



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **4458**

BUENOS AIRES, **06 AGO 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020133-09-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CYMBALTA / DULOXETINA (como Clorhidrato), Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON GRANULOS CON RECUBRIMIENTO ENTERICO, 30mg y 60mg, aprobada por Certificado N° 52.004.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y las Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 270 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4 4 5 8

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CYMBALTA / DULOXETINA (como Clorhidrato), Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON GRANULOS CON RECUBRIMIENTO ENTERICO, 30mg y 60mg, aprobada por Certificado N° 52.004 y Disposición N° 0943/05, propiedad de la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), cuyos textos constan de fojas 102 a 136, 138 a 172 y 174 a 208.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0943/05 los prospectos autorizados por las fojas 102 a 136, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.004 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **4458**

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020133-09-1

DISPOSICION N°

js

4458

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4458** los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.004 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CYMBALTA / DULOXETINA (como Clorhidrato), Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON GRANULOS CON RECUBRIMIENTO ENTERICO, 30mg y 60mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0943/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-013647-04-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5018/09 .-	Prospectos de fs. 102 a 136, 138 a 172 y 174 a 208, corresponde desglosar de fs. 102 a 136.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), Titular del Certificado de Autorización N° 52.004 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....de 2010

06 AGO 2010

Expediente N° 1-0047-0000-020133-09-1

DISPOSICIÓN N°

[Handwritten signature]

4458

[Handwritten signature]
 DR. CARLOS CHIALE
 INTERVENTOR
 ANMAT

102

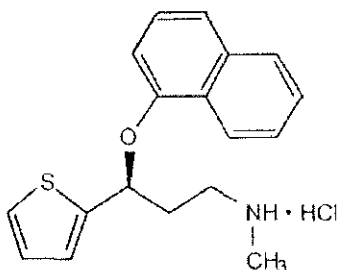
CYMBALTA®
DULOXETINA (como Clorhidrato)

Cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico

Venta bajo receta archivada. Industria Norteamericana

DESCRIPCIÓN

Cymbalta® (clorhidrato de duloxetina) es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN) de administración oral. Su denominación química es clorhidrato de (+)-(S)-N-metil - γ - (1-naftiloxi) - 2 -tiofenopropilamina. La fórmula empírica es C₁₈H₁₉NOS·HCl, que corresponde a un peso molecular de 333.88. La fórmula estructural es:



El clorhidrato de duloxetina es un sólido de un color que va de blanco a blanco ligeramente pardo, y que es ligeramente soluble en agua.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula con gránulos con recubrimiento entérico de **CYMBALTA 30mg** contiene:
Duloxetina base (como clorhidrato) 30 mg.

Excipientes c.s.: Sacarosa, Esferas de Azúcar, Talco, Hipromelosa, Acetato Succinato de Hipromelosa, Dióxido de titanio y Citrato de Trietilo. Las cápsulas de gelatina contienen, además de ésta, Índigo Carmín, Óxido de hierro negro, Óxido de hierro amarillo, Dióxido de Titanio y Lauril Sulfato de Sodio.

Cada cápsula con gránulos con recubrimiento entérico de **CYMBALTA 60mg** contiene:
Duloxetina base (como clorhidrato) 60 mg.

Excipientes c.s.: Sacarosa, Esferas de Azúcar, Talco, Hipromelosa, Acetato Succinato de Hipromelosa, Dióxido de titanio y Citrato de Trietilo. Las cápsulas de gelatina contienen, además de ésta, Índigo Carmín, Óxido de hierro amarillo, Dióxido de Titanio y Lauril Sulfato de Sodio.

Los gránulos están diseñados para prevenir la degradación del fármaco en el medio ácido del estómago.

SONIA SEINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA SUD ARGENTINA

4458

CLASIFICACION TERAPEUTICA

Antidepresivo. Código ATC: N06AX21.

INDICACIONES Y USO

Desorden Depresivo Mayor

Cymbalta está indicada para el tratamiento del Desorden Depresivo Mayor (sus siglas en Inglés; MDD).

La eficacia de Cymbalta ha sido establecida en estudios placebo-controlados de 8 y 9 semanas de duración en pacientes ambulatorios que cumplieran el criterio de diagnóstico DSM-IV para Desorden Depresivo Mayor (ver ESTUDIOS CLÍNICOS).

No se ha estudiado la efectividad de Cymbalta en paciente hospitalizados con Desorden Depresivo Mayor.

La efectividad de Cymbalta en uso a largo plazo, es decir, durante más de 9 semanas, para Desorden Depresivo Mayor ha sido sistemáticamente evaluada en 2 estudios placebo-controlados (ver ESTUDIOS CLÍNICOS). El médico que elige usar Cymbalta por periodos de tiempo prolongado debería periódicamente evaluar la utilidad del fármaco en el largo plazo en pacientes individuales.

Dolor neuropático periférico de origen diabético

Cymbalta está indicado para el manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica de origen diabético (sus siglas en Inglés; DPNP) (ver ESTUDIOS CLÍNICOS).

Desorden de Ansiedad Generalizada

Cymbalta está indicada para el tratamiento del Desorden de Ansiedad Generalizada (sus siglas en inglés; GAD)

La eficacia de Cymbalta en el tratamiento del Desorden de Ansiedad Generalizada fue establecida en tres ensayos de 9 ó 10 semanas controlados con placebo en pacientes ambulatorios que cumplieran los criterios diagnósticos del DSM-IV para el trastorno de ansiedad generalizada (ver ESTUDIOS CLÍNICOS).

No se ha evaluado sistemáticamente en ensayos controlados la eficacia del uso de Cymbalta a largo plazo para el Desorden de Ansiedad Generalizada, es decir, durante más de 10 semanas.

Fibromialgia

Cymbalta está indicada para el tratamiento de la Fibromialgia.

