República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9318-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 15 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-12019410-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-12019410-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NITIDEX / DULOXETINA, Forma Farmacéutica y Concentración: CAPSULAS CON MICROGRANULOS GASTRORRESISTENTES / DULOXETINA 30 y 60 mg; aprobada por Certificado Nº 55212.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NITIDEX / DULOXETINA, Forma Farmacéutica y Concentración: CAPSULAS CON MICROGRANULOS GASTRORRESISTENTES / DULOXETINA 30 y 60 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-90927955-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-90927017-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 55212, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-12019410-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.11.15 12:09:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.15 12:09:30 -03:00

teva

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

NITIDEX
DULOXETINA
Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes

Industria Argentina | Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA

Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes contiene:
Duloxetina (como Duloxetina clorhidrato) 30,00 mg y 60,00 mg
Excipientes: manitol, almidón de maíz, sacarosa, lauril sulfato de sodio, hipromelosa, ftalato de hipromelosa, dióxido de titanio, alcohol cetílico c.s.

ACCION TERAPEUTICA
Antidepresivo (código ATC N06AX21)

INDICACIONES
- Tratamiento del trastorno depresivo mayor (Según DSM IV).
- Tratamiento del dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica de origen diabético.
- Tratamiento del Trastorno de ansiedad generalizada (Según criterios DSM-IV).
- Fibromialgia.
- Dolor Musculoesquelético Crónico.

La eficacia de la Duloxetina se estableció en estudios controlados con placebo de 8 y 9 semanas de duración en pacientes ambulatorios para el trastorno depresivo mayor. Para el trastorno de ansiedad generalizada en estudios de 9 y 10 semanas de duración. Para el dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica de origen diabético de 12 semanas de duración y para pacientes con fibromialgia en estudios de 3 y 6 meses de duración. La efectividad de la Duloxetina durante períodos mayores a los especificados no ha sido sistemáticamente evaluada. El médico que elige usar Duloxetina por períodos de tiempo prolongados debería evaluar periódicamente la utilidad del fármaco a largo plazo en cada caso.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES
La Duloxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina de administración oral.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

A pesar de que el exacto mecanismo de acción antidepresivo e inhibidor del dolor de la Duloxetina en humanos es desconocido, se cree que está relacionado con la potenciación de la actividad serotoninérgica y noradrenérgica en el Sistema Nervioso Central (SNC). Estudios preclínicos han demostrado que la Duloxetina es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina neuronal, y un inhibidor débil de la recaptación de dopamina. La Duloxetina no tiene afinidad significativa *in vitro* por los receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos, opioides, glutamatérgicos y gabaérgicos. La Duloxetina no inhibe a la monoamino-oxidasa (MAO). La Duloxetina posee un extenso metabolismo, pero no se ha demostrado que sus metabolitos contribuyan significantemente en la actividad farmacológica.

Farmacocinética: La Duloxetina tiene una buena absorción cuando es administrada por vía oral. La concentración plasmática máxima (Cmax) ocurre 6 horas después de la administración y si bien los alimentos no afectan la Cmax, retrasan el tiempo en el que se alcanza dicha concentración (TMAX) y disminuyen ligeramente el área bajo la curva (ABC) en aproximadamente un 10%. Existe un retraso en la absorción y un incremento de un tercio en la depuración aparente de la Duloxetina durante la noche en comparación con la mañana. La Duloxetina está altamente ligada (>90%) a las proteínas plasmáticas, uniéndose principalmente a la albúmina y a la glicoproteína ácida a-1. La unión de la Duloxetina a las proteínas plasmáticas no se ve afectada por trastornos en la función renal o hepática.

La vida media de eliminación es de entre 8 y 17 horas y su farmacocinética es proporcional a la dosis en el rango terapéutico. Las concentraciones plasmáticas en estado estable se alcanzan generalmente luego de 3 días de administración. El metabolismo es principalmente hepático a través de dos isoenzimas del citocromo P450 (CYP450): la CYP2D6 y la CYP1A2. La Duloxetina posee múltiples metabolitos y sus principales vías de biotransformación incluyen la oxidación del anillo naftilo, seguido de una conjugación y posterior oxidación. Ambas isoenzimas del CYP450 participan en esta reacción. Los dos principales metabolitos son el glucurónido conjugado de 4-hidroxi-Duloxetina y el sulfato conjugado de 5-hidroxi, 6-metoxi-Duloxetina y no son farmacológicamente activos. En la orina sólo se encuentran trazas (<1% de la dosis) de Duloxetina sin modificaciones. La mayor parte (alrededor del 70%) de la dosis de Duloxetina aparece en la orina como metabolitos de Duloxetina; cerca del 20% es excretado en las heces. Se han encontrado en orina múltiples metabolitos que sólo representan vías menores de eliminación.

Poblaciones Especiales

Género. La vida media de la Duloxetina es similar en hombres y mujeres. No son necesarios los ajustes de dosificación basados en el género.

Edad. Se comparó la farmacocinética de la Duloxetina luego de una dosis única en mujeres sanas mayores (65 a 77 años) y en mujeres sanas de mediana edad (32 a 50 años). No hubo diferencia en la Cmax, sin embargo, el área bajo la curva (ABC) de la Duloxetina fue cerca del 25% más alta y la vida media fue cerca de 4 horas

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

más prolongada en las mujeres mayores. Los análisis farmacocinéticos de la población sugirieron que la depuración disminuye en aproximadamente 1% por cada año de edad en el rango de 25 a 75 años. No son necesarios los ajustes de dosificación basados en la edad del paciente.

Fumadores. La biodisponibilidad de la Duloxetina parece reducirse en aproximadamente un tercio en sujetos fumadores. No se recomiendan las modificaciones de dosificación para fumadores.

Insuficiencia Renal. Se dispone de información limitada acerca de los efectos de la Duloxetina en pacientes con enfermedad renal avanzada. Luego de una dosis única de 60 mg de Duloxetina, los valores de Cmax y el área bajo la curva (ABC) fueron aproximadamente 100% mayores en pacientes que sufren de trastornos renales avanzados y que reciben hemodiálisis intermitente crónica, en comparación con sujetos de función renal normal. Sin embargo, la vida media de eliminación fue similar en ambos grupos. Los valores ABC de los principales metabolitos circulantes excretados principalmente en la orina, fueron aproximadamente 7-9 veces más altos y se esperaría que éstos aumenten aún más con una dosificación múltiple. No se han realizado estudios en pacientes con grado moderado de disfunción renal, sin embargo, los estudios farmacocinéticos de la población demuestran que la disfunción renal leve, no tendría un efecto significativo en la depuración de la Duloxetina.

Insuficiencia Hepática. En pacientes con insuficiencia hepática clínicamente evidente, puede ocurrir una disminución en el metabolismo y eliminación de la Duloxetina. Luego de una dosis única de Duloxetina, 6 pacientes cirróticos con deterioro moderado del hígado (Child-Pugh Clase B) tuvieron un promedio de clearance plasmático de Duloxetina de aproximadamente 15% del correspondiente a sujetos sanos de igual género y edad, con un aumento de 5 veces en la exposición media (ABC). A pesar de que la Cmax fue similar a la de los pacientes normales, en pacientes cirróticos, la vida media fue aproximadamente 3 veces más prolongada.

POSOLOGIA – DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Las cápsulas deben ser ingeridas enteras y no deben ser masticadas o partidas. No deben ser abiertas para diluir el contenido con líquidos o mezclarlo con alimentos. Todo esto podría afectar la cubierta entérica. Las cápsulas pueden administrarse con o sin alimentos.

Discontinuación del tratamiento

Se debe evitar la discontinuación abrupta del tratamiento. Cuando se deba detener el tratamiento con duloxetina, la dosis debe reducirse gradualmente para reducir el riesgo de reacciones de suspensión del tratamiento. Si ocurren síntomas intolerables luego de disminuir la dosis hasta la discontinuación del tratamiento, entonces se puede considerar reanudar la dosis prescripta previamente. Subsecuentemente el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de forma más gradual.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

Tratamiento inicial

Trastorno Depresivo Mayor

La dosis inicial es de 30 mg/día, que debe mantenerse por una semana antes de alcanzar la dosis total de 60 mg/día, administrados en una o dos tomas. Los alimentos no modifican la forma de administración. La eficacia y seguridad en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor fueron demostradas en un rango de dosis que osciló entre 40 a 120 mg/día en estudios clínicos. Un incremento a una dosis mayor a la dosis de 60 mg/día se recomienda sólo según necesidad y luego de una estrecha evaluación clínica. La seguridad de las dosis por encima de los 120 mg/día no ha sido evaluada en estudios clínicos.

Trastorno de ansiedad generalizada

Para la mayoría de los pacientes la dosis inicial es de 60 mg en una dosis diaria. Para algunos pacientes puede ser recomendado empezar con 30 mg/día por una semana, antes de alcanzar la dosis total, para permitirle una adaptación a la medicación. Si bien dosis de 120 mg fueron eficaces no hay evidencia de que dosis mayores a 60 mg aporten un beneficio adicional. No obstante, si la decisión del médico es incrementar la dosis, debe hacerse de a 30 mg/día por semana. La seguridad de las dosis por encima de los 120 mg/día no ha sido adecuadamente evaluada.

Dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica de origen diabético

La dosis recomendada es de 60 mg/día en una toma, independientemente de las comidas. No hay evidencia de que dosis mayores de 60 mg/día brinden un beneficio significativo adicional y las dosis mayores son claramente peor toleradas. Para los pacientes en los cuales la tolerancia sea una preocupación, el tratamiento puede empezarse con 30 mg/día durante una semana, antes de alcanzar la dosis total. Debido a que los pacientes con diabetes mellitus pueden presentar trastornos de la función renal, se sugiere una dosis de inicio más baja y un incremento gradual de la dosis en pacientes con trastornos de la función renal.

Fibromialgia

El tratamiento debe empezarse con 30 mg/día por una semana para permitir a los pacientes una adaptación a la medicación, antes de incrementar la dosis a 60 mg/día. Si bien la dosis recomendada en la mayoría de los pacientes es de 60 mg, algunos pacientes pueden responder a dosis menores. No hay evidencia de que la respuesta mejore con dosis mayores a 60 mg.

Dolor Musculoesqueletico Crónico La dosis de inicio recomendada de Duloxetina es 60 mg una vez al día. Se aconseja comenzar con una dosis de 30 mg durante 1 semana, para permitirles a los pacientes que se adapten a la medicación antes de aumentar a 60 mg una vez al día. No existe evidencia que indique que dosis más altas brinden más beneficios, aún en pacientes que no responden a 60 mg, y las dosis más elevadas están asociadas a una tasa más alta de reacciones adversas.

Tratamiento de mantenimiento/continuación:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

Trastorno Depresivo Mayor

En general los episodios agudos de depresión requieren un tratamiento farmacológico sostenido durante varios meses. No hay evidencia suficiente disponible para responder a la pregunta de cuánto tiempo debería un paciente continuar su tratamiento. Los pacientes deberán ser periódicamente evaluados a fin de determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento.

Trastorno de ansiedad generalizada

El Trastorno de Ansiedad Generalizada es un trastorno de curso crónico. No se ha estudiado sistemáticamente a la Duloxetina en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada más allá de las 10 semanas. Los médicos que deciden utilizarla por tiempos más prolongados deben reevaluar periódicamente la utilidad de la medicación para cada paciente individual.

Dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica de origen diabético

Debido a que la progresión de la neuropatía periférica de origen diabético es altamente variable y el manejo del dolor es empírico, la efectividad de Duloxetina debe ser evaluada en forma individual. Su eficacia más allá de las 12 semanas no ha sido estudiada en forma sistemática en ensayos controlados, pero sí ha sido evaluada su seguridad en ensayos abiertos de 6 meses de duración.

Fibromialgia

La fibromialgia es un trastorno de curso crónico. No se ha estudiado sistemáticamente la eficacia de la Duloxetina en el tratamiento de la fibromialgia más allá de los tres meses. Sin embargo, la necesidad de un tratamiento de continuación más prolongado debe basarse en la respuesta individual de cada paciente.

Dolor Musculoesquelético Crónico

No se ha demostrado la eficacia de Duloxetina en estudios clínicos controlados con placebo de más de 13 semanas de duración.

Poblaciones Especiales

Dosificación para pacientes con deterioro renal.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada (clearance de creatinina de 30 a 80 mL/min). Duloxetina no está indicada para pacientes con enfermedad renal terminal o disfunción renal severa (clearence de creatinina < 30 mL/min).

Dosificación para pacientes con deterioro hepático.

No se recomienda administrar Duloxetina en pacientes con algún tipo de insuficiencia hepática. Los efectos de la Duloxetina en pacientes con deterioro hepático han sido estudiados en un número pequeño de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B).

Dosificación en Niños y Adolescentes

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la Duloxetina en pacientes menores de 18 años de edad. Por ello no se recomienda la administración a niños y adolescentes.
Toda persona que considere el uso de cualquier antidepresivo en niños o adolescentes deberá evaluar los riesgos potenciales frente a la necesidad clínica.
Dosificación para pacientes ancianos
No se recomienda el ajuste de las dosis para pacientes mayores de edad. Sin embargo, es de buena práctica clínica extremar los cuidados en el inicio de cualquier tratamiento farmacológico en esta población.
Cuando se individualice la dosis, se deberá tener un cuidado especial al momento de aumentar la dosis.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a la Duloxetina o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
Uso concomitante con inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOs).
Glaucoma de ángulo estrecho no controlado.
Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática
Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30ml/min)
El inicio del tratamiento con duloxetina está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada, ya que esta situación podría exponer a los pacientes a un riesgo potencial de crisis hipertensiva.
Duloxetina no debe utilizarse en combinación con fluvoxamina, ciprofloxacina o enoxacino (inhibidores potentes del CYP1A2), lo que eleva la concentración plasmática de duloxetina.

ADVERTENCIAS
El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:
a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.
Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida con ellos, tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

(agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.
Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.
Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.
Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.
La seguridad y eficacia no han sido establecidas en pacientes menores de 18 años.
Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOs).
En pacientes que reciben inhibidores de la recaptación de serotonina en combinación con inhibidores de la monoamino-oxidasa, ha habido reportes de reacciones serias, algunas veces fatales, que incluyen hipertermia, rigidez, mioclonías, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y alteraciones en el estado mental que incluyen la agitación extrema, que si progresa puede culminar con delirios y coma. Estas reacciones también han sido reportadas en pacientes que recientemente habían discontinuado el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y que luego comenzaron con un tratamiento con un IMAO. Algunos casos presentaron características semejantes al síndrome neuroléptico maligno. Los efectos del uso combinado de Duloxetina e IMAOs no han sido evaluados en humanos ni en animales. Por lo tanto, ya que la Duloxetina es un inhibidor tanto de la recaptación de serotonina como de noradrenalina, se recomienda que la Duloxetina no sea administrada en combinación con un IMAO, o por lo menos, no dentro de los 14 días de discontinuación del tratamiento con un IMAO. Basados en la vida media de la Duloxetina, se debe considerar dejar pasar por lo menos 5 días luego de haber concluido el tratamiento con Duloxetina antes de comenzar el tratamiento con un IMAO.

PRECAUCIONES
Generales
Hepatotoxicidad: Se han reportado casos de insuficiencia hepática, a veces fatales, en pacientes tratados con Duloxetina. Estos casos se han presentado en forma de hepatitis con dolor abdominal, hepatomegalia y aumento de los niveles de las transaminasas 20 veces más que el límite superior con o sin ictericia, reflejando un patrón de daño hepático mixto o hepatocelular. Deberá discontinuarse la Duloxetina en aquellos pacientes que desarrollaren ictericia u otra evidencia clínica sobre el

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

mal funcionamiento del hígado y no deberá continuarse a menos que se pueda establecer otra causa.
La Duloxetina incrementa el riesgo de elevación de las transaminasas hepáticas. El 0.3% de los pacientes debieron suspender el fármaco debido a este evento. El tiempo medio en el cual se presentó la elevación fue de 2 meses. En estudios clínicos controlados en Trastorno Depresivo Mayor 0.9% de los pacientes presentaron elevación de la GPT de 3 veces el valor normal máximo. En estudios en dolor neuropático diabético el 1.68% presentó dichos niveles de elevación. Tomando todos los pacientes que la recibieron en alguno de los ensayos para diferentes patologías el porcentaje fue del 1.1% versus 0.2% en placebo. En estudios a dosis fijas hubo evidencia de incrementos de GPT y GOT, dependientes de la dosis en el 3% y 5% respectivamente. Reportes postmarketing han descripto el desarrollo de hepatitis, con dolor abdominal, hepatomegalia, y elevación de las enzimas hepáticas por 20, con y sin ictericia. También se han reportado casos de ictericia colestásica con un aumento mínimo de los niveles de transaminasas.
La combinación de elevación de las transaminasas y de la bilirrubina, sin evidencias de obstrucción, es reconocida generalmente como un predictor importante de injuria hepática severa. Tres fueron los pacientes que presentaron ambas elevaciones en los ensayos clínicos, pero todos tuvieron evidencias de obstrucción con incrementos de la fosfatasa alcalina (FAL), por otro lado, tenían evidencias de consumo importante de alcohol, que está asociado a injuria hepática. Reportes postmarketing mostraron que la elevación de las transaminasas, bilirrubina y FAL ocurrieron en pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis. Debido a que es posible que se produzca una interacción entre Duloxetina y alcohol que cause una lesión hepática o que la Duloxetina empeore una enfermedad hepática preexistente, no debiera prescribirse Duloxetina a pacientes con abuso de alcohol o con evidencias de enfermedad hepática crónica.
Hipotensión ortostática y síncope: se han reportado casos con dosis terapéuticas de Duloxetina. Tienden a ocurrir en la primera semana de tratamiento, pero puede presentarse en cualquier momento del tratamiento, sobre todo luego de incrementos de dosis. Esta acción puede ser mayor si el sujeto se encuentra recibiendo otros medicamentos (como antihipertensivos o potentes inhibidores de CYP1A2) que produzcan dicho efecto, o toma Duloxetina en dosis superiores a los 60 mg. Se debe considerar la suspensión de la medicación en estos pacientes.

Midriasis: se han descriptos casos de midriasis en asociación con Duloxetina, por lo que se debe tener especial cuidado cuando se prescriba este medicamento a pacientes con presión intraocular elevada o a pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Tensión arterial y frecuencia cardíaca: Duloxetina ha sido asociada con un aumento de la tensión arterial e hipertensión clínicamente significativa en algunos pacientes.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

Esto podría ser debido al efecto noradrenérgico de la duloxetina. Se han notificado casos de crisis hipertensivas con Duloxetina, especialmente en pacientes con hipertensión preexistente. Por lo tanto, en pacientes con hipertensión y/u otros trastornos cardiacos conocidos, se recomienda un seguimiento clínico de la presión arterial adecuado, especialmente durante el primer mes del tratamiento. Se debe utilizar Duloxetina con precaución en aquellos pacientes cuya patología de base pueda verse comprometida por un aumento de la frecuencia cardíaca o de la tensión arterial. También se debe tener precaución cuando se utilice Duloxetina con otros medicamentos que puedan perjudicar su metabolismo. Para aquellos pacientes que experimenten un aumento sostenido de la tensión arterial durante el tratamiento con Duloxetina debe considerarse bien la reducción de la dosis o bien la suspensión gradual del tratamiento. En aquellos pacientes con hipertensión no controlada, no debe iniciarse el tratamiento con Duloxetina.

Síndrome serotoninérgico o reacciones simil-síndrome neuroléptico maligno: La posibilidad de desarrollar síndrome serotoninérgico o reacciones simil-síndrome neuroléptico maligno que amenacen la vida existe con el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, incluyendo Duloxetina principalmente con el uso concomitante con otras drogas que incrementen los niveles de serotonina (incluyendo triptanos), que impiden el metabolismo de la serotonina (como los IMAO) o con antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos. Los síntomas pueden incluir desde trastornos del estado mental (agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), trastornos neuromusculares (hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome serotoninérgico en su forma más severa puede asemejarse al síndrome neuroléptico maligno, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con la posibilidad de una rápida fluctuación en los signos vitales y de cambios en el estado mental. Los pacientes deben ser monitoreados por la posible aparición de síndrome serotoninérgico o signos y síntomas del síndrome neuroléptico maligno. Se contraindica el uso simultáneo con IMAOs.
Si se justifica clínicamente un tratamiento de Duloxetina concomitantemente con agonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina (triptanos), se recomienda la observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y en momentos de aumento de dosis.
No se recomienda el uso concomitante de Duloxetina y precursores de la serotonina (como el triptofano).
Si ocurriese alguno de los eventos descriptos anteriormente, se deberá discontinuar el tratamiento de Duloxetina con cualquier agente antidopaminérgico o serotoninérgico, incluyendo antipsicóticos, y se deberá iniciar un tratamiento sintomático de apoyo.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

Hierba de San Juan: las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante el uso en combinación de Duloxetina con preparaciones fitoterapéuticas que contengan la hierba de San Juan.

