
Reação rara (> 0,01% e < 0,1%): halitose, distúrbio da marcha, desidratação e odor urinário anormal.
Eventos não relatados: aumento do colesterol sanguíneo, mioclonia, diminuição do fluxo urinário, retardo na ejaculação, dor testicular, sintomas da menopausa e hipotensão ortostática.
Durante os estudos para o tratamento dos **estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e a dor devido à osteoartrite de joelho**[2]**,** os seguintes eventos adversos foram descritos com o uso de cloridrato de duloxetina (N=1.103):
Reação muito comum (> 10%): náusea.
Reação comum (> 1% e < 10%): vertigem, visão borrada, constipação, boca seca, diarreia, vômito, dispepsia, dor abdominal[3], flatulência, fadiga[5], aumento da pressão sanguínea[7], achados laboratoriais relacionados às alterações de enzimas hepáticas[8], diminuição do apetite[9], dor musculoesquelética[11], tontura, dor de cabeça, sonolência[12], disgeusia, parestesia1[3], insônia[14], diminuição da libido[16], ansiedade, distúrbio de ejaculação[20], disfunção erétil, retardo na ejaculação, hiperidrose e rubor[21].
Reação incomum (> 0,1% e < 1%): palpitações, taquicardia, zumbido no ouvido, midríase, distúrbio visual, eructação, gastroenterite, gastrite, hemorragia gastrointestinal[4], halitose, quedas[6], sensação de anormalidade, sede, calafrio, aumento ou diminuição de peso, rigidez muscular[10], contração muscular, espasmo muscular, distúrbio da atenção, letargia, tremor, baixa qualidade do sono, alteração do orgasmo[15], distúrbio do sono, agitação[17], desorientação[18], apatia, sonhos anormais[19], noctúria, hesitação urinária, retenção urinária, disúria, diminuição do fluxo urinário, alteração da frequência urinária, dor testicular, disfunção sexual, dor orofaríngea, bocejo, suores noturnos, dermatite de contato, prurido e maior tendência à contusão.
Reação rara (> 0,01% e < 0,1%): dor de ouvido, estomatite, disfagia, mal-estar, aumento do colesterol sanguíneo, desidratação, discinesia, bruxismo, odor urinário anormal, poliúria, reação de fotossensibilidade, suor frio, extremidades frias e hipotensão ortostática.
Eventos não relatados: hipotireoidismo, ressecamento ocular, sensação de calor, sensação de frio, distúrbio da marcha, laringite, mioclonia, sintomas da menopausa, distúrbio menstrual e constrição da orofaringe.
Durante os estudos para o tratamento do **transtorno de ansiedade generalizada,** os seguintes eventos adversos foram relatados com o uso de cloridrato de duloxetina (N=1.018):
Reação muito comum (> 10%): boca seca, náusea, fadiga[5], tontura, dor de cabeça e sonolência[12].
Reação comum (> 1% e < 10%): palpitações, zumbido no ouvido, visão borrada, midríase, constipação, diarreia, vômito, dispepsia, dor abdominal[3], achados laboratoriais relacionados à alterações de enzimas hepáticas[8], diminuição de apetite[9], dor musculoesquelética[11], tremor, parestesia1[3], insônia[14], alteração do orgasmo[15], diminuição da libido[16], ansiedade, agitação[17], bruxismo, sonhos anormais[19], hesitação urinária, disúria, alteração da frequência urinária, distúrbio da ejaculação[20], disfunção erétil, retardo na ejaculação, bocejo, hiperidrose e rubor[21]**.)**
Reação incomum (> 0,1% e < 1%): taquicardia, vertigem, distúrbio visual, ressecamento ocular, flatulência, gastroenterite, disfagia, sensação de anormalidade, sensação de frio, mal-estar, calafrio, aumento ou diminuição de peso, aumento da pressão sanguínea[7], rigidez muscular[10], contração muscular, espasmo muscular, distúrbio de atenção, letargia, disgeusia, discinesia, distúrbio do sono, apatia, poliúria, dor testicular, disfunção sexual, dor orofaríngea, constrição da orofaringe, suores noturnos, prurido e extremidades frias.
Reação rara (> 0,01% e < 0,1%): dor de ouvido, gastrite, halitose, sensação de calor, sede, laringite, desidratação, mioclonia, desorientação[18], odor urinário anormal, retenção urinária, suor frio, dermatite de contato e hipotensão ortostática.
Eventos não relatados: hipotireoidismo, eructação, hemorragia gastrointestinal[4], estomatite, quedas[6], distúrbio da marcha, aumento do colesterol sanguíneo, baixa qualidade do sono, noctúria, diminuição do fluxo urinário, sintomas da menopausa, distúrbio menstrual, reação de fotossensibilidade e maior tendência à contusão.
A seguir são descritos os eventos adversos provenientes de estudos clínicos com cloridrato de duloxetina para **todas as indicações** [1] (N=12.722):
Reação muito comum (> 10%): boca seca, náusea e dor de cabeça.
Reação comum (> 1% e < 10%): palpitações, visão borrada, constipação, diarreia, vômito, dispepsia, dor abdominal[3], flatulência, fadiga[5], diminuição de peso, aumento da pressão sanguínea[7], diminuição do apetite[9], dor musculoesquelética[11], espasmo muscular, tontura, letargia, sonolência[12], tremor, disgeusia, parestesia[13], insônia[14], alteração do orgasmo[15], diminuição da libido[16], ansiedade, distúrbio do sono, agitação[17], sonhos

anormais[19], alteração da frequência urinária, distúrbio de ejaculação[20], disfunção erétil, retardo na ejaculação, dor orofaríngea, bocejo, hiperidrose, prurido e rubor[21].