La Fibromialgia es una diagnosis clínica. El criterio de diagnóstico para Fibromialgia definido por el Colegio Americano de Reumatología es el más ampliamente aceptado. Este criterio define un dolor generalizado en los 4 cuadrantes del cuerpo y del esqueleto axial con una duración mayor a 3 meses y con 11 o más de 18 puntos sensibles. El criterio del Colegio Americano de Reumatología fue usado como el criterio de diagnóstico principal en los 5 estudios clínicos realizados. (ver ESTUDIOS CLÍNICOS)

SONIA SEINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
E.L.L.L.L. INTERAMERICANA SUC ARGENTINA

4458 124

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinámica

Aunque aún se desconocen los mecanismos exactos de la acción antidepresiva, inhibidora del dolor y ansiolítica de la duloxetina en los seres humanos, se considera que la acción antidepresiva e inhibidora del dolor está relacionada con la potenciación de la actividad serotoninérgica y noradrenérgica de la duloxetina en el sistema nervioso central (SNC). Estudios preclínicos han demostrado que la duloxetina es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina neuronal, y un inhibidor débil de la recaptación de dopamina. La duloxetina no tiene afinidad significativa por los receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos, opioides, de glutamato y GABA *in vitro*. La duloxetina no inhibe la monoaminoxidasa (MAO). La duloxetina, dependiendo de la dosis, incrementa los niveles extracelulares de la serotonina y norepinefrina en varias áreas del cerebro de los animales. La duloxetina experimenta un extenso metabolismo, pero no se ha demostrado que los principales metabolitos circulantes contribuyan significativamente en la actividad farmacológica de la duloxetina.

Farmacocinética

La duloxetina tiene una vida media de eliminación de alrededor 12 horas (rango entre 8 y 17 horas) y su farmacocinética es proporcional a la dosis en el rango terapéutico. Por lo general, las concentraciones plasmáticas en el equilibrio (Steady – State) se logran luego de 3 días de dosificación. La eliminación de la duloxetina ocurre principalmente a través del metabolismo hepático que involucra a dos isoenzimas del Citocromo P450: la CYP2D6 y la CYP1A2.

Absorción y Distribución.- Se logra una buena absorción del clorhidrato de duloxetina administrado por vía oral. Existe un lapso de tiempo de 2 horas y media hasta que empieza la absorción (lapso de T), las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de duloxetina ocurrirán 6 horas después de la dosis. Los alimentos no afectan la C_{max} de duloxetina, pero retrasan el tiempo que lleva alcanzar las concentraciones pico de 6 a 10 horas y, disminuyen ligeramente la extensión de la absorción (ABC) en aproximadamente 10%. Existe un retraso de 3 horas en la absorción y un incremento de un tercio en la depuración aparente de la duloxetina durante la noche en comparación con la mañana.

El volumen de distribución aparente promedio es de alrededor 1640 L. La duloxetina está altamente unida (>90%) a las proteínas en el plasma humano, uniéndose principalmente a la albúmina y a la glicoproteína ácida α -1. La unión de la duloxetina a las proteínas plasmáticas no se ve afectada por el deterioro renal o hepático.

Metabolismo y Eliminación.- La Biotransformación y la disposición de la duloxetina en humanos han sido determinadas después de la administración oral de la duloxetina marcada con ^{14}C . La duloxetina constituye cerca del 3% del material total radiomarcado en el plasma, indicando que ésta experimenta un extenso metabolismo hacia numerosos metabolitos. Las principales vías de biotransformación de la duloxetina incluyen la oxidación del anillo naftilo, seguido de una conjugación y posterior oxidación. Tanto la CYP2D6 como la CYP1A2 catalizan la oxidación del anillo de naftilo *in vitro*. Los 2 principales metabolitos encontrados en el plasma y orina son el glucurónido conjugado de 4-hidroxi duloxetina y el sulfato conjugado de 5-hidroxi, 6-metoxi duloxetina. Muchos metabolitos adicionales han sido identificados en la orina, algunos de ellos sólo representaban vías menores de eliminación. Los principales metabolitos de circulación no son farmacológicamente activos. En la orina sólo se encuentran trazas (<1% de la dosis) de

4458

duloxetina sin cambio. La mayor parte (alrededor del 70%) de la dosis de duloxetina aparece en la orina como metabolitos de la duloxetina; cerca del 20% es excretado en las heces.

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 simple de 40 mg en mujeres saludables mayores (65 a 77 años) y en mujeres saludables de mediana edad (32 a 50 años). No hubo diferencia en la C_{max}, sin embargo, el área bajo la curva (ABC) de la duloxetina fue de alguna manera (cerca del 25%) más alta y la vida media fue cerca de 4 horas más larga 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 (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

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

Raza.- No se ha conducido ningún estudio específico de farmacocinética destinado a investigar los efectos según la raza.

Insuficiencia Renal.- Se dispone de información limitada acerca de los efectos de la duloxetina en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal (ESRD). Luego de una dosis única de 60 mg de duloxetina, los valores de C_{max} y el área bajo la curva (ABC) fueron aproximadamente 100% mayores en pacientes que sufren de enfermedades renales en estadio terminal y que reciben hemodiálisis crónica intermitente, en comparación con sujetos de función renal normal. Sin embargo, la vida media de eliminación fue similar en ambos grupos. Los valores ABC (área bajo la curva) de los principales metabolitos de circulación, glucorónido de 4-hidroxi duloxetina y sulfato de 5-hidroxi, 6-metoxi duloxetina, excretados principalmente en la orina, fueron aproximadamente de 7 a 9 veces más altos y se esperaría que estos aumenten aún más con una dosificación múltiple. No se han realizado estudios en pacientes con grado moderado de disfunción renal, pero el análisis farmacocinético de la población sugiere que la disfunción renal leve no tiene efectos significativos en el clearance aparente de la duloxetina. Cymbalta está contraindicada en pacientes con ESRD o insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 mL/min), (ver CONTRAINDICACIONES, DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia Hepática.- En pacientes con insuficiencia hepática, puede ocurrir una disminución en el metabolismo y eliminación de la duloxetina. Luego de una dosis única de 20 mg 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 saludables de igual género y edad, con un aumento de 5 veces en la exposición media (ABC). A pesar de que la C_{max} fue similar a la de los pacientes normales, en pacientes cirróticos, la vida media fue aproximadamente 3 veces más larga. Cymbalta está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática (ver CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES y DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

SONIA SEINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EJ LILLY-INTERAMERICA, INC SUC ARGENTINA

4458

706

ESTUDIOS CLÍNICOS

Desorden Depresivo Mayor

CYMBALTA se estudió en un plan de investigación que incluyó 3.158 pacientes (exposición de 1.285 pacientes al año) que cumplieran los criterios de DSM-IV de depresión mayor. La eficacia de CYMBALTA, a la dosis recomendada de 60 mg una vez al día, se demostró en tres de tres ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo a dosis única en pacientes adultos ambulatorios con trastorno depresivo mayor.