Sangrado: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, incluyendo Duloxetina, pueden incrementar el riesgo de sangrado. El uso concomitante con aspirina, antiinflamatorios, warfarina y otros anticoagulantes puede potenciar ese riesgo. Reportes de casos y estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre drogas que interfieren con la recaptación de serotonina y la aparición de sangrado digestivo. Los eventos pueden ir desde equimosis, hematomas, epistaxis, petequias hasta hemorragias que pongan en peligro la vida. Los pacientes deben ser advertidos de este riesgo de sangrado al asociar Duloxetina con aspirina, antiinflamatorios o anticoagulantes.
Síndrome de discontinuación: Los siguientes síntomas se han descripto luego de la discontinuación abrupta o gradual de Duloxetina durante los ensayos clínicos controlados con placebo a una tasa mayor o igual al 1% y significativamente mayor entre los tratados que entre los que recibieron placebo: mareos, náuseas, cefalea, fatiga, parestesia, vómitos, irritabilidad, pesadillas, insomnio, diarrea, ansiedad, hiperhidrosis y vértigo. Reportes postmarketing de síntomas luego de discontinuar un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina incluyeron disforia, irritabilidad, agitación, mareos, trastornos sensoriales (como parestesias), ansiedad, confusión, cefalea, letargia, inestabilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. Si bien son habitualmente autolimitados, algunos han sido reportados como severos. Hay que monitorear a los pacientes al discontinuar la Duloxetina. De ser posible se recomienda una discontinuación gradual y no abrupta. Si se presentan síntomas intolerables se sugiere reiniciar con la dosis previa y discontinuar en forma gradual.
Detección de Trastorno Bipolar: Un episodio depresivo mayor podría ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. Generalmente, se cree (aunque no se ha establecido en ensayos clínicos) que tratar tal episodio con sólo un antidepresivo podría aumentar la posibilidad de acelerar un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si cualquiera de estos síntomas mencionados anteriormente representa dicha transformación. Sin embargo, antes de iniciar un tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser evaluados correctamente para determinar si poseen riesgo de padecer trastorno bipolar. En esta evaluación se deben incluir los antecedentes psiquiátricos en detalle, incluso el historial familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Debe destacarse que Duloxetina no está aprobada para el tratamiento de la depresión bipolar.
Activación de manía/hipomanía: En estudios controlados con placebo en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, la activación de manía o hipomanía fue reportada en el 0,1% de los pacientes tratados con Duloxetina y en el 0,1% de los pacientes

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOGELLA
Apoderado

IF-2019-80980965-APN-DERMA#ANMAT

tratados con placebo. No se ha reportado dicha activación en los estudios para tratamiento de dolor neuropático o Trastorno de Ansiedad Generalizada. La activación de la manía/hipomanía ha sido reportada en pequeñas proporciones de pacientes con desórdenes del humor tratados con otros fármacos comercializados efectivos en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor. Al igual que con otros agentes, la Duloxetina debería ser usada con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

Suicidio:

Trastorno depresivo mayor y Trastorno de ansiedad generalizada:

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con suicidio). El riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Ya que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un seguimiento cercano del paciente hasta que se produzca dicha mejoría. La práctica clínica general indica que el riesgo de suicidio podría incrementarse en las primeras fases de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las cuales se prescribe Duloxetina, pueden también estar asociadas con un riesgo incrementado de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, las mismas precauciones mencionadas para los pacientes con trastorno depresivo mayor deben ser tomadas en pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Se conoce que los pacientes con historia de acontecimientos relacionados con suicidio o aquellos que presenten un grado significativo de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de ideas suicidas o comportamiento suicida y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en enfermedades psiquiátricas, mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida con los antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años.

Se han notificado casos de ideas y comportamientos suicidas durante el tratamiento con Duloxetina o poco después de la interrupción del mismo. Durante el tratamiento con el medicamento, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis, se debe hacer un cuidadoso seguimiento a los pacientes y en particular, a aquellos de alto riesgo. Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) sobre la necesidad de hacer un seguimiento de cualquier empeoramiento clínico, aparición de ideas o comportamientos suicidas y cambios inusuales del comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Dolor neuropático periférico diabético: Al igual que con otros medicamentos de acción farmacológica similar (antidepresivos), se han notificado casos aislados de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento con Duloxetina o poco después de la interrupción del mismo. Consultar el texto del apartado anterior en

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

relación con los factores de riesgo para los sucesos relacionados con el suicidio en depresión. Los médicos deben alentar a sus pacientes a que les comuniquen cualquier pensamiento o sentimiento de angustia en cualquier momento.
La Duloxetina no ha sido estudiada en pacientes menores de 18 años de edad y no se recomienda su uso en dichos pacientes, sin embargo, análisis de datos individuales y grupales de estudios de algunos antidepresivos en condiciones psiquiátricas muestran un potencial incremento del riesgo de pensamientos y conductas suicidas en pacientes pediátricos comparados con placebo. Los datos de seguridad y eficacia obtenidos en adultos con Trastorno Depresivo Mayor no se pueden extrapolar a la población pediátrica.
Los médicos tratantes deben instar a sus pacientes a que reporten en cualquier momento cualquier pensamiento o sentimiento aflictivo que tengan.
Convulsiones: La Duloxetina no ha sido sistemáticamente evaluada en pacientes con trastornos convulsivos. Estos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. En estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, las convulsiones ocurrieron en el 0,03% de los pacientes tratados con Duloxetina y en el 0.01% de los pacientes tratados con placebo. Tal como ocurre con otros fármacos efectivos en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor, la Duloxetina debería ser administrada con cuidado en pacientes con antecedentes de convulsiones.
Hiponatremia: puede presentarse como resultado del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, incluyendo la Duloxetina. En muchos casos impresiona ser secundario a un síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH). Se han reportado casos con sodio plasmático menor a 110 mmol/L y fueron reversibles con la suspensión de la medicación. Los pacientes ancianos tienen mayor riesgo al igual que los que consumen diuréticos, o que presentan cierta depleción del volumen plasmático. Se debe considerar la discontinuación en pacientes con hiponatremia sintomática e instaurar los cuidados médicos necesarios. Los signos o síntomas de hiponatremia pueden incluir a la cefalea, dificultad en la concentración, trastornos de la memoria, confusión, debilidad, inestabilidad y caídas. De presentarse de forma aguda o más severa se pueden ver alucinaciones, síncopes, convulsiones, depresión respiratoria, coma y muerte.
Retención urinaria: la Duloxetina es una clase de droga que puede afectar la resistencia de la uretra. Si se presentan síntomas de urgencia miccional durante el tratamiento debe considerarse la posibilidad de que esté relacionado a la droga. Se han reportado casos luego de la comercialización de retención urinaria y en algunos casos fue necesaria la hospitalización y la cateterización.
Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: La experiencia clínica con Duloxetina en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes, es limitada. No hay información sobre el efecto que las alteraciones en la motilidad gástrica pudieran tener sobre la estabilidad del recubrimiento entérico de la Duloxetina. Ya que la Duloxetina en un medio ácido es rápidamente hidrolizada a naftol, se

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

recomienda cuidado al administrar Duloxetina en pacientes con condiciones que pudiesen enlentecer el vaciado gástrico (algunos pacientes diabéticos).
La Duloxetina no ha sido sistemáticamente evaluada en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio reciente o enfermedad coronaria inestable. Los pacientes con estos diagnósticos por lo general fueron excluidos de los estudios clínicos durante las evaluaciones previas a la comercialización del producto.
- Insuficiencia hepática: La Duloxetina no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática. Los efectos de la Duloxetina en pacientes con deterioro hepático han sido estudiados en un número pequeño de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). En estos pacientes, el clearance de Duloxetina fue reducido, las concentraciones plasmáticas se incrementaron, y la vida media se incrementó en aproximadamente 3 veces más que los controles correspondientes a la edad y género.
- Insuficiencia renal severa: la Duloxetina no está indicada para pacientes con enfermedad renal terminal o disfunción renal severa (clearence de creatinina < 30 mL/min). Se presentaron incrementos en las concentraciones plasmáticas de Duloxetina en pacientes con enfermedad renal terminal.
Control del glaucoma de ángulo estrecho controlado: En estudios clínicos, la Duloxetina fue asociada con un incremento del riesgo de midriasis; por lo tanto, ésta debería ser usada cuidadosamente en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho controlado.
Control glucémico en pacientes con diabetes: En ensayos clínicos de pacientes con neuropatía periférica de origen diabético controlados por placebo, se observó un empeoramiento del control glucémico en algunos pacientes tratados con Duloxetina. En los ensayos clínicos para el manejo del dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica de origen diabético, la duración media de la diabetes fue aproximadamente 12 años, el nivel medio de glucosa en sangre en ayuno en la línea de base fue de 176 mg/dL y el nivel medio de hemoglobina A1c (HbA1c) en la línea de base fue de 7.8%. En estos estudios se observaron pequeños incrementos en el nivel de glucosa en sangre en ayuno en pacientes tratados con Duloxetina en comparación con el grupo de placebo a las doce semanas y en las extensiones de estos estudios hasta la semana 52. El aumento fue similar en los dos puntos de tiempo.
Disfunción Sexual: Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) / inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Ha habido informes de disfunción sexual de larga duración en la que los síntomas has continuado a pesar de la interrupción de los ISRS / ISR.
Pruebas de Laboratorio: No se recomiendan pruebas específicas de laboratorio.
Acatisia/Inquietud psicomotora: El uso de Duloxetina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y por la necesidad de movimiento, a menudo

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOGELLA
Apoderado

IF-2019-69920963-APN-DERMA#ANMAT

acompañada por la incapacidad de permanecer sentado o estar quieto. Esto es más probable que se produzca en las primeras semanas de tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollan esta sintomatología, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.
Medicamentos que contienen Duloxetina: Duloxetina se utiliza bajo diferentes nombres comerciales en varias indicaciones (tratamiento del dolor neuropático diabético, trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada e incontinencia urinaria de esfuerzo). Se debe evitar el uso de más de uno de estos productos de forma conjunta.
Sacarosa: Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento

Interacciones Farmacológicas
Potencial de otros fármacos para afectar a la Duloxetina
Tanto el CYP1A2 como el CYP2D6 son responsables del metabolismo de la Duloxetina.
Inhibidores de CYP1A2: El uso concomitante de Duloxetina con fluvoxamina, un inhibidor del CYP1A2, resultó en un incremento de 6 veces aproximadamente en el área bajo la curva y de 2.5 veces en el Cmax de Duloxetina. Es esperable que algunos antibióticos de la familia de las quinolonas tengan el mismo efecto por lo que se recomienda evitar esa asociación.
Inhibidores de CYP2D: Ya que el CYP2D6 está involucrado en el metabolismo de la Duloxetina, el uso concomitante de Duloxetina con inhibidores potentes de CYP2D6 puede dar como resultado concentraciones más altas de Duloxetina. La paroxetina (20 mg una vez al día) incrementó las concentraciones plasmáticas de Duloxetina (40 mg una vez al día) en un 60% aproximadamente y es esperable concentraciones más elevadas. Efectos similares se podrían esperar con otros inhibidores de CYP2D6 (fluoxetina, quinidina).
Potencial de Duloxetina para afectar otros fármacos
Fármacos metabolizados por el CYP1A2. Los estudios de interacción de fármacos *in vitro* demostraron que la Duloxetina no induce la actividad del CYP1A2, por lo tanto, es poco probable que tenga un efecto clínicamente significativo sobre el metabolismo de substratos del CYP1A2.
Fármacos metabolizados por el CYP2D6. La Duloxetina es un inhibidor moderado del CYP2D6. Cuando la Duloxetina fue administrada por encima del máximo de la dosis recomendada (60 mg dos veces por día) con una dosis única de 50 mg de desipramina, un substrato del CYP2D6, el área bajo la curva (ABC) de la desipramina aumentó 3 veces. Por lo tanto, la co-administración de Duloxetina con otros fármacos que son metabolizados por esta isoenzima y que tienen un índice terapéutico estrecho, incluyendo ciertos antidepresivos (antidepresivos tricíclicos [ATCs] tales como nortriptilina, amitriptilina e imipramina, y los inhibidores

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLI
Apoderado

IF-2019-80180905-APN-DERMA#ANMAT

selectivos de la recaptación de serotonina como fluoxetina), fenotiazinas y antiarrítmicos de Tipo 1C (propafenona, flecainida, encainida) o que inhiben esta enzima (paroxetina, quinidina) debería ser enfocada con precaución. Las concentraciones plasmáticas de los ATC podrían necesitar ser monitoreadas y las dosis de los ATC podrían necesitar ser reducidas si un ATC va a ser coadministrado con Duloxetina. Debido al riesgo de arritmias ventriculares serias y muerte súbita potencialmente asociada con niveles plasmáticos elevados de tioridazina, no se deberían coadministrar Duloxetina y tioridazina.