Reação incomum (> 0,1% e < 1%): taquicardia, vertigem, dor de ouvido, zumbido no ouvido, midríase, distúrbio visual, ressecamento ocular, eructação, gastroenterite, gastrite, hemorragia gastrointestinal[4], halitose, disfagia, quedas[6], sensação de anormalidade, sensação de frio, sensação de calor, mal-estar, sede, calafrio, laringite, achados laboratoriais relacionados à alterações de enzimas hepáticas[8], aumento de peso, desidratação, rigidez muscular[10], contração muscular, distúrbio da atenção, discinesia, baixa qualidade do sono, bruxismo, desorientação[18], apatia, noctúria, hesitação urinária, retenção urinária, disúria, poliúria, diminuição do fluxo urinário, dor testicular, disfunção sexual, sintomas da menopausa, constrição da orofaringe, suores noturnos, reação de fotossensibilidade, suor frio, dermatite de contato, maior tendência à contusão, extremidades frias e hipotensão ortostática.

Reação rara (> 0,01% e < 0,1%): hipotireoidismo, estomatite, distúrbio da marcha, aumento do colesterol sanguíneo, mioclonia, odor urinário anormal e distúrbio menstrual.

Legenda:

[1.] Esta categoria contém dados agrupados de estudos placebo-controlados. Estes incluem estudos para indicações aprovadas e para outras condições que estão sendo estudadas.

[2]. Inclui estudos para dor lombar crônica e estudos para osteoartrite.

[3.] Inclui dor abdominal na região superior, dor abdominal na região inferior, sensibilidade abdominal, desconforto abdominal e dor gastrointestinal.

[4.] Também inclui diarreia hemorrágica, hemorragia gastrointestinal inferior, hematêmese, hematoquezia, hemorragia hemorroidal, melena, hemorragia retal e úlcera.

[5.] Também inclui astenia.

[6]. Quedas foram mais comuns em pacientes idosos (≥ 65 anos).

[7]. Inclui aumento da pressão sanguínea sistólica, aumento da pressão sanguínea diastólica, hipertensão sistólica, hipertensão diastólica, crise hipertensiva, hipertensão essencial e hipertensão.

[8.] Inclui aumento da alanina aminotransferase, aumento da enzima hepática, aumento da aspartato aminotransferase, teste de função hepática anormal, aumento da gama-glutamiltransferase, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, enzima hepática anormal e aumento da bilirrubina sanguínea.

[9.] Inclui anorexia. Listado previamente sob anorexia e diminuição do apetite.

[10.] Inclui rigidez musculoesquelética.

[11.] Inclui mialgia e dor no pescoço.

[12.] Também inclui hipersonia e sedação.

[13.] Inclui hipoestesia, hipoestesia facial, hipoestesia genital e parestesia oral.

[14.] Também inclui insônia moderada, insônia terminal e insônia inicial.

[15.] Também inclui anorgasmia.

[16]. Também inclui perda da libido.

[17]. Também inclui sensação de tremor, nervosismo, cansaço, tensão e hiperatividade psicomotora.

[18.] Inclui estado de confusão.

[19.] Inclui pesadelos.

[20.] Também inclui falha na ejaculação.

[21.] Também inclui fogachos.

Alterações laboratoriais: em estudos clínicos placebo-controlados, o tratamento com cloridrato de duloxetina foi associado com pequenos aumentos médios nos valores de TGP (ALT), TGO (AST), CK (CPK) e fosfatase alcalina. Adicionalmente, o tratamento com cloridrato de duloxetina foi associado à alterações pouco frequentes, discretas e transitórias nos exames descritos acima e potássio quando comparados ao placebo.

Controle da glicemia: em três estudos clínicos de cloridrato de duloxetina no tratamento da dor neuropática periférica diabética, a duração média da história de diabetes nos pacientes era de aproximadamente 12 anos, a glicemia basal média em jejum foi de 176 mg/dL e a hemoglobina glicada HbA1c basal média foi de 7,81%. Nas 12 semanas de tratamento da fase aguda desses estudos, foi observado um pequeno aumento da glicemia de jejum em pacientes tratados com cloridrato de duloxetina. A hemoglobina glicada HbA1c foi estável em pacientes tratados com cloridrato de duloxetina e pacientes tratados com placebo. Na fase de extensão desses estudos, que durou até 52 semanas, houve um aumento na HbA1c no grupo tratado com cloridrato de duloxetina e no grupo de tratamento de rotina, mas o aumento médio foi 0,3% maior no grupo tratado com cloridrato de duloxetina. Também houve um pequeno aumento na glicemia em jejum e no colesterol total em pacientes tratados com cloridrato de duloxetina, enquanto seus testes laboratoriais mostraram uma pequena diminuição no grupo de rotina.