En conjunto, la eficacia de CYMBALTA ha sido demostrada a dosis diarias entre 60 y 120 mg en un total de cinco de los siete estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, a dosis únicas en pacientes adultos ambulatorios con trastorno depresivo mayor.

CYMBALTA demostró superioridad estadística sobre placebo medido mediante la mejoría en la puntuación total en la escala de Hamilton para la depresión (Hamilton Depression Rating Scale, HAMD) de 17 ítems (incluyendo tanto síntomas emocionales como somáticos de la depresión). Las tasas de respuesta y remisión fueron también más altas, de forma estadísticamente significativas, con CYMBALTA comparadas frente a placebo. Sólo una pequeña proporción de los pacientes incluidos en el ensayo clínico pivotal tuvo depresión grave (valores iniciales HAM-D > 25).

El efecto de CYMBALTA 60 mg una vez al día en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) con depresión se examinó específicamente en un estudio, el cual mostró una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la puntuación en la escala HAMD 17 para pacientes tratados con duloxetina, en comparación con los tratados con placebo. La tolerabilidad de CYMBALTA 60 mg una vez al día en pacientes de edad avanzada fue comparable a la observada en los pacientes adultos más jóvenes. Sin embargo, los datos sobre pacientes de edad avanzada expuestos a la dosis máxima (120 mg una vez al día) son limitados, por lo que se recomienda tener precaución al tratar a este grupo de población.

En un ensayo de prevención de recaídas, los pacientes que respondieron a un tratamiento abierto de 60 mg de CYMBALTA una vez al día durante 12 semanas fueron aleatorizados a tomar CYMBALTA 60 mg una vez al día o placebo durante 6 meses más. CYMBALTA 60 mg una vez al día demostró superioridad estadísticamente significativa frente a placebo ($p=0.004$) en la variable principal de eficacia, la prevención de la recaída depresiva, medida mediante el tiempo hasta la recaída. La incidencia de recaídas durante el periodo de seguimiento de 6 meses doble ciego fue de 17% para duloxetina y 29% para placebo.

Dolor neuropático periférico de origen diabético

La eficacia de CYMBALTA como tratamiento para el dolor neuropático diabético se estableció en dos ensayos clínicos aleatorizados de 12 semanas de duración, doble ciego, controlados con placebo, a dosis fijas, en pacientes adultos (de 22 a 88 años) con dolor neuropático diabético durante al menos 6 meses. Aquellos pacientes que cumplieran criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor fueron excluidos de estos ensayos. La variable primaria de eficacia fue la media semanal del dolor medio determinado cada 24 horas, recogido por los pacientes en su cuaderno de seguimiento diario, utilizando una escala Likert de 11 puntos.


SONIA SEINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA SOC ARGENTINA

4758

707

En ambos estudios, CYMBALTA 60 mg administrados una y dos veces al día disminuyeron significativamente el dolor, comparado con placebo. El efecto en algunos pacientes fue evidente en la primera semana de tratamiento. La diferencia en la mejoría media entre los dos brazos de tratamiento activo no fue significativa. Se registró una reducción declarada del dolor de al menos 30 % en aproximadamente el 65 % de los pacientes tratados con duloxetina, frente a un 40 % de los tratados con placebo. Las cifras correspondientes a una reducción del dolor de al menos 50 % fueron 50 % y 26 %, respectivamente. Las tasas de respuesta clínica (mejora en el dolor del 50 % o superior) fueron analizadas según los pacientes experimentaran o no somnolencia durante el tratamiento. Para aquellos pacientes que no experimentaron somnolencia, la respuesta clínica se observó en un 47 % de los pacientes que recibieron duloxetina, frente al 27 % de los pacientes tratados con placebo. Las tasas de respuesta clínica en pacientes que presentaron somnolencia fueron del 60 % en los tratados con duloxetina, y del 30 % en los tratados con placebo. Era improbable que los pacientes que no hubieran mostrado una reducción del dolor del 30% dentro de los 60 primeros días de tratamiento, alcanzaran estos niveles más tarde.

En un ensayo abierto no controlado a largo plazo, la disminución del dolor en pacientes que respondieron a un tratamiento agudo de 8 semanas de duración con una dosis de 60 mg de CYMBALTA administrada una vez al día, se mantuvo durante otros 6 meses. Esta disminución del dolor fue medida por el cambio medio en 24 horas en la puntuación del ítem de dolor del "Brief Pain Inventory" (BPI).

Desorden de Ansiedad Generalizada

CYMBALTA demostró una superioridad estadísticamente significativa sobre placebo en 5 de 5 ensayos, de los cuales 4 fueron ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y uno fue un ensayo de prevención de recaídas en pacientes adultos con trastorno de ansiedad generalizada.

CYMBALTA demostró una superioridad estadísticamente significativa sobre placebo medido mediante la mejoría en la puntuación total en la Escala de Hamilton para la Ansiedad (HAM-A) y mediante la puntuación global de la alteración de la funcionalidad de la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS). Las tasas de respuesta y remisión fueron más altas con CYMBALTA comparado con placebo. CYMBALTA mostró resultados de eficacia comparables a venlafaxina en términos de mejora en la puntuación total según la HAM-A.

