

CYMBI (cloridrato de duloxetine). MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA. **APRESENTAÇÃO:** embalagem contendo 7, 14, 15, 28, 30, 60 ou 100 cápsulas duras de liberação retardada de 30 mg ou de 60 mg. **INDICAÇÕES:** 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. **CONTRAINDICAÇÕES:** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à duloxetine ou a qualquer um dos seus excipientes. **CYMBI não deve ser administrado concomitantemente com inibidores da monoaminooxidase (IMAO) e deve ser administrado, no mínimo, 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO.** Com base na meia-vida da duloxetine, deve-se aguardar, no mínimo, 5 dias após a interrupção do tratamento com CYMBI, antes de se iniciar o tratamento com um IMAO. **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 CYMBI ou logo após sua interrupção. **Ativação de mania / hipomania:** CYMBI deve ser usado com cuidado em pacientes com histórico de mania. **Convulsões:** 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. **Elevação das enzimas hepáticas:** foram, geralmente, transitórias e autolimitadas ou resolvidas com a descontinuação de CYMBI. 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. **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 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. **Sangramento anormal:** CYMBI, 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:** 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 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. **Mutagênese:** CYMBI não demonstrou nenhum potencial mutagênico. **Danos à fertilidade:** em ratas recebendo 45 mg/Kg/dia de CYMBI 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):** este medicamento deve ser usado em gestantes somente se o

benefício potencial justificar o risco para o feto. Há evidências de um risco aumentado (menor que 2 vezes) para hemorragia pós-parto após exposição à duloxetina próximo a data do parto. **Lactação:** a duloxetina é excretada no leite materno. 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, hiper-reflexia, tremor, nervosismo, irritabilidade e choro constante. **Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas:** 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:** 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). 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. **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. **Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Inibidores da monoaminoxidase (IMAO):** houve relatos de reações graves, às vezes fatais, em pacientes recebendo um inibidor da recaptação de serotonina em combinação com um IMAO. 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. **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. Drogas metabolizadas pela CYP1A2:** é improvável que CYMBI 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. 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. 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. 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 CYMBI não inibe ou induz a atividade catalítica da CYP3A. **Drogas metabolizadas pela CYP2C9:** resultados de estudos *in vitro* demonstram que a duloxetina não inibe a atividade enzimática da CYP2C9. **Álcool:** quando CYMBI e o álcool foram administrados em tempos diferentes, de forma que