Sintomas da descontinuação foram relatados quando a duloxetina foi interrompida. Nos estudos clínicos, a maioria dos sintomas normalmente relatados após a descontinuação abrupta ou gradual da duloxetina incluíram

tontura, náusea, dor de cabeça, parestesia, fadiga, vômito, irritabilidade, pesadelos, insônia, diarreia, ansiedade, hiperidrose, vertigem, sonolência e mialgia.
A seguinte lista de eventos indesejáveis (reações adversas) é baseada em **relatos espontâneos pós-lançamento** e correspondem à frequência de relatos fornecidos:
Reação rara (> 0,01% e < 0,1%): alucinações, retenção urinária e erupção cutânea.
Reação muito rara (< 0,01%): arritmia supraventricular, zumbido no ouvido após interrupção do tratamento, síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético, glaucoma, colite microscópica, hepatite, icterícia, reação anafilática, hipersensibilidade, aumento da alanina aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da bilirrubina, hiponatremia, hiperglicemia (relatada especialmente em pacientes diabéticos), trismo, distúrbios extrapiramidais, parestesia (incluindo sensação de choque elétrico) devido à descontinuação do tratamento, síndrome das pernas inquietas, síndrome serotoninérgica, convulsões, convulsões após a descontinuação do tratamento, mania, agressão e raiva (particularmente no início do tratamento ou após a descontinuação do tratamento), sangramento ginecológico, galactorreia, hiperprolactinemia, edema angioneurótico, contusão, vasculite cutânea (algumas vezes com envolvimento sistêmico), equimose, síndrome de Stevens-Johnson, urticária, hipotensão ortostática e síncope (especialmente no início do tratamento) e crises hipertensivas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Experiência em humanos: nos estudos clínicos, nenhum dos casos de ingestão aguda acima de 3.000 mg de duloxetina administrada isoladamente ou em combinação com outras drogas foram relatados como fatais. No entanto, em experiências pós-lançamento, casos fatais foram relatados para doses agudas, primariamente com superdoses misturadas, mas também com duloxetina isolada, para doses baixas como de aproximadamente 1.000 mg. Sinais e sintomas de superdose (duloxetina isolada ou com drogas misturadas) incluem sonolência, coma, síndrome serotoninérgica, convulsões, vômito e taquicardia.

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 crônicas, ataxia, vômito e diminuição do apetite.

Tratamento da superdose: não há antídoto específico para cloridrato de duloxetina. Porém, se a síndrome serotoninérgica persistir, um tratamento específico (tal como ciproeptadina e/ou controle de temperatura) pode ser considerado. 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 monitoramento 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, suporte dialítico e transfusão provavelmente não serão benéficas, uma vez que cloridrato de duloxetina 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 **CYMBI** e possam ter ingerido quantidade excessiva de um antidepressivo tricíclico. Neste caso, o acúmulo do antidepressivo tricíclico e/ou dos seus metabólitos ativos pode aumentar a possibilidade de sequelas clinicamente significativas e estender o tempo necessário de observação clínica cuidadosa (vide “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.3569.0738
Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho
CRF-SP nº 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 00.923.140/0001-31
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

Embalado e Comercializado por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme e Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 10/09/2021.

bula-prof-653002-SIG-100921-v1

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
17/02/2020	0489571/20-1	(10457) - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA	VP / VPS	Cápsula dura de liberação retardada de 30 e 60mg. Embalagem contendo 7, 14, 15, 28, 30, 60 e 100* cápsulas. *Embalagem hospitalar
14/05/2020	1513810/20-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Cápsula dura de liberação retardada de 30 e 60mg. Embalagem contendo 7, 14, 15, 28, 30, 60 e 100* cápsulas. *Embalagem hospitalar
15/10/2020	3576138/20-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? III. Dizeres legais 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas 10. Superdose III. Dizeres legais	VP / VPS	Cápsula dura de liberação retardada de 30 e 60mg. Embalagem contendo 7, 14, 15, 28, 30, 60 e 100* cápsulas. *Embalagem hospitalar
19/04/2021	1498553/21-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração	-	-	-	-	I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO	VP	Cápsula dura de liberação retardada de 30 mg ou de 60 mg. Embalagem contendo

		de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III) DIZERES LEGAIS		7, 14, 15,28, 30, 60 ou 100* unidades. *Embalagem hospitalar
							I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS III) DIZERES LEGAIS	VPS	
-22/10/2021	4172030/21-1-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula dura de liberação retardada de 30 mg ou 60 mg. Embalagem contendo 7, 14, 15, 28, 30, 60 ou 100* unidades. *Embalagem hospitalar
-	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/02/2020	0527814/20-7	10507 - SIMILAR - Modificação Pós-Registro - CLONE	03/11/2021	COMPOSIÇÃO DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula dura de liberação retardada de 30 mg ou de 60 mg. Embalagem contendo 7,14, 15, 28, 30, 60 ou 100* unidades. *Embalagem hospitalar