En un ensayo de prevención de recaídas, los pacientes que respondieron a 6 meses de tratamiento agudo y abierto con CYMBALTA, fueron aleatorizados tanto a CYMBALTA como a placebo durante 6 meses adicionales. CYMBALTA de 60 mg a 120 mg una vez al día, demostró una superioridad estadísticamente significativa comparada con placebo ($p < 0,001$) en la prevención de recaídas, medida por el tiempo transcurrido hasta la recaída. La incidencia de recaída durante el período de seguimiento doble ciego de 6 meses de duración fue del 14 % para CYMBALTA y del 42 % para placebo.


SONIA SEINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA SUC. ARGENTINA

Fibromialgia

La eficacia de Cymbalta en el tratamiento de la Fibromialgia (con o sin depresión) ha sido evaluada en 5 estudios en dosis de hasta 120 mg. 4 de esos estudios (HMBO, HMCA, HMCJ y HMEF) fueron controlados con placebo e incluyeron 876 pacientes tratados con Duloxetina y 535 pacientes tratados con placebo. El quinto estudio (HMEH) fue un estudio a largo plazo no controlado con placebo e incluyó 350 pacientes tratados con Duloxetina. Toda vez que el dolor es el síntoma principal de la Fibromialgia y que la severidad de dicho dolor es por lo menos 1 de las medidas primarias en todos los estudios con Duloxetina, se requirió como criterio de inclusión un valor límite mayor igual a 4 para el valor promedio del dolor (inventario resumido; sus siglas en Inglés BPI).

Dos de los cuatro estudios controlados con placebo demostraron la efectividad de Cymbalta a dosis de 60 mg y 120 mg una vez al día y dosis de 60 mg dos veces al día. Dichos estudios (HMCA y HMCJ) mostraron eficacia tanto en el valor BPI promedio del dolor como en la impresión global del paciente respecto del mejoramiento (sus siglas en Inglés PGI) a los 3 meses de tratamiento. A dosis de 60 mg dos veces al día y 120 mg una vez al día, Cymbalta fue estadística y significativamente superior al placebo en demostrar respuesta ($\geq 50\%$ de reducción del valor BPI promedio del dolor. Adicionalmente, en los 4 estudios la reducción del dolor fue evidente a la primera semana. Estos resultados fueron también avalados por los estudios HMBO y HMEF.

Asimismo, Cymbalta demostró superioridad respecto del placebo en varias medidas secundarias que avalan los resultados primarios de eficacia. Fueron observados resultados muy positivos sobre la medida funcional específica para Fibromialgia (Cuestionario de impacto para Fibromialgia; sus siglas en Inglés FIQ), interferencia promedio en el valor BPI del dolor y en la impresión clínica global respecto de la severidad del dolor (sus siglas en Inglés CGI-severity).


Los análisis de los subgrupos no indicaron diferencias en los resultados del tratamiento en función de edad, género, raza, presencia o ausencia de depresión y uso previo o no de otros antidepresivos. Se demostró que el efecto analgésico de la Duloxetina sobre el dolor asociado con Fibromialgia era independiente de sus efectos sobre el humor.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Desorden Depresivo Mayor

La dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 60 mg una vez al día, independientemente de las comidas. En ensayos clínicos se han estudiado, desde una perspectiva de seguridad, dosis superiores a 60 mg/día hasta un máximo de 120 mg/día repetidas en varias dosis al día. Sin embargo, no existe evidencia clínica que sugiera que los pacientes que no responden a la dosis inicial recomendada se beneficien de incrementos en la dosis.

Normalmente la respuesta terapéutica se observa a las 2-4 semanas de tratamiento. Después de la consolidación de la respuesta antidepresiva se recomienda continuar con el tratamiento durante varios meses, con el fin de evitar las recaídas.


 SONIA SEINO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 EL LILLY INTERAMERICANA S.R.L. ARGENTINA

Dolor neuropático periférico de origen diabético

La dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 60 mg una vez al día, con o sin comidas. Se han evaluado en ensayos clínicos, desde una perspectiva de seguridad, dosis superiores a 60 mg una vez al día, hasta un máximo de 120 mg al día administradas en dosis igualmente divididas. La concentración plasmática de duloxetina muestra una gran variabilidad interindividual (ver Propiedades Farmacocinéticas), de ahí que algunos pacientes que responden de forma insuficiente a la dosis de 60 mg puedan beneficiarse de una dosis mayor.

La respuesta al tratamiento debe evaluarse a los 2 meses. En pacientes que presentan una respuesta inicial inadecuada, no es probable que se produzca una respuesta adicional transcurrido dicho período de tiempo.

El beneficio terapéutico se debe reevaluar regularmente (al menos cada 3 meses) (ver Estudios Clínicos).

Desorden de Ansiedad Generalizada

La dosis inicial recomendada en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada es de 30 mg una vez al día independientemente de las comidas. La dosis se debe incrementar a 60 mg en pacientes con respuesta insuficiente; ésta es la dosis habitual de mantenimiento en la mayoría de los pacientes.

En pacientes con Desórdenes Depresivos Mayores co-mórbidos, tanto la dosis de inicio como la de mantenimiento es de 60 mg una vez al día (ver la recomendación de la dosis anteriormente indicada).

Se ha demostrado que son eficaces dosis de hasta 120 mg al día, siendo evaluadas desde una perspectiva de seguridad en los ensayos clínicos. Por lo tanto, puede considerarse un escalado de la dosis de hasta 90 o 120 mg en aquellos pacientes con respuesta insuficiente a dosis de 60 mg. El escalado de la dosis debe basarse en la respuesta clínica y en la tolerabilidad.

Después de la consolidación de la respuesta, se recomienda continuar con el tratamiento durante varios meses para evitar recaídas.

Fibromialgia

Cymbalta debe ser administrada en una dosis total de 60 mg/día en un esquema de una vez al día, independientemente de las comidas.