Fármacos metabolizados por el CYP3A. Los resultados de estudios *in Vitro* demostraron que la Duloxetina no inhibe ni induce la actividad del CYP3A.

Fármacos Metabolizados por el CYP2C9. Duloxetina no inhibe la actividad enzimática in vitro del CYP2C9. Por lo tanto, no se prevé una inhibición del metabolismo de los sustratos del CYP2C9, aunque no se hayan realizado estudios clínicos.

Fármacos Metabolizados por el CYP2C19. Los resultados de estudios in vitro demuestran que Duloxetina no inhibe la actividad del CYP2C19 en concentraciones terapéuticas. Por consiguiente, no se anticipa una disminución del metabolismo de los sustratos del CYP2C19, aunque no se hayan realizado estudios clínicos.

La Duloxetina podría tener una interacción clínicamente importante con los siguientes fármacos:

Alcohol. Cuando Duloxetina y etanol fueron administrados con algunas horas de diferencia, de tal forma que los picos de las concentraciones de cada uno coincidieran, la Duloxetina no aumentó el deterioro de las habilidades motoras y mentales provocadas por el alcohol. Sin embargo, como la administración no fue simultánea, el efecto de la ingestión de etanol sobre la estabilidad del recubrimiento entérico es desconocido.

Por ello, no es recomendable el uso concomitante de Duloxetina y alcohol.

Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central. Dado que los principales efectos de Duloxetina son sobre el SNC, ésta deberá ser usada con precaución cuando sea tomada en combinación o cuando sea sustituida por otros fármacos de acción central, incluyendo aquellos con un mecanismo de acción similar.

Drogas serotoninérgicas: se debe tener precaución al administrar Duloxetina con otras drogas que pueden incrementar la neurotransmisión serotoninérgica debido al incremento del riesgo de presentar síndrome serotoninérgico. Estas drogas incluyen los triptanos, linezolid, litio, tramadol, hipúrico. El uso concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina o triptofano no está recomendado.

Triptanos: raramente se han reportado reportes postmarketing de síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de triptanos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Si existe la necesidad clínica de indicar triptanos con Duloxetina se sugiere extremar los cuidados y el control principalmente al inicio y ante cada incremento de dosis.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

Potencial interacción con fármacos que afectan la acidez gástrica. La Duloxetina tiene un recubrimiento entérico que resiste la disolución hasta alcanzar un segmento del tracto gastrointestinal donde el pH supera los 5.5.
En condiciones extremadamente ácidas, la Duloxetina, no protegida por un recubrimiento entérico, podría sufrir hidrólisis para formar naftol. Se sugiere precaución al administrar Duloxetina en condiciones clínicas que pueden implicar un retraso del vaciamiento gástrico (ej. algunos pacientes diabéticos). Los fármacos que elevan el pH gastrointestinal pueden conducir a una liberación más temprana de la Duloxetina. Sin embargo, la co-administración de Duloxetina con antiácidos que contengan aluminio y magnesio (51 mEq) o Duloxetina con famotidina, no tuvieron efecto significativo en la velocidad ó extensión de la absorción de la Duloxetina luego de la administración de una dosis oral de 40 mg. Se desconoce si la administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones afecta la absorción de Duloxetina.
Inhibidores de la monoamino-oxidasa: (VER ADVERTENCIAS)
Fármacos que interfieren con la Hemostasis (Ejemplo: AINEs, Aspirina y Warfarina). La liberación de serotonina a través de las plaquetas posee una importante función en la hemostasis. Estudios epidemiológicos de casos y controles, y cohortes han demostrado la asociación entre la utilización de psicotrópicos, que interfieren en la recaptación de serotonina, y la aparición de un sangrado gastrointestinal del tracto superior. Asimismo, han demostrado que la utilización de un AINE o aspirina pueden potenciar el riesgo de sangrado. Se han reportado efectos anticoagulantes alterados, lo que incluye sangrado elevado, cuando se coadministran ISRSs o IRSNs con warfarina. Se debe controlar cuidadosamente a aquellos pacientes bajo tratamiento con warfarina, tanto en el inicio del tratamiento con Duloxetina como en su discontinuación.
La Duloxetina tuvo, o podría esperarse que tenga, interacciones sin importancia clínica fundamental con los siguientes fármacos:
Fármacos altamente unidos a las proteínas plasmáticas. Debido a que la Duloxetina está altamente unida a las proteínas plasmáticas, la administración de Duloxetina a un paciente que está tomando otro fármaco con alta ligadura a proteínas, podría causar un incremento en las concentraciones libres del otro fármaco, y potencialmente, esto podría dar como resultado la aparición de eventos adversos. A la inversa, los eventos adversos también podrían resultar por el desplazamiento de la Duloxetina por otros fármacos altamente unidos.
Lorazepam. En condiciones plasmáticas estables, la Duloxetina (60 mg c/12 horas) no tuvo efectos sobre la cinética del lorazepam, y el lorazepam (2 mg c/12 horas) no tuvo efectos sobre la cinética de la Duloxetina. La combinación de Duloxetina y lorazepam dio como resultado un incremento en la sedación en comparación con el lorazepam sólo. *Temazepam.* En condiciones plasmáticas estables, la Duloxetina (20 mg c/hora) no tuvo efectos sobre la cinética de temazepam, y el temazepam (30 mg c/hora) no tuvo efectos sobre la cinética de la Duloxetina. Los niveles de

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

Duloxetina desmetilada disminuyeron en un 30% presumiblemente debido a la inhibición del CYP2C11.
Es poco probable que la inhibición del CYP2C11 tenga efectos clínicamente significativos sobre la Duloxetina.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad
Carcinogénesis. La Duloxetina fue administrada en la dieta para ratones y ratas durante 2 años. En ratones hembras que recibieron Duloxetina en dosis de dieta de aproximadamente 140 mg/kg/día (5 veces la dosis máxima recomendada en humanos [MRHD] sobre una base de mg/m2), hubo un incremento en la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares; el nivel de no-efecto fue de aproximadamente 50 mg/kg (2 veces la MRHD sobre una base de mg/m2). La incidencia tumoral no aumentó en ratones machos que recibieron Duloxetina en dosis de dieta de hasta aproximadamente 100 mg/kg/día (3 veces la MRHD sobre una base de mg/m2).
En ratas hembras, dosis de dieta de Duloxetina de hasta aproximadamente 27 mg/kg/día (2 veces la MRHD sobre una base de mg/m2) o aproximadamente 36 mg/kg/día en machos (3 veces la MRHD sobre una base de mg/m2) no aumentaron la incidencia de tumores.
Mutagénesis. La Duloxetina no fue mutagénica en el ensayo de mutación bacteriana reversa *in vitro* (prueba de Ames) y no fue clastogénica en una prueba de aberración cromosomal *in vivo* en células de la médula ósea de ratones. Adicionalmente, la Duloxetina no fue genotóxica en un ensayo *in vitro* de mutación de genes en mamíferos en células de linfoma de ratón, ni en un ensayo de síntesis *in vitro* de DNA no programado (UDS) en hepatocitos de rata primarios; la Duloxetina tampoco indujo el intercambio de cromátides hermanas en la médula ósea de hámsters chinos *in vivo.*
Deterioro de la Fertilidad. La Duloxetina administrada oralmente ya sea en ratas machos o hembras antes o durante el apareamiento en dosis diarias de hasta 45 mg/kg (3 veces la dosis máxima recomendada para humanos [MRHD] sobre una base de mg/m2) no alteró el apareamiento o fertilidad.

Embarazo
Embarazo Categoría C. Estudios de reproducción animal han demostrado que la Duloxetina tiene efectos adversos en el desarrollo del embrión/feto y en el desarrollo postnatal.
Cuando la Duloxetina fue administrada oralmente a ratas y conejas embarazadas durante el período de organogénesis, no hubo evidencia de teratogenicidad en dosis de hasta 45 mg/kg/día (3 y 6 veces la dosis máxima recomendada para humanos [MRHD] sobre una base de mg/m2, en ratas y conejas, respectivamente).
Sin embargo, los pesos fetales disminuyeron con esta dosis, con un nivel de no-efecto de 10 mg/kg.
Cuando la Duloxetina fue administrada oralmente a ratas preñadas a lo largo de la gestación y lactancia, la sobrevida de crías 1 día luego del parto y el peso de las

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

mismas al momento de nacer y durante el período de lactación, disminuyeron luego de la exposición materna a 30 mg/kg/día (2 veces la MRHD sobre una base de mg/m2), con un nivel de no-efecto de 10 mg/kg. Además, comportamientos consistentes con reactividad aumentada, tales como una respuesta aumentada de sobresalto al ruido y adaptación disminuida de actividad locomotora, se observaron en las crías luego de la exposición materna a 30 mg/kg/día. El crecimiento posterior y el desempeño reproductivo de la progenie, no fueron afectados de manera adversa por el tratamiento materno con Duloxetina.
No existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas; por lo tanto, la Duloxetina no deberá utilizarse durante el embarazo.

Trabajo de Parto y Alumbramiento
Se desconoce el efecto de la Duloxetina en el trabajo de parto y alumbramiento en humanos. La Duloxetina debería ser usada durante el trabajo de parto y alumbramiento sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia
La Duloxetina y/o sus metabolitos son excretados en la leche de mujeres que están amamantando. La dosis estimada en el infante en mg/kg es aproximadamente 0.14% de la dosis materna. Cómo no se conocen los efectos de la Duloxetina en infantes, no deberá utilizarse Duloxetina durante la lactancia.

Uso Pediátrico
La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no han sido establecidas. No se recomienda su uso en esta población.

Uso Geriátrico
En el 5,9% de pacientes mayores de 65 años de edad no se observaron diferencias en general en la seguridad y eficacia entre estos sujetos y sujetos más jóvenes y otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en las respuestas de pacientes mayores y jóvenes, sin embargo, no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Género
La vida media de Duloxetina es similar en hombres y mujeres. No son necesarios los ajustes de dosis en relación con el género.

Fumadores
La biodisponibilidad de Duloxetina (ABC) parece reducirse en aproximadamente un tercio en sujetos fumadores. No se recomienda modificar la dosis en pacientes fumadores.
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
Duloxetina puede estar asociado con la aparición de sedación y mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que, si experimentan sedación o

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de eventos adversos representa la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, una reacción adversa de las descriptas, que haya surgido durante el tratamiento. Una reacción se considera emergente durante el tratamiento si ocurre por primera vez o empeora mientras se está recibiendo el tratamiento, luego de la evaluación basal. Las reacciones reportadas durante los estudios no son necesariamente causadas por el tratamiento, y las frecuencias no reflejan la impresión (evaluación) de causalidad realizada por el investigador.

Reacciones adversas reportadas como motivos para discontinuar el tratamiento en los ensayos clínicos controlados con placebo.

Trastorno Depresivo Mayor: aproximadamente el 9% de los pacientes que recibieron Duloxetina en ensayos clínicos controlados para Trastorno Depresivo Mayor discontinuaron el tratamiento debido a algún evento o reacción adversa, comparado con el 4.7% de los pacientes que recibieron placebo. El evento adverso más comúnmente reportado como causal para discontinuar el tratamiento con Duloxetina fue náusea (Duloxetina 1.3%, placebo 0.5%) (la discontinuación ocurrió en al menos 1% de los pacientes tratados con Duloxetina y en un porcentaje de al menos el doble que con placebo).