seus picos de concentração coincidissem, notou-se que CYMBI não aumentou o prejuízo das habilidades mental e motora causado pelo álcool. **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 duloxetine. Entretanto, a coadministração CYMBI com antiácidos que contenham alumínio ou magnésio ou de CYMBI com famotidina não causou efeito significativo nas taxas ou na quantidade absorvida de duloxetine 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 CYMBI. **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*) **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. **Drogas com altas taxas de ligação a proteínas plasmáticas:** a duloxetine 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:** CYMBI não teve nenhum efeito sobre a cinética do lorazepam e o lorazepam não teve nenhum efeito sobre a cinética de CYMBI. **Triptanos:** houve raros relatos pós-lançamento de síndrome serotoninérgica com o uso de inibidores seletivos da recaptção de serotonina e um triptano. **Exames laboratoriais e não laboratoriais:** observou-se um pequeno aumento na glicemia de jejum e no colesterol total dos pacientes que usaram CYMBI. Observou-se também pequenos aumentos médios nos exames para dosagem de TGP (ALT), TGO (AST), CK (CPK) e fosfatase alcalina. **Nicotina:** a biodisponibilidade de CYMBI 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. **REAÇÕES ADVERSAS: tratamento do transtorno depressivo maior: reação muito comum-** boca seca, náusea e dor de cabeça; **reação comum-** palpitação, zumbido no ouvido, visão borrada, constipação, diarreia, vômito, dispepsia, dor abdominal, flatulência, fadiga, queda, diminuição de peso, aumento da pressão sanguínea, diminuição do apetite, rigidez muscular, dor musculoesquelética, espasmo muscular, tontura, sonolência, tremor, parestesia, insônia, alteração do orgasmo, diminuição da libido, ansiedade, agitação, sonhos anormais, alteração da frequência urinária, distúrbio da ejaculação, disfunção erétil, retardo na ejaculação, dor orofaríngea, bocejo, hiperidrose, suores noturnos, prurido e rubor. **Tratamento da dor neuropática periférica diabética: reação muito comum-** náusea, fadiga, diminuição do apetite, tontura, dor de cabeça e sonolência; **reação comum-** palpitações, vertigem, visão borrada, constipação, boca seca, diarreia, vômito, dispepsia, dor abdominal, quedas, diminuição de peso, aumento da pressão sanguínea, achados laboratoriais relacionados às alterações de enzimas hepáticas, dor musculoesquelética, espasmo muscular, letargia, tremor, disgeusia, parestesia, insônia, agitação, disúria, alteração da frequência urinária, distúrbios da ejaculação, disfunção erétil, dor orofaríngea, hiperidrose, prurido e rubor. **Tratamento da fibromialgia: reação muito comum-** constipação, boca seca, náusea, diarreia, fadiga, tontura, dor de cabeça, sonolência e insônia; **reação comum-** palpitação, visão borrada, vômito, dispepsia, dor abdominal, flatulência, quedas, sede, calafrios, diminuição ou aumento de peso, aumento da pressão sanguínea, diminuição do apetite, rigidez muscular, dor musculoesquelética, espasmo muscular, distúrbio de atenção, letargia, tremor, disgeusia, parestesia, alteração do orgasmo, diminuição da libido, ansiedade, distúrbio do sono, agitação, bruxismo, sonhos anormais, alteração da frequência urinária, distúrbios da ejaculação, disfunção erétil, dor orofaríngea, bocejo, hiperidrose, suores noturnos, prurido e rubor. **Tratamento dos estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e a dor devido à osteoartrite de joelho: reação muito comum-** náusea; **reação comum-** vertigem, visão borrada, constipação, boca seca, diarreia, vômito, dispepsia, dor abdominal, flatulência, fadiga, aumento da pressão sanguínea, achados laboratoriais relacionados às alterações de enzimas hepáticas, diminuição do apetite, dor musculoesquelética, tontura, dor de cabeça, sonolência, disgeusia, parestesia, insônia, diminuição da libido, ansiedade, distúrbio de ejaculação, disfunção erétil, retardo na ejaculação, hiperidrose e rubor. **Tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: reação muito comum-** boca seca, náusea, fadiga, tontura, dor de cabeça e sonolência; **reação comum-** palpitações, zumbido no ouvido, visão

borrada, midríase, constipação, diarreia, vômito, dispepsia, dor abdominal, achados laboratoriais relacionados à alterações de enzimas hepáticas, diminuição de apetite, dor musculoesquelética, tremor, parestesia, insônia, alteração do orgasmo, diminuição da libido, ansiedade, agitação, bruxismo, sonhos anormais, hesitação urinária, disúria, alteração da frequência urinária, distúrbio da ejaculação, disfunção erétil, retardo na ejaculação, bocejo, hiperidrose e rubor. **Eventos adversos para todas as indicações:** **reação muito comum-** boca seca, náusea e dor de cabeça; **reação comum-** palpitações, visão borrada, constipação, diarreia, vômito, dispepsia, dor abdominal, flatulência, fadiga, diminuição de peso, aumento da pressão sanguínea, diminuição do apetite, dor musculoesquelética, espasmo muscular, tontura, letargia, sonolência, tremor, disgeusia, parestesia, insônia, alteração do orgasmo, diminuição da libido, ansiedade, distúrbio do sono, agitação, sonhos anormais, alteração da frequência urinária, distúrbio de ejaculação, disfunção erétil, retardo na ejaculação, dor orofaríngea, bocejo, hiperidrose, prurido e rubor. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** 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 confirmem 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 confirmem 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 confirmem 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 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 confirmem 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 CYMBI 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 CYMBI no tratamento da fibromialgia foi demonstrada em estudos

placebo-controlados por até 3 meses. A eficácia de CYMBI 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 CYMBI 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. **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). **Dose para pacientes com insuficiência hepática:** não é recomendada a administração de CYMBI em pacientes com insuficiência hepática. **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. **Registro. M.S. nº 1.3569. 0738. Farmacêutico Responsável:** Dr. Adriano Pinheiro Coelho. **CRF - SP nº 22.883. Registrado por:** EMS SIGMA PHARMA LTDA. Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, s/nº, Km 08. Chácara Assay – Hortolândia - SP - CEP 13186-901. CNPJ: 00.923.140/0001-31. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**