El tratamiento deberá comenzar con 30 mg una vez al día por una semana para permitir el ajuste del paciente al medicamento antes de aumentar a 60 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden responder a la dosis de inicio. No hay evidencia que dosis mayores de 60 mg/día confieran beneficio adicional, aún en pacientes que no responden a esta dosis, y dosis mayores a 60 mg/día están asociadas con una tasa más alta de reacciones adversas.

La eficacia de Cymbalta en pacientes con Fibromialgia se ha demostrado por estudios placebo controlados de hasta 3 meses.

SONIA SEINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EULILLY INTER-AMERICANA SUC ARGENTINA

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) (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Cymbalta está contraindicada en pacientes que sufren de enfermedades renales en etapa terminal o enfermedades renales severas (clearance de creatinina <30 mL/min).

Dosificación para Pacientes con Deterioro Hepático.- Así como con todos los antidepresivos, la administración de Cymbalta en pacientes con enfermedad hepática deberá ser abordada con precaución. 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). Cymbalta está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática.

Dosificación en Niños y Adolescentes.- No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de duloxetina en pacientes menores de 18 años de edad. Por ello la administración de Cymbalta a niños y adolescentes está contraindicada. Toda persona que considere el uso de Cymbalta o de cualquier otro antidepresivo en niños o adolescentes deberá evaluar los riesgos potenciales frente a la necesidad clínica.

Tratamiento de mujeres embarazadas durante el tercer trimestre de embarazo.- Los neonatos expuestos a ISRS o ISRN a fines del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requirieron hospitalización prolongada, asistencia respiratoria y alimentación por sonda gástrica.

Cymbalta solo debe usarse en el embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo para el feto.

Lactancia.- Se desconoce la seguridad de uso de lactantes, por lo que se recomienda no amamantar durante el tratamiento con Duloxetina.

Dosificación para Paciente Ancianos.- No se recomienda el ajuste de las dosis para pacientes mayores sobre la base de la edad. Sin embargo, como con cualquier fármaco efectivo en el tratamiento del Desorden Depresivo Mayor, se deberá tener mucho cuidado al tratar ancianos. Cuando se individualize la dosis, se deberá tener un cuidado especial al momento de aumentar la dosis.

Discontinuación del Tratamiento

Como cualquier otro fármaco efectivo en el tratamiento del Desorden Depresivo Mayor, cuando se discontinúe Cymbalta después de más de una semana de terapia, por lo general se recomienda que la dosificación sea reducida progresivamente para minimizar el riesgo de los síntomas de la discontinuación. Luego de la discontinuación abrupta en los estudios clínicos placebo-controlado de una duración de hasta 9 semanas, los siguientes síntomas ocurrieron en un porcentaje mayor o igual al 2% y en un porcentaje relativamente más alto de pacientes tratados con duloxetina en comparación con aquellos que discontinuaron el placebo: vértigo, náuseas, dolor de cabeza, parestesia, vómitos, irritabilidad y pesadillas.

Pacientes que cambiaron desde o hacia un Inhibidor de la Monoaminoxidasa

Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la suspensión de un IMAO y la iniciación de una terapia con Cymbalta. Además, se deberán dejar pasar por lo menos 5 días luego de

4458

suspender la terapia con Cymbalta antes de empezar una con un IMAO (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad

Alergia a la duloxetina ó a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Inhibidores de la Monoamino Oxidasa

Está contraindicado el uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAOs) (ver ADVERTENCIAS).

Glaucoma de Ángulo Estrecho No Controlado

En estudios clínicos, el uso de duloxetina fue asociado a un incremento del riesgo de midriasis; por lo tanto, su uso no es recomendado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no controlado.

Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática

Insuficiencia Renal severa (Clearance de Creatinina < 30 ml/min)

Inhibidores potentes de la CYP1A2

Cymbalta no debe utilizarse en combinación con fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino dado que la combinación da lugar a concentraciones plasmáticas de duloxetina elevadas (ver INTERACCIONES - Potencial de Otros Fármacos para afectar la Duloxetina).

Hipertensión no controlada

El inicio del tratamiento con Cymbalta está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada, ya que esta situación podría exponer a los pacientes a un riesgo potencial de crisis hipertensiva (ver PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

ADVERTENCIAS

Úsese sólo por indicación y bajo vigilancia médica.

Inhibidores de Monoamino Oxidasa (IMAOs).- *En pacientes que reciben inhibidores de la recaptación de serotonina en combinación con inhibidores de la Monoamino Oxidasa, han habido reportes de reacciones serias, algunas veces fatales, que incluyen hipertermia, rigidez, mioclonus, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, y alteraciones en la condición mental que incluyen la agitación extrema que si progresa termina en delirio y coma. Estas reacciones también han sido reportadas en pacientes que recientemente habían discontinuado el uso de inhibidores de la recaptación de serotonina y que fueron posteriormente iniciados 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 la norepinefrina, se recomienda que la duloxetina no sea usada 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.*

SONIA SEINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

1758

112

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con depresión 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 médicos 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

Los siguientes síntomas han sido reportados en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Desorden Depresivo Mayor como para otras indicaciones (Psiquiátricas y no Psiquiátricas): ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (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 pediátricos y/o adultos deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descritos 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 que la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas.

Cymbalta no ha sido estudiada en pacientes pediátricos menores de 18 años y su uso no está dirigido a este grupo etario. (Ver PRECAUCIONES, Suicidio)

Análisis conjuntos de ensayos a corto plazo controlados con placebo sobre fármacos antidepresivos (ISRS y otros) mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años de edad) con Desorden Depresivo Mayor y otros trastornos psiquiátricos. Estudios de corto plazo no mostraron ningún aumento del riesgo de suicidalidad con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años de edad; hubo una reducción con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años de edad o más. Hubo una variación considerable del riesgo de suicidalidad de un fármaco a otro, pero se observó una tendencia hacia un aumento en los pacientes más jóvenes en casi todos los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de suicidalidad en las diversas indicaciones. La mayor incidencia se observó en el Desorden Depresivo Mayor.