Trastorno generalizado de ansiedad: aproximadamente el 15.3% de los pacientes que recibieron Duloxetina en ensayos clínicos controlados con placebo para Trastorno de Ansiedad Generalizada discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, comparado con el 4.0% para placebo. Los eventos adversos más comúnmente reportados como una razón para discontinuar el tratamiento y a los que se considera relacionados con la medicación incluyeron náuseas (Duloxetina 3.7%, placebo 0.2%), vómitos (Duloxetina 1.3%, placebo 0.0%) y vértigo (Duloxetina 1.0%, placebo 0.2%).

Dolor neuropático en neuropatía diabética: Aproximadamente el 12,9% de los pacientes que recibieron Duloxetina en ensayos clínicos comparados con placebo para dolor neuropático en neuropatía diabética discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, comparado con el 5,1% para placebo. El evento adverso más comúnmente reportado como una razón para discontinuar el tratamiento fue náusea (Duloxetina 3,5%, placebo 0,7%), mareo (Duloxetina 1,6%, placebo 0,4%), somnolencia (Duloxetina 1,1%, placebo 0,0%).

Fibromialgia: aproximadamente el 19.5% de los pacientes que recibieron Duloxetina durante 3 a 6 meses en ensayos clínicos comparados con placebo para el tratamiento de la fibromialgia discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, comparado con el 11.8% para placebo. Los eventos adversos más comúnmente reportados como una razón para discontinuar el tratamiento y a los que se considera relacionados con la medicación incluyeron náusea (Duloxetina

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

IF-2019-80920965-APN-DERMA#ANMAT

1.9%, placebo 0.7%), somnolencia (Duloxetina 1.5%, placebo 0.0%), y fatiga (Duloxetina 1.3%, placebo 0.2%).

Dolor Crónico debido a la Osteoartritis: Aproximadamente el 16,3% de los pacientes que recibieron Duloxetina en ensayos clínicos de 13 semanas controlados con placebo para dolor crónico debido a osteoartritis discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, comparado con el 5,6% para placebo. El evento adverso más comúnmente reportado como una razón para discontinuar el tratamiento incluye náusea (Duloxetina 2,9%, placebo 0,8%) y astenia (Duloxetina 1,3%, placebo 0,0%).

Dolor Lumbar Crónico: Aproximadamente el 16,5% de los pacientes que recibieron Duloxetina en ensayos clínicos de 13 semanas controlados con placebo para Dolor Lumbar Crónico discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, comparado con el 6,3% para placebo. El evento adverso más comúnmente reportado como una razón para discontinuar el tratamiento incluye náusea (Duloxetina 3%, placebo 0,7%) y somnolencia (Duloxetina 1,0%, placebo 0,0%).

Reacciones Adversas Más Comunes

Estudios Combinados para todas las Indicaciones Aprobadas — Las reacciones adversas más comúnmente observadas en los pacientes tratados con Duloxetina (con una incidencia de al menos 5% y al menos el doble de incidencia en pacientes tratados con placebo) fueron náuseas, sequedad bucal, somnolencia, fatiga, constipación, disminución de apetito e hiperhidrosis.

Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético: Las reacciones adversas más comúnmente observadas en los pacientes tratados con Duloxetina fueron náuseas, somnolencia, disminución de apetito, constipación, hiperhidrosis, y sequedad bucal.

Fibromialgia: Las reacciones adversas más comúnmente observadas en los pacientes tratados con Duloxetina fueron náuseas, sequedad bucal, constipación, somnolencia, disminución de apetito, hiperhidrosis y agitación.

Dolor Crónico debido a Osteoartritis: Las reacciones adversas más comúnmente observadas en los pacientes tratados con Duloxetina fueron náuseas, fatiga y constipación.

Dolor Lumbar Crónico: Las reacciones adversas más comúnmente observadas en los pacientes tratados con Duloxetina fueron náuseas, sequedad bucal, insomnio, somnolencia, constipación, mareos y fatiga.

Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de 5% o más y al menos dos veces más frecuentes que con placebo en pacientes que recibieron Duloxetina en ensayos clínicos controlados con placebo

Análisis en todas las indicaciones aprobadas: las reacciones adversas más comúnmente observadas en pacientes tratados con Duloxetina fueron náuseas, boca seca, constipación, somnolencia, hiperhidrosis y disminución del apetito. En

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

los pacientes que recibieron Duloxetina por dolor neuropático en neuropatía diabética además de las descriptas, se presentaron astenia y vértigo.

Reacciones Adversas con una Incidencia del 5% o Más en Pacientes Tratados con Duloxetina en Ensayos Clínicos Controlados con Placebo
La Tabla 1 muestra la incidencia de eventos adversos emergentes que ocurrieron en el tratamiento en un 5% o más de los pacientes tratados con Duloxetina y con una incidencia mayor que la de placebo.

Tabla 1: Eventos adversos emergentes del tratamiento: Incidencia del 5% o más en estudios controlados con placebo sobre indicaciones aprobadas

Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento	
	Duloxetina (N=6020)	Placebo (N=3962)
Náuseas	24	8
Dolor de cabeza	14	13
Sequedad bucal	13	5
Fatiga[b]	10	5
Somnolencia[ce]	10	3
Insomnio[cd]	10	6
Mareos	10	5
Constipación[c]	10	4
Diarrea	9	6
Disminución del apetito[ci]	8	2
Hiperhidrosis	7	2

a La inclusión de un evento en la tabla es determinada sobre la base de los porcentajes redondeados; sin embargo, los porcentajes se encuentran redondeados hacia el número entero más cercano.
b También incluye astenia.
c Eventos en los que hubo una significativa relación dependiente de dosis en estudios a dosis fija, excluyendo los 3 estudios sobre TDM que no tuvieron un periodo de introducción con placebo o dosificación de dosis.
d También incluye insomnio de conciliación, de mantenimiento y de terminación.

e También incluye hipersomnia y sedación.
f También incluye anorexia.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

Eventos adversos que ocurrieron con una incidencia de 2% o más entre pacientes tratados con Duloxetina en estudios controlados con placebo.
Ensayos en Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno de Ansiedad Generalizada: La Tabla 2 muestra la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento en ensayos clínicos controlados en Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno de Ansiedad generalizada que ocurrieron con una incidencia de 2% o más de los pacientes tratados con Duloxetina y con una incidencia mayor que en el grupo placebo.

Tabla 2: Tratamiento emergente de reacciones adversas: incidencia de 2% ó más en ensayos clínicos controlados con placebo en Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno de Ansiedad Generalizada.

Sistema de clasificación de órganos / Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron alguna reacción	
	Duloxetina	Placebo
Trastornos Cardíacos Palpitaciones	2	2
Trastornos de la Visión Visión borrosa	3	2
Trastornos Gastrointestinales Náuseas Boca seca Diarrea Constipación[a] Dolor abdominal[b] Vómitos	 25 15 10 10 4 5	 9 6 7 4 4 2
Síntomas generales Fatiga[c]	10	6
Investigaciones Disminución de peso[a]	2	<1
Trastornos metabólicos y nutricionales Disminución del apetito[d]	7	2
Trastornos del Sistema Nervioso Vértigo Somnolencia[e] Temblor	 10 10 3	 6 4 <1

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

Trastornos psiquiátricos Insomnio[f] Agitación [g] Ansiedad Disminución de la libido[h] Anormalidad orgásmica[i] Sueños anormales[j]	10 5 3 4 3 2	6 3 2 1 <1 1
Trastornos en el sistema reproductivo y trastornos de las mamas Disfunción eréctil[k] Eyaculación retardada[a,k] Desórdenes eyaculatorios[k,l]	5 3 2	1 <1 <1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Bostezos	2	<1
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo Hiperhidrosis	6	2
Trastornos vasculares Sofocos	2	<1

[a] Eventos para los cuales existe una relación dosis dependiente significativa en estudios a dosis fija, con excepción de tres estudios MDD que no tuvieron un período de ajuste o titulación.
[b] También incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal bajo, tensión abdominal, distensión abdominal, y dolor gastrointestinal.
[c] También incluye astenia.
[d] También incluye anorexia.
[e] También incluye hipersomnia y sedación.
[f] También incluye insomnio medio, despertar temprano a la mañana, e insomnio inicial.
[g] También incluye sensación de nerviosismo, nerviosismo, inquietud, tensión y agitación psicomotora.
[h] También incluye pérdida de la libido.
[i] También incluye anorgasmia.
j También incluye pesadillas.
[k] Sólo pacientes masculinos.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

[l] También incluye fallas en la eyaculación y disfunción en la eyaculación.

Dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica de origen diabético: La Tabla 3 enumera la incidencia de los eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron en 2% o más de los pacientes tratados con Duloxetina en la fase aguda del dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica de origen diabético en estudios controlados con placebo con una incidencia mayor que con el placebo.

Tabla 3: Eventos adversos emergentes del tratamiento: Incidencia del 2% o más en estudios controlados con placebo sobre DNPD, FM, OA y DLC

Clase de Sistema Orgánico/ Evento Adverso	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento	
	Duloxetina (N=2621)	Placebo (N=1672)
Trastornos Gastrointestinales		
Náuseas	23	7
Sequedad bucal[b]	11	3
Constipación[b]	10	3
Diarrea	9	6
Dolor abdominal[c]	6	5
Vómitos	3	2
Dispepsia[d]	2	1
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga[e]	11	5
Infecciones e Infestaciones		
Nasofaringitis	5	4
Infección del tracto respiratorio superior	4	4
Gripe	3	2
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito[b,f]	9	1
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo		
Dolor musculoesquetico[b,g]	4	4
Espasmos musculares	3	2
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	13	9
Somnolencia[b,h]	12	3
Mareos	10	5

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

Parestesia[i]	2	2
Temblor[b]	2	<1
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio[b,j]	10	6
Agitación[k]	3	<1
Trastornos en el Sistema reproductivo y de mama		
Disfunción eréctil[b,l]	4	<1
Trastornos en la eyaculacion[m]	2	<1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínico		
Tos	3	2
Dolor faringolaríngeo [b]	2	2
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	6	1
Trastornos vasculares		
Rubor[n]	3	1

a La inclusión de un evento en la tabla es determinada sobre la base de los porcentajes redondeados; sin embargo, los porcentajes se encuentran redondeados hacia el número entero más cercano.
b La incidencia de 120 mg/día es significativamente mayor que la incidencia de 60 mg/día.
c También incluye malestar abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, tensión abdominal, y dolor gastrointestinal
d También incluye malestar abdominal
e También incluye astenia
f También incluye anorexia
g También incluye mialgia y dolor de cuello
h También incluye hipersomnia y sedación
i También incluye hipoestesia, hipoestesia facial y parestesia oral
j También incluye insomnio de conciliación, de mantenimiento y de terminación
k También agitación, nerviosismo, inquietud, tensión y agitación psicomotriz
l Sólo para pacientes de sexo masculino (N=885 para Duloxetina, 494 para placebo)
m Sólo para pacientes de sexo masculino (N=885 para Duloxetina, 494 para placebo). También incluye anorgasmia.
n También incluye sofocos.