Sin embargo, el riesgo de las diferencias (fármaco contra placebo) fue relativamente estable dentro de los estratos de edades y cruzando las indicaciones.

No hubo suicidios en ninguno de los ensayos pediátricos. Hubo suicidios en los ensayos con adultos, pero el número no fue lo suficientemente alto para sacar ninguna conclusión acerca del efecto del fármaco en el suicidio.

SONIA SEINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EJL LILLY-INTERAMERICAINC SUC ARGENTINA

No se sabe si el riesgo de suicidalidad se extiende al uso a más largo plazo, es decir, más allá de varios meses. Sin embargo, existe bastante evidencia de ensayos de mantenimiento controlados con placebo en adultos con depresión de que el uso de antidepresivos puede retardar la recurrencia de la depresión.

Deberá monitorearse apropiadamente y observarse atentamente a todos los pacientes tratados con antidepresivos por cualquier indicación para detectar empeoramiento clínico, suicidalidad y cambios inusuales de conducta, especialmente durante los meses iniciales de un régimen de terapia medicamentosa y al aumentar o reducir las dosis.

Examinación de pacientes para detectar trastorno de bipolaridad - Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno de bipolaridad. En términos generales, aunque no se ha establecido mediante ensayos controlados, se considera que el tratamiento de tal episodio con sólo un antidepresivo puede aumentar la posibilidad de precipitación de un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de trastorno de bipolaridad. Se desconoce si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar un tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en situación de riesgo de un trastorno de bipolaridad; tal examen debe incluir una historia psiquiátrica detallada, que incluya antecedentes familiares de suicidio, trastorno de bipolaridad y depresión. Se debe tener en cuenta que el uso de Cymbalta no está aprobado para tratar la depresión bipolar.

Síndrome de serotonina — Es posible que se desarrolle un síndrome de serotonina con potencial peligro de muerte con los ISRN e ISRS (por ejemplo paroxetina, fluoxetina), incluyendo el tratamiento con Cymbalta. Se recomienda precaución si se utiliza CYMBALTA conjuntamente con antidepresivos serotoninérgicos como ISRS, tricíclicos como clomipramina o amitriptilina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), venlafaxina o triptanos, tramadol, petidina, triptófano y con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAO). Los síntomas del síndrome de serotonina pueden incluir cambios de estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (p. ej., taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea).

El riesgo del síndrome serotoninérgico con inhibidores selectivos reversibles de la monoaminoxidasa, como moclobemida, es más bajo. No obstante, el uso concomitante de Cymbalta con IMAOs recetados para tratar la depresión está contraindicado (*Ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS, Inhibidores de Monoamino Oxidasa*).

Si el tratamiento concomitante de Cymbalta con un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (triptano) está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente al principio del tratamiento y cuando se aumenta la dosis. No se recomienda el uso concomitante de Cymbalta con precursores de serotonina (como triptófano) (*Ver PRECAUCIONES, Interacciones con Fármacos*).


SONIA SEINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA S.A. ARGENTINA

4458
14

PRECAUCIONES

Generales

Efectos en la Presión Sanguínea.- En estudios clínicos, el tratamiento con duloxetina fue asociado con incrementos de la presión sanguínea en un promedio de 2 mm Hg para la presión sistólica y de 0.5 mm Hg para la presión diastólica en comparación con el tratamiento con placebo (ver REACCIONES ADVERSAS, Cambios en los de Signos Vitales).

La duloxetina está asociada con un incremento en la presión sanguínea en algunos pacientes. En pacientes con hipertensión y/o otros trastornos cardiacos conocidos, se recomienda un seguimiento clínico adecuado de la presión arterial.

Hipotensión ortostática y síncope.- Se han referido hipotensión ortostática y síncope con dosis terapéuticas de duloxetina. Tienden a producirse síncope e hipotensión ortostática durante la primera semana de terapia, pero pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento con duloxetina, especialmente después de aumentar la dosis. El riesgo de caídas de la presión sanguínea puede ser mayor en pacientes que toman medicamentos concomitantes que inducen hipotensión ortostática (como antihipertensivos) o que son inhibidores potentes del CYP1A2 (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA; Interacciones Fármaco – Fármaco y PRECAUCIONES; Interacciones con Fármacos) y en pacientes tratados con dosis de más de 60 mg de duloxetina por día. Debe considerarse la suspensión de la duloxetina en pacientes que sufren hipotensión ortostática sintomática y/o síncope durante la terapia con duloxetina.

Activación de Manía / Hipomanía.- En estudios placebo-controlados en pacientes con Desorden Depresivo Mayor, la activación de manía o hipomanía fue reportada en el 0.1% (1/1139) de los pacientes tratados con duloxetina y en el 0.1% (1/777) de los pacientes tratados con placebo. 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 Desorden Depresivo Mayor. Al igual que con otros agentes, la duloxetina debería ser usada con precaución en pacientes con un historial de manía.

Suicidio.- La posibilidad de un intento de suicidio es inherente al Desorden Depresivo Mayor y a otros desórdenes psiquiátricos y podría persistir hasta que ocurra una remisión significativa. Una supervisión cercana de los pacientes de alto riesgo debería acompañar a la terapia inicial.

La práctica clínica con los tratamientos antidepresivos indica que el riesgo de suicidio podría incrementarse en las primeras fases de la recuperación. Las prescripciones de Cymbalta deberán ser por la cantidad menor de cápsulas compatible con el buen manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

La duloxetina no ha sido estudiada en pacientes menores de 18 años de edad y su uso en dichos pacientes está contraindicado.

Aunque no se ha establecido que la duloxetina desempeñe un rol causal en la inducción de éste tipo de eventos (intentos de suicidio), algunos análisis de datos grupales de estudios de antidepresivos en desórdenes psiquiátricos muestran un incremento del riesgo de pensamientos y/o conductas suicidas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes (< 25 años

SONIA SEINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EULILY INTERAMERICANA SUC ARGENTINA

de edad) comparados con placebo. Los datos de seguridad y eficacia obtenidos en adultos con desorden 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 de convulsión. Estos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. En estudios clínicos placebo-controlados en pacientes con Desorden Depresivo Mayor, las convulsiones ocurrieron en el 0.1%(1/1139) de los pacientes tratados con duloxetina y en el 0% (0/777) de los pacientes tratados con placebo. Tal como ocurre con otros fármacos efectivos en el tratamiento del Desorden Depresivo Mayor, la duloxetina debería ser prescrita con cuidado en pacientes con un historial de trastornos de convulsión.

Glaucoma de Ángulo Estrecho Controlado.- En estudios clínicos, la duloxetina fue asociada con un incremento en el riesgo de midriasis; por lo tanto, ésta no debería ser usada en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho controlado.

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 pudiera tener sobre la estabilidad del recubrimiento entérico de la duloxetina. Ya que la duloxetina en un medio ácido es rápidamente hidrolizada a naftol, se recomienda precaución al usar duloxetina en pacientes con condiciones que podrían hacer más lento el vaciado gástrico.

La duloxetina no ha sido sistemáticamente evaluada en pacientes con una historia reciente de infarto al miocardio o angina inestable. Los pacientes con estos diagnósticos por lo general fueron excluidos de los estudios clínicos durante las evaluaciones previas a la comercialización del producto. Sin embargo, se evaluaron los electrocardiogramas de 321 pacientes que recibieron duloxetina en estudios clínicos placebo-controlados y que tuvieron ECGs cualitativamente normales en la línea basal, y los datos indicaron que la duloxetina no está relacionada con el desarrollo de anomalías ECG clínicamente significativas (ver REACCIONES ADVERSAS, Cambios de Electrocardiogramas).

En ensayos clínicos de pacientes con neuropatía periférica de origen diabético (sus siglas en Inglés, DNP) controlados por placebo, los pacientes tratados con Cymbalta no tuvieron electrocardiogramas anormales en un porcentaje diferente de los pacientes del grupo de placebo (ver REACCIONES ADVERSAS, Cambios en los resultados del electrocardiograma).

En tres ensayos clínicos de Cymbalta sobre el manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica de origen diabético, la duración media de la diabetes fue de aproximadamente 12 años, el valor promedio de glucosa sanguínea en ayunas en la línea de base fue de 176 mg/dL y el de la hemoglobina A1c (HbA1c) del 7,8%.

En la fase de tratamiento agudo de 12 semanas de estos estudios, se observaron pequeños aumentos de la glucosa sanguínea en ayunas en los pacientes tratados con Cymbalta. La HbA_{1c} se mantuvo estable tanto en los pacientes tratados con Cymbalta como en los pacientes tratados con el placebo. En la fase de extensión de estos estudios, que duró hasta 52 semanas, hubo un aumento de la HbA_{1c} tanto en el grupo de Cymbalta como en el grupo de atención rutinaria, pero el aumento medio fue el 0,3% mayor en el grupo tratado con Cymbalta. También hubo un pequeño aumento de la glucosa sanguínea en ayunas en el

4458 MC

grupo tratado con Cymbalta. El colesterol total aumentó en los pacientes tratados con Cymbalta (2 mg/dL) y disminuyó en el grupo de atención rutinaria (6 mg/dL).

A pesar de que no se requieren reducciones en las dosis para pacientes con disfunciones renales de leves a moderadas, ocurrieron incrementos en las concentraciones plasmáticas de duloxetina en pacientes con ESRD y falla renal severa (clearance de creatinina <30 mL/min). Se tiene información limitada sobre los efectos de la duloxetina en dichos pacientes.

Hepatotoxicidad.- Se han notificado casos de daño hepático con duloxetina, incluyendo un aumento grave de las enzimas hepáticas (> 10 veces por encima del límite normal), hepatitis e ictericia (ver REACCIONES ADVERSAS). La mayoría de ellos ocurrieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de daño hepático fue predominantemente hepatocelular. La duloxetina debe emplearse con precaución en pacientes tratados con otros medicamentos que se asocian con daño hepático.

Ya que es posible que la duloxetina y el alcohol interactúen ocasionando daño hepático, o que la duloxetina agrave la enfermedad hepática preexistente, por lo general, no debe recetarse Cymbalta a pacientes que ingieren alcohol con frecuencia o que presentan evidencia de enfermedad hepática preexistente.

Hemorragia.- Se han notificado casos de anomalías hemorrágicas, como equimosis, púrpura y hemorragia gastrointestinal con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y con los inhibidores de la recaptación de la serotonina/noradrenalina (IRSN). Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes y /o medicamentos que se sabe que afectan la función plaquetaria y en pacientes con diátesis hemorrágica conocida.

Hiponatremia.- Se ha notificado en raras ocasiones casos de hiponatremia, predominantemente en pacientes de edad avanzada, al administrar Cymbalta. Se debe tener precaución en pacientes con riesgo elevado de hiponatremia como pacientes de edad avanzada, con cirrosis o pacientes que presenten deshidratación o en tratamiento con diuréticos. La hiponatremia puede deberse a un síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

La discontinuación de Cymbalta debe ser considerada en pacientes con hiponatremia sintomática y una intervención médica apropiada debe ser considerada.

Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, memoria frágil, confusión, debilidad e inestabilidad que puede llevar a una caída. Casos más severos y/o agudos han sido asociados con alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).- Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante el uso en combinación de Cymbalta con preparaciones fitoterápicas que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

SONIA SEINO
CO-DIRECTORA DE...
EL LILLY INTERAMERICANA SUC...

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 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.- La duloxetina se podría utilizar bajo diferentes nombres comerciales en varias indicaciones. Se debe evitar el uso de más de uno de estos productos de forma conjunta.