Efectos sobre la Función Sexual Masculina y Femenina
A pesar de que los cambios en el deseo sexual, el desempeño sexual y la satisfacción sexual ocurren con frecuencia como manifestaciones de un trastorno

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

psiquiátrico o diabetes, éstos también pueden ser una consecuencia del tratamiento farmacológico. En particular, algunas evidencias sugieren que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden causar tales experiencias sexuales adversas. Sin embargo, cálculos confiables acerca de la incidencia y severidad de experiencias adversas que involucran el deseo sexual, desempeño y satisfacción sexual son difíciles de obtener en parte debido a que los pacientes y médicos pueden estar reacios a discutir dichos problemas. En consecuencia, los estimados acerca de la incidencia de experiencias y desempeños sexuales adversos citados en las literaturas del producto probablemente subestimen su incidencia real.

Debido a que se presume que los eventos adversos relacionados a alguna Disfunción Sexual no son del todo voluntariamente reportados, la Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX), una medida válida diseñada para identificar efectos sexuales secundarios, fue usada prospectivamente en 6 estudios controlados con placebo. En estos estudios, los pacientes tratados con Duloxetina experimentaron una disfunción sexual significativamente mayor, tal como se midió según la puntuación total en ASEX, en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los análisis de género mostraron que esta diferencia ocurrió sólo en pacientes masculinos. Los varones tratados con Duloxetina experimentaron mayor dificultad con disfunción eréctil (ASEX punto 3) y con la habilidad para alcanzar el orgasmo (ASEX punto 4) que los varones tratados con placebo. Las mujeres no experimentaron mayor disfunción sexual con la Duloxetina que con el placebo tal como se midió mediante la puntuación total del ASEX. Mientras sea difícil conocer el riesgo preciso de disfunción sexual relacionada con el uso de Duloxetina, los médicos deberían preguntar de manera rutinaria acerca de dichos posibles efectos secundarios.

Tabla 4: Eventos Adversos Relacionados con la Disfunción Sexual emergentes del tratamiento. Incidencia en Estudios controlados con placebo.

Evento Adverso	Porcentaje de pacientes que informaron el Evento			
	Pacientes masculinos		Pacientes femeninos	
	Duloxetina	Placebo	Duloxetina	Placebo
Orgasmo anormal[2]	4	1	2	0
Disfunción de eyaculación[3]	3	1	NA	NA
Disminución de la libido	6	2	1	0
Disfunción eréctil	4	1	NA	NA
Eyaculación retardada	3	1	NA	NA

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

1 Acontecimientos reportados por al menos 2% de pacientes tratados con Duloxetina y más frecuentemente que con placebo.
2 El término incluye anorgasmia.
3 El término incluye trastorno de eyaculación e insuficiencia en la eyaculación

Tabla 5: Cambio promedio en la escala ASEX por género en ensayos clínicos controlados con placebo en Trastorno Depresivo Mayor

	Pacientes masculinos		Pacientes femeninos	
	Duloxetina	Placebo	Duloxetina	Placebo
ASEX total (Ítems 1-5)	0.56[1]	-1.07	-1.15	-1.07
Item 1 – Manejo sexual	-0.07	-0.12	-0.32	-0.24
Item 2 – Excitación	0.01	-0.26	-0.21	-0.18
Item 3 – Habilidad para alcanzar erección (hombre); Lubricación (mujer)	0.03	-0.25	-0.17	-0.18
Item 4 – Facilidad para alcanzar el orgasmo	0.40[2]	-0.24	-0.09	-0.13
Item 5 – Satisfacción orgásmica	0.09	-0.13	-0.11	-0.17

[1] p=0.013 versus placebo
[2] p<0.001 versus placebo

Cambios en los Signos Vitales
El tratamiento con Duloxetina, en estudios clínicos controlados con placebo se asoció con aumentos de hasta 2.1 mm Hg de presión arterial sistólica y 2.3 mm Hg de presión arterial diastólica. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de elevación sostenida de la presión arterial. En los estudios clínicos controlados con placebo de hasta 26 semanas, provocaron un pequeño incremento en la frecuencia cardiaca en comparación con el tratamiento con placebo, de alrededor de 3 a 4 pulsaciones por minuto.
Cambios en el Peso

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

En los estudios clínicos controlados con placebo, los pacientes con Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno de Ansiedad Generalizada tratados con Duloxetina durante 10 semanas, experimentaron una pérdida de peso promedio de aproximadamente 0.5 kg en comparación con el aumento de peso promedio de aproximadamente 0.2 kg en los pacientes tratados con placebo. En los ensayos clínicos controlados con placebo en dolor neuropático en neuropatía diabética los pacientes tratados con Duloxetina durante 13 semanas experimentaron una pérdida promedio de peso aproximada de 1.1 kg en comparación con el aumento de peso promedio de aproximadamente 0.2 Kg de los tratados con placebo. En los ensayos clínicos controlados con placebo en fibromialgia los pacientes tratados con Duloxetina durante 26 semanas experimentaron una pérdida promedio de peso aproximada de 0.4 kg en comparación con el aumento de peso promedio de aproximadamente 0.3 Kg de los tratados con placebo. En un estudio no controlado a largo plazo en fibromialgia de 60 semanas de duración, los pacientes tratados con Duloxetina presentaron un aumento promedio de peso de 0.7 Kg.

Cambios en los resultados de análisis de Laboratorio

El tratamiento con Duloxetina en estudios clínicos controlados con placebo fue asociado a pequeños incrementos promedio desde la línea de base hasta el punto final en ALT, AST, CPK y fosfatasa alcalina; se observaron valores anormales, modestos y transitorios para estos análisis en un pequeño porcentaje de pacientes tratados con Duloxetina en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Cambios en los resultados del Electrocardiograma

Los electrocardiogramas se obtuvieron de pacientes tratados con Duloxetina y pacientes tratados con placebo en estudios clínicos de una duración de hasta 13 semanas. No se observaron diferencias clínicamente significativas para los intervalos QTc, QT, PR y QRS entre los pacientes tratados con Duloxetina y los tratados con placebo. La tasa corregida del intervalo QT(QTc) en pacientes tratados con Duloxetina no se diferencia de aquel observado en los pacientes tratados con placebo.

En un ensayo en voluntarios sanos que consumieron Duloxetina de hasta 200 mg dos veces al día no se observó una prolongación del QT corregido.

Síntomas Urinarios

La Duloxetina es una clase de fármaco conocido por afectar la resistencia de la uretra. Si se desarrollan síntomas de intermitencia urinaria durante la micción mientras el paciente está en tratamiento con Duloxetina, se debería tomar en cuenta que estos podrían estar relacionados con el fármaco.

Otros eventos adversos observados durante la evaluación de los ensayos clínicos de Duloxetina pre y post marketing.

A continuación, sigue una lista de eventos adversos emergentes en el tratamiento, reportados por pacientes tratados con Duloxetina en ensayos clínicos. En los estudios clínicos de todas las indicaciones, del total de pacientes tratados el 30,4% tomó Duloxetina por los menos 6 meses, y el 14,7% por al menos un año. La siguiente lista no incluye reacciones (1) ya descriptas en tablas anteriores o en otro

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOGELLA
Apoderado

lugar del prospecto, (2) reacciones en las que la droga como causa fue remota, (3) reacciones tan generales que no resultaron significativas, (4) que no tuvieron una implicancia clínica significativa, o (5) que ocurrieron en una tasa igual o menor que el placebo.

Los eventos están clasificados por sistema orgánico de acuerdo con las siguientes definiciones: eventos adversos frecuentes son los que se producen al menos en 1 de cada 100 pacientes; eventos adversos infrecuentes son los que se producen al menos en 1 de cada 100 a 1 de cada 1000 pacientes; eventos raros son los que se producen en menos de 1 de cada 1000 pacientes.

Trastornos cardíacos – *Frecuentes*: palpitaciones. *Infrecuentes:* infarto de miocardio y taquicardia.

Trastornos del oído y del laberinto – *Frecuentes*: vértigo. *Infrecuentes*: dolor de oído y tinnitus.

Trastornos endócrinos – *Infrecuentes*: hipotiroidismo.

Trastornos oculares – *Frecuentes:* visión borrosa. *Infrecuentes:* diplopía y trastorno visual.

Trastornos gastrointestinales – *Frecuentes:* flatulencia. *Infrecuentes:* eructos, gastritis; halitosis y estomatitis. *Raros*: úlcera gástrica, hematoquesia y melena.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración – *Frecuentes:* escalofríos; *Infrecuentes:* sentimiento de inestabilidad, frío o calor, fatiga y sed. *Raros*: trastornos de la marcha.

Infecciones e ingestaciones – *Infrecuentes:* gastroenteritis y laringitis.

Investigaciones – *Frecuentes:* aumento de peso; *Infrecuentes:* aumento de colesterol en sangre.

Trastornos del metabolismo y la nutrición – *Infrecuentes:* deshidratación, hiperlipidemia. *Raros*: dislipemia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo – *Frecuentes:* dolor musculoesquelético. *Infrecuentes:* tensión muscular.

Trastornos del sistema nervioso – *Frecuentes:* hipoestesia, parestesia, disgeusia y letargia; *Infrecuentes:* trastorno de atención, disquinesia, mioclonos. *Raros:* disartria.

Trastornos psiquiátricos – *Frecuentes:* trastornos del sueño y sueños anormales; *Infrecuentes:* apatía, bruxismo, desorientación, estados confusionales, irritabilidad, tentativa de suicidio, cambios del humor. *Raros:* suicidio consumado.

Trastornos renales y urinarios – *Infrecuentes:* disuria, urgencia miccional nocturna, poliuria, orina con olor anormal.

Sistema reproductivo y trastorno de la mama – *Frecuentes*: anorgasmia, orgasmo anormal. *Infrecuentes*: síntomas de menopausia y disfunción sexual.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales – *Frecuentes*: bostezos. *Infrecuentes:* hinchazón orofaríngea, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía eosinofílica.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo – *Infrecuentes:* sudores fríos, eritema, dermatitis de contacto, sudores nocturnos, aumento de la tendencia a moretones, reacción fotosensible. *Raros*: equimosis.
Trastornos vasculares – *Frecuentes:* calores. *Infrecuentes:* hipotensión ortostática, y frío periférico.

REPORTES ESPONTANEOS POST-MARKETING
Los siguientes son reportes de reacciones adversas detectadas durante la post comercialización. Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente por parte de la población de pacientes, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.
Los eventos adversos reportados que fueron relacionados temporalmente con el tratamiento con Duloxetina y que no figuraban en otro lugar del prospecto son: reacción anafiláctica, agresividad (al comienzo de tratamiento o con la discontinuación), edema angioneurítico, eritema multiforme, trastornos extrapiramidales, glaucoma, sangrado ginecológico, alucinaciones, hiperglucemia, hipersensibilidad, crisis hipertensiva, espasmos musculares, rash, síndrome de piernas inquietas, convulsiones luego de la discontinuación del tratamiento, arritmia supraventricular, tinnitus luego de la discontinuación del tratamiento, trismus y urticaria.
Se han reportado con Duloxetina reacciones adversas serias relacionadas con la piel como el Síndrome de Stevens-Johnson, que requiere la discontinuación de la droga y/o la hospitalización.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE FARMACOS
Dependencia Física y Psicológica. En estudios con animales, Duloxetina no demostró un potencial de abuso parecido al de los barbitúricos (depresivo). En los estudios de dependencia de fármacos, la Duloxetina no demostró potencial de producir dependencia en ratas. Ya que la Duloxetina no ha sido sistemáticamente estudiada en humanos en su potencial de abuso, no hubo indicación de un comportamiento alterado de búsqueda del fármaco en los estudios clínicos. Sin embargo, no es posible predecir sobre la base de la experiencia previa al mercadeo la extensión en la cual una droga que activa el SNC será indebidamente usada, desviada y/o abusada una vez que entre en comercialización. En consecuencia, los médicos deberán evaluar cuidadosamente a los pacientes con una historia de abuso de fármacos y seguir el tratamiento de dichos pacientes muy de cerca, observando si muestran señales de mal uso o abuso de la Duloxetina (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis, comportamiento alterado en búsqueda del fármaco).

SOBREDOSIFICACION
Signos y síntomas: En la experiencia post comercialización se han reportado casos fatales de sobredosis agudas por Duloxetina, principalmente en sobredosis mixtas

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

(más de un fármaco), pero también con Duloxetina sola y a dosis tan bajas como 1000 mg. Los signos y síntomas de la sobredosis incluyen somnolencia, coma, sindrome serotoninérgico, convulsiones, síncope, taquicardia, hipotensión, hipertensión y vómitos.

Manejo de la sobredosis: No hay antídoto específico para la Duloxetina, pero si se desencadena un síndrome serotoninérgico un tratamiento específico (como con ciproheptadina y/o control de la temperatura corporal) debe ser considerado. En caso de sobredosis aguda, el tratamiento deberá consistir en realizar aquellas medidas generales utilizadas en el manejo de sobredosis con cualquier droga.

Se deberá asegurar una adecuada vía respiratoria, oxigenación y ventilación, los ritmos cardíacos y signos vitales deberán ser monitoreados. No se recomienda la inducción de emesis. El lavado gástrico con un tubo oral-gástrico de gran calibre y con la debida protección de la vía respiratoria, podría estar indicado de ser necesario, si es que el lavado se realiza pronto luego de la ingestión o en pacientes sintomáticos. El carbón activado puede ser útil para limitar la absorción de Duloxetina desde el tracto gastrointestinal. Se ha demostrado que la administración de carbón activado disminuye el área bajo la curva (ABC) y la Cmax en un promedio de un tercio a pesar de que algunos sujetos tuvieron un efecto limitado del carbón activado. Debido al gran volumen de distribución de este fármaco, no sería beneficioso la diuresis forzada, diálisis, hemo-perfusión ni la plasmaféresis. Para manejar la sobredosis, se debe considerar la posibilidad de que en la sobredosis estén involucradas múltiples drogas. Una precaución específica incluye pacientes que están tomando o que recientemente han tomado Duloxetina y que podrían haber ingerido cantidades excesivas de un antidepresivo tricíclico. En tal caso, la disminución del clearance del antidepresivo tricíclico y/o de sus metabolitos activos podrían aumentar la posibilidad de secuelas clínicamente significativas y extender el tiempo necesario para mantener una observación médica cercana. Los médicos deberían considerar ponerse en contacto con los centros de toxicología para obtener una información adicional sobre el tratamiento de cualquier tipo de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología correspondientes.

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
Hospital Fernández (011) 4801-7767/808-2655.

PRESENTACIONES

NITIDEX Cápsulas 30 mg y 60 mg: envases conteniendo 14, 28, 500 y 1000 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

ORIGINAL

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 55.212
IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 - (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta profesional

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:01/19

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-90927955-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 7 de Octubre de 2019

Referencia: EX-2019-12019410 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 32 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.10.07 12:03:07 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.10.07 12:03:12 -03'00'

teva

ORIGINAL

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

Nitidex ®
Duloxetina 30 mg y 60 mg
Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes

Industria Argentina | Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA
Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes de Nitidex® contiene:
Duloxetina (como Duloxetina clorhidrato) 30,00 mg y 60,00 mg
Excipientes: manitol, almidón de maíz, sacarosa, lauril sulfato de sodio, hipromelosa, ftalato de hipromelosa, dióxido de titanio, alcohol cetílico c.s.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.
Si presenta algún efecto adverso descripto o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO
Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.
Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

¿QUÉ ES NITIDEX ® Y PARA QUE SE UTILIZA?
Este medicamento contiene el principio activo Duloxetina. Duloxetina aumenta los niveles de serotonina y noradrenalina en el sistema nervioso.
Nitidex ® se emplea en adultos para tratar:

- La depresión
- El trastorno de ansiedad generalizada (sensación crónica de ansiedad o nerviosismo)
- El dolor neuropático diabético (a menudo descrito como quemazón, dolor punzante, como pinchazos, escozor, o como un calambre eléctrico. Puede haber

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

una pérdida de sensibilidad en el área afectada, o puede ocurrir que al tocar la zona o ponerla en contacto con calor, frío o presión se produzca dolor)
- La Fibromialgia.
- El dolor musculo esquelético crónico.

Nitidex ® comienza a actuar en la mayoría de personas con depresión o ansiedad a las dos semanas tras haber comenzado el tratamiento, pero pueden pasar entre 2 y 4 semanas hasta que comience a sentirse mejor. Informe a su médico si no nota mejoría tras este tiempo. Su médico puede seguir dándole Nitidex ® cuando se encuentre mejor para prevenir que su depresión o ansiedad vuelva a aparecer.
En las personas con dolor neuropático diabético pueden pasar algunas semanas antes de que comience a encontrarse mejor. Consulte a su médico si no se encuentra mejor a los 2 meses.

¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR NITIDEX ® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?
No tome Nitidex si:
- Es alérgico a Duloxetina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Tiene insuficiencia hepática.
- Tiene insuficiencia renal grave.
- Está tomando o ha tomado en los últimos 14 días otro medicamento conocido como inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver "Toma de Nitidex ® con otros medicamentos").
- Está tomando fluvoxamina, que se utiliza normalmente para tratar la depresión, ciprofloxacino o enoxacino, que se utilizan en el tratamiento de algunas infecciones.
- Está tomando otros medicamentos que contengan Duloxetina (ver "Toma de Nitidex ® con otros medicamentos").

Consulte a su médico si tiene tensión arterial alta o una enfermedad cardíaca. Su médico le indicará si debe tomar Nitidex ®

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Nitidex?
Duloxetina puede no ser adecuado para usted por las siguientes razones. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Duloxetina si:
- Está usando otros medicamentos para tratar la depresión (ver "Toma de Nitidex ® con otros medicamentos").

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

- Está tomando Hierba de San Juan, un tratamiento a base de plantas (Hypericum perforatum).
- Tiene alguna enfermedad del riñón.
- Ha sufrido convulsiones (ataques epilépticos).
- Ha sufrido manía.
- Sufre trastorno bipolar.
- Tiene problemas oculares, como algunos tipos de glaucoma (presión ocular incrementada).
- Ha tenido problemas hemorrágicos (tendencia a desarrollar hematomas).
- Tiene riesgo de tener niveles bajos de sodio (por ejemplo si está tomando diuréticos, especialmente si es usted una persona de edad avanzada).
- Está en tratamiento con otros medicamentos que puedan producir daños en el hígado.
- Está tomando otros medicamentos que contengan Duloxetina.

Duloxetina puede provocar una sensación de inquietud o incapacidad para permanecer sentado o estar quieto. Si esto le sucede debe comunicárselo a su médico.

Pensamientos de suicidio y empeoramiento de su depresión o trastorno de ansiedad

Si se encuentra deprimido y/o padece trastornos de ansiedad, puede en ocasiones tener pensamientos de autolesión o de suicidio. Estos pensamientos pueden verse incrementados al principio del tratamiento con antidepresivos, puesto que todos estos medicamentos tardan un tiempo en ejercer su efecto, normalmente unas dos semanas pero a veces más tiempo.

Es más probable que tenga pensamientos de este tipo si:

- Ha tenido previamente pensamientos de autolesión o suicidio.
- Es un adulto joven. Existe información procedente de ensayos clínicos, que ha mostrado un riesgo aumentado de comportamiento suicida en adultos menores de 25 años que padecen un trastorno psiquiátrico y que están siendo tratados con antidepresivos.

Contacte con su médico o diríjase directamente al hospital en el momento que tenga cualquier pensamiento de autolesión o de suicidio.

Puede ser útil que le comente a un familiar o amigo cercano que se encuentra deprimido o que padece un trastorno de ansiedad, y pedirles que lean este prospecto. Puede pedirles que le digan si notan que su depresión o ansiedad está empeorando, o si están preocupados por cambios en su comportamiento.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

Niños y adolescentes menores de 18 años
Duloxetina normalmente no debe usarse en niños y adolescentes menores de 18 años. Además, debe saber que los pacientes menores de 18 años cuando toman esta clase de medicamentos tienen un riesgo incrementado de aparición de efectos secundarios tales como intento de suicidio, pensamientos suicidas y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento oposicionista e ira). A pesar de esto, su médico puede prescribir Duloxetina a pacientes menores de 18 años porque decida que puede ser beneficioso para el paciente. Si su médico ha prescrito Duloxetina a un paciente menor de 18 años y usted quiere hablar sobre ello, por favor vuelva al médico. Usted debe informar a su médico si alguno de los síntomas arriba indicados aparece o empeora en pacientes menores de 18 años que estén tomando Duloxetina. Además, en este grupo de edad todavía no se han demostrado los efectos de seguridad a largo plazo de Duloxetina relacionados con el crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y del comportamiento.

¿PUEDO TOMAR NITIDEX ® CON OTROS MEDICAMENTOS?
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.
El componente principal del medicamento, Duloxetina, se utiliza en otros medicamentos para otros tratamientos:
Dolor neuropático diabético, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, fibromialgia, dolor musculo esquelético crónico.
Se debe evitar utilizar más de uno de estos medicamentos al mismo tiempo. Compruebe con su médico si está ya utilizando otros medicamentos que contengan Duloxetina.
Su médico decidirá si usted puede tomar Duloxetina con otros medicamentos. No comience ni deje de utilizar ningún medicamento, incluidos los adquiridos sin receta médica y las plantas medicinales, sin antes consultarlo con su médico.
También debe comunicar a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs): No debe tomar Duloxetina si está tomando, o ha tomado recientemente (en los últimos 14 días), otro medicamento antidepresivo conocido como inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO). Como ejemplos de IMAOs se incluye moclobemida (un antidepresivo) y linezolid (un antibiótico). Tomar un IMAO junto con muchos medicamentos de prescripción médica, incluido Duloxetina, puede provocar efectos adversos graves incluso poner en peligro su vida. Debe esperar al menos 14 días tras la interrupción de un tratamiento con un IMAO antes de tomar Duloxetina. De igual modo, debe esperar

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

al menos 5 días después de dejar el tratamiento con Duloxetina antes de comenzar el tratamiento con un IMAO.

- Medicamentos que causan somnolencia: Esto incluye los medicamentos recetados por su médico como benzodiazepinas, analgésicos potentes, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos.
- Medicamentos que aumentan los niveles de serotonina: Triptanos, tramadol, triptófano, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS, como paroxetina y fluoxetina), IRSN (como venlafaxina), antidepresivos tricíclicos (como clomipramina, amitriptilina), petidina, Hierba de San Juan e IMAOs (como moclobemida y linezolid). Estos medicamentos aumentan el riesgo de producir efectos adversos; si observa cualquier síntoma poco común cuando utiliza alguno de estos medicamentos junto con Duloxetina, debe comunicárselo a su médico.
- Anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios: Medicamentos que diluyen la sangre o previenen la formación de coágulos en la sangre. Estos medicamentos pueden incrementar el riesgo de sangrado.

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Toma de Nitidex ® con alimentos, bebidas y alcohol.

Duloxetina se puede tomar con o sin comida. Debe tener precaución si toma alcohol cuando esté en tratamiento con Duloxetina.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Informe a su médico si se queda embarazada o si está intentando quedarse embarazada mientras esté en tratamiento con este medicamento. Únicamente debe utilizar Duloxetina después de valorar con su médico los beneficios potenciales y cualquier riesgo potencial para el feto.

Asegúrese de que su matrona y/o su médico saben que está tomando este medicamento. Otros medicamentos similares (ISRSs), tomados durante el embarazo, pueden incrementar el riesgo de producir una enfermedad grave en bebés, llamada hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), que hace que el bebé respire más rápidamente y que adquiera una coloración azulada. Estos síntomas comienzan normalmente durante las primeras 24 horas tras el nacimiento del bebé. Si esto le ocurre a su bebé, debería ponerse en contacto inmediatamente con su matrona y/o médico.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

Si toma Duloxetina cuando se acerca el final de su embarazo, su bebé puede tener algunos síntomas cuando nazca. Normalmente comienzan en el momento del nacimiento o durante los primeros días tras el nacimiento de su bebé. Entre estos síntomas se pueden incluir músculos débiles, temblores, nerviosismo, que el bebé no se alimente correctamente, problemas con la respiración y convulsiones. Si su bebé tiene cualquiera de estos síntomas cuando haya nacido o si está preocupada por la salud de su bebé, póngase en contacto con su médico o matrona, que le podrán aconsejar.
Informe a su médico si está dando el pecho. No se recomienda el uso de Duloxetina durante la lactancia. Pida consejo a su médico o farmacéutico.

Conducción y uso de máquinas
Durante el tratamiento con Duloxetina puede que se sienta somnoliento o mareado. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que sepa cómo le afecta el tratamiento con Duloxetina.

Nitidex ® contiene sacarosa
Este medicamento contiene sacarosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

¿CÓMO DEBO TOMAR NITIDEX®?
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.
Nitidex ® se debe tomar por vía oral. Debe tragar la cápsula entera con agua.
Para la depresión y el dolor neuropático diabético:
La dosis recomendada de Duloxetina es de 60 mg una vez al día, pero su médico le prescribirá la dosis que es mejor para usted.
Para el trastorno de ansiedad generalizada:
La dosis normal de inicio de Duloxetina es de 30 mg una vez al día después de lo cual la mayoría de los pacientes recibirán 60 mg una vez al día, pero su médico le prescribirá la dosis que es mejor para usted. Puede ajustarse la dosis hasta 120 mg al día dependiendo de su respuesta a Duloxetina.
Para Fibromialgia y dolor musculo esquelético crónico:
La dosis normal de inicio de Duloxetina es de 30 mg una vez al día, para luego aumentar de acuerdo a indicación médica y respuesta a 60 mg una vez al día.
Para no olvidar la toma de Duloxetina, puede serle útil tomarlo a las mismas horas todos los días.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

Comente con su médico durante cuánto tiempo debe tomar Duloxetina. No deje de tomar Duloxetina, o cambie su dosis sin consultar con su médico. Es importante tratar su enfermedad de forma adecuada para ayudarle a mejorar. Si no se trata, puede que su enfermedad no desaparezca y puede llegar a ser más grave y más difícil de tratar.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si ha tomado Nitidex ® en cantidades superiores a las recomendadas por error, consulte con su médico en forma inmediata. Dentro de los síntomas producidos por una sobredosis se incluyen somnolencia, coma, síndrome serotoninérgico (una reacción rara que puede causar sensación de intensa felicidad, somnolencia, torpeza, inquietud, sensación de estar bebido, fiebre, sudoración o rigidez muscular) convulsiones, vómitos y alta frecuencia cardíaca. Aunque los síntomas de intoxicación pueden variar de una persona a otra según la edad, el peso y la respuesta al medicamento.

Concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de toxicología:
Hospital del Pediatria Dr Ricardo Gutierrez 011 4962-6666/2247
Hospital Dr A. Posadas Tel 011 4654-6648 / 4658-7777

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. De todas formas, si es la hora de la siguiente dosis, salte la dosis olvidada y tome una dosis única como lo hace normalmente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. No tome más cantidad de Duloxetina de la prescrita para usted en un día.

Si interrumpe el tratamiento con Nitidex ®

NO deje de tomar sus cápsulas sin el consejo de su médico aunque se encuentre mejor. Si su médico piensa que usted no necesita seguir tomando Duloxetina, él o ella le indicarán que reduzca su dosis durante al menos 2 semanas antes de dejar el tratamiento.
Algunos pacientes, que dejan repentinamente el tratamiento con Duloxetina han presentado síntomas tales como: mareos, sensación de hormigueo como pinchazos o sensación de calambre eléctrico (especialmente en la cabeza), alteraciones del sueño (sueños intensos, pesadillas, incapacidad para dormir), fatiga, somnolencia, sensación de inquietud o agitación, sensación de ansiedad, náuseas o vómitos, temblor, dolores de cabeza, dolor muscular, sensación de irritabilidad, diarrea y sudoración excesiva o vértigo. Estos síntomas normalmente no son importantes y desaparecen en unos pocos días, pero si usted tiene síntomas que sean molestos pida consejo a su médico.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

ORIGINAL

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

¿CÚALES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER NITIDEX®?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos efectos normalmente son de leves a moderados y desaparecen, con frecuencia, en unas pocas semanas.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- dolor de cabeza, somnolencia.
- malestar (náuseas), sequedad de boca.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- pérdida de apetito
- dificultad para dormir
- sensación de agitación
- disminución del deseo sexual
- ansiedad
- dificultad o incapacidad para tener un orgasmo
- sueños inusuales
- mareos
- sensación de lentitud
- temblor
- adormecimiento, incluyendo adormecimiento, picor u hormigueo en la piel
- visión borrosa.
- acúfenos (percepción de sonidos en el oído cuando no hay sonido en el exterior).
- sentir palpitaciones en el pecho.
- aumento de la tensión arterial, rubor.
- aumento de bostezos.
- estreñimiento, diarrea, dolor de estómago, vómitos, ardor de estómago o indigestión, gases.
- aumento de sudoración
- erupción (picor)
- dolor muscular, espasmos musculares
- dolor al orinar, orinar con frecuencia
- dificultad para conseguir una erección, cambios en la eyaculación

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

- caídas (mayoritariamente en personas de edad avanzada)
- fatiga
- pérdida de peso.

Los niños y adolescentes menores de 18 años de edad con depresión tratados con este medicamento, sufrieron una disminución en el peso cuando comenzaron a tomar este medicamento. Tras 6 meses de tratamiento, el peso aumentó a niveles similares de otros niños y adolescentes de la misma edad y sexo.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- inflamación de la garganta que provoca ronquera.
- pensamientos suicidas
- dificultad para dormir
- rechinar de diente
- sensación de desorientación
- falta de motivación.
- espasmos y movimientos involuntarios de los músculos
- sensación de inquietud o incapacidad para permanecer sentado o estar quieto,
- nerviosismo
- dificultad para concentrarse
- cambios en el sentido del gusto
- dificultad para controlar movimientos p. ej: falta de coordinación o movimientos involuntarios de los músculos, síndrome de piernas inquietas
- sueño de baja calidad
- dilatación de las pupilas (el punto negro del centro del ojo), problemas de visión.
- sensación de mareo o vértigo
- dolor de oído.
- latidos rápidos y/o irregulares del corazón.
- desvanecimientos, mareos, sensación de mareo o desvanecimiento al levantarse
- frío en los dedos de las manos y/o pies.
- espasmos de la garganta,
- sangrado de la nariz. vomitar sangre, o heces de color negro,
- gastroenteritis, eructos, dificultad para tragar.
- inflamación del hígado que puede causar dolor abdominal y coloración amarilla de la piel o de la parte blanca de los ojos.
- sudores nocturnos

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

- ronchas,
- sudores fríos
- sensibilidad a la luz del sol
- aumento de la tendencia a tener hematomas.
- rigidez muscular, espasmos musculares.
- dificultad o incapacidad para orinar, dificultad para comenzar la micción, necesidad de orinar durante la noche, necesidad de orinar más de lo normal, disminución del flujo de orina.
- sangrados vaginales anormales, periodos menstruales anormales, incluyendo menstruaciones abundantes, dolorosas, irregulares o prolongadas, excepcionalmente menstruaciones ligeras o faltas,
- dolor en los testículos o escroto.
- dolor en el pecho,
- sensación de frío,
- sed,
- sensación de calor
- alteración en la forma de caminar
- aumento de peso.

Duloxetina puede provocar efectos de los que puede no darse cuenta, tales como incremento de las enzimas hepáticas o de los niveles de potasio en sangre, creatinfosfoquinasa, azúcar o colesterol.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- reacciones alérgicas graves, que causen dificultad para respirar o mareos con hinchazón de la lengua o labios, reacciones alérgicas.
- disminución de la actividad de la glándula tiroides, que puede causar cansancio o aumento de peso.
- deshidratación, bajos niveles de sodio en sangre (mayoritariamente en personas de edad avanzada; los síntomas pueden incluir sensación de mareo, debilidad, confusión, sueño o mucho cansancio, náuseas o vómitos, los síntomas más serios son desvanecimientos, convulsiones o caídas), síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). comportamiento suicida, manía (hiperactividad, pensamiento acelerado y disminución de la necesidad de dormir), alucinaciones, agresividad e ira.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

- "Síndrome serotoninérgico" (una reacción rara que puede causar sensación de intensa felicidad, somnolencia, torpeza, inquietud, sensación de estar bebido, fiebre, sudoración o rigidez muscular), convulsiones.
- Algunos tipos de enfermedades pulmonares (enfermedad pulmonar intersticial o neumonia eosinofílica)
- aumento de la presión en el ojo (glaucoma).
- inflamación de la boca
- sangre roja brillante en las heces
- mal aliento.
- fallo hepático, coloración amarilla de la piel o de la parte blanca de los ojos (ictericia).
- Síndrome de Stevens-Johnson (enfermedad grave con formación de ampollas en la piel, boca, ojos y genitales), reacciones alérgicas graves que causan hinchazón de la cara o garganta (angioedema).
- contracciones del músculo de la mandíbula.
- olor inusual de la orina.
- síntomas menopáusicos
- producción anormal de leche materna en hombres o mujeres.
- tos, sibilancias y falta de aliento, que pueden ir acompañados de fiebre alta.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

- inflamación de los vasos sanguíneos de la piel (vasculitis cutánea).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano del ANMAT. 08003331234.

¿CÓMO DEBO CONSERVAR NITIDEX®?

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en él. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30ºC. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

ORIGINAL

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

PRESENTACIONES

NITIDEX Cápsulas 30 mg y 60 mg: envases conteniendo 14, 28, 500 y 1000 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes, siendo estas dos últimas presentaciones de uso exclusivamente hospitalario.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°55.212
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta profesional.

Fecha de última revisión: 01/19

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-90927017-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 7 de Octubre de 2019

Referencia: EX-2019-12019410 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.10.07 12:01:48 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.10.07 12:01:50 -03'00'