Sacarosa.- Las cápsulas de CYMBALTA contienen sacarosa. Los pacientes con rara intolerancia hereditaria a la fructosa, mala absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia a la enzima sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Interrupción del tratamiento.- Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, especialmente cuando el tratamiento se interrumpe de forma brusca (*ver REACCIONES ADVERSAS*). En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento bruscamente tuvieron lugar en aproximadamente un 45% de los pacientes tratados con Cymbalta y un 23% de los pacientes del grupo de placebo.

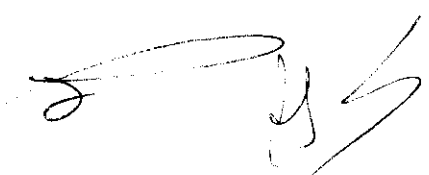
El riesgo de aparición de los síntomas de retirada con los ISRS y los IRSN puede depender de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento y del patrón de reducción de la dosis. Generalmente estos síntomas son de naturaleza leve a moderada, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en cuanto a intensidad. Los síntomas de retirada suelen aparecer en los primeros días tras la suspensión del tratamiento, aunque muy rara vez han habido notificaciones de estos síntomas en pacientes que inintencionadamente olvidaron tomar una dosis. Generalmente estos síntomas son autolimitados y suelen desaparecer en dos semanas, si bien en algunos pacientes pueden tener una duración más prolongada (2-3 meses o más). Se aconseja por lo tanto que la dosis de duloxetina se disminuya gradualmente a lo largo de un período de como mínimo dos semanas cuando se suspenda el tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente (*ver DOSIS y ADMINISTRACIÓN – Discontinuación del Tratamiento*).

Información para los Pacientes

Se recomienda a los médicos discutir los siguientes temas con los pacientes a los que prescribirán Cymbalta.

La cápsula de Cymbalta debe ser ingerida en su totalidad y no debe ser masticada o molida y el contenido tampoco debería ser esparcido en alimentos o mezclado con líquidos pues esto podría afectar el recubrimiento entérico.

Cualquier fármaco psicoactivo podría deteriorar las habilidades de juicio, funciones mentales o motoras. A pesar de que no se ha demostrado en estudios controlados que la duloxetina deteriora el desempeño psicomotor, la función cognitiva o memoria, ésta podría ser asociada con sedación y mareo. Por lo tanto, los pacientes deberían tener cuidado al operar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, hasta que estén razonablemente



seguros de que la terapia con duloxetina no afecta su habilidad para realizar dichas actividades.

Se le debería aconsejar a los pacientes informar a sus médicos si están tomando, o planean tomar, cualquier medicamento que se puede comprar sin receta, ya que existe una probabilidad de interacción.

A pesar de que la duloxetina no aumenta el deterioro de habilidades mentales y motoras provocadas por el alcohol, los pacientes deberían ser aconsejados de evitar consumir alcohol mientras toman duloxetina.

Se debería aconsejar a las pacientes notificar a sus médicos si están embarazadas o tiene intenciones de embarazarse durante la terapia.

Se debería aconsejar a las pacientes notificar a sus médicos si están amamantando.

Si los pacientes notasen mejoras con la terapia de duloxetina en un lapso de 1 a 4 semanas, se les debería aconsejar continuar con la terapia según lo indicado.

Pruebas de Laboratorio

No se recomiendan pruebas específicas de laboratorio.

INTERACCIONES

Potencial de Otros Fármacos para afectar a la Duloxetina

Tanto el CYP1A2 como el CYP2D6 son responsables del metabolismo de la duloxetina.

Inhibidores del CYP1A2.- Cuando se coadministraron 60 mg de duloxetina con 100 mg de fluvoxamina, un potente inhibidor de CYP1A2, a sujetos masculinos (n=14), el área bajo la curva (ABC) de la duloxetina aumentó aproximadamente 6 veces, la C_{max} aumentó alrededor de dos veces y media y el $t_{1/2}$ de la duloxetina aumentó aproximadamente 3 veces. Otros fármacos que inhiben el metabolismo del CYP1A2 incluyen cimetidina y antibióticos quinolónicos como ciprofloxacina y enoxacina.

Inhibidores de CYP2D6.- 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) disminuyó el clearance plasmático aparente de duloxetina (40 mg una vez al día) en aproximadamente 35% y se esperan grados de inhibición mayores con dosis más altas de Paroxetina. Efectos similares se podrían esperar con otros inhibidores de CYP2D6 (por ejemplo, fluoxetina, quinidina).

Inductores de CYP1A2.- Los análisis farmacocinéticos en la población han mostrado que los fumadores tienen concentraciones plasmáticas de duloxetina casi un 50 % más bajas que los no fumadores.

Potencial de la 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

SONIA SEING
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA SUC ARGENTINA

poco probable que tenga un efecto clínicamente significativo sobre el metabolismo de sustratos 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 sustrato del CYP2D6, el área bajo la curva (ABC) de la desipramina aumentó 3 veces. Por lo tanto, la coadministración de duloxetina con otros fármacos que son metabolizados por esta isoenzima y que tienen un índice terapéutico más estrecho, incluyendo ciertos antidepresivos (antidepresivos tricíclicos [ATCs] tales como nortriptilina, amitriptilina e imipramina y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina [ISRS] como fluoxetina), fenotiazinas y antiarrítmicos de Tipo 1C (por ejemplo propafenona, flecainida, encainida) o que inhiben esta enzima (por ejemplo, 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 co-administrado con duloxetina. Debido al riesgo de arritmias ventriculares serias y muerte súbita potencialmente asociada con niveles plasmáticos elevados de tioridazina, no se deberían co-administrar 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. Por lo tanto, y a pesar de que no se han realizado estudios clínicos, no se puede anticipar un aumento o disminución en el metabolismo de los sustratos de CYP3A (por ejemplo, anticonceptivos orales y otros agentes esteroideos) que resultan de la inducción o inhibición.

Anticoagulantes y agentes antiplaquetarios.- Se debe tener precaución cuando se combine duloxetina con anticoagulantes orales o agentes antiplaquetarios debido a un riesgo potencial incrementado de sangrado. Se han notificado además, incrementos en los valores de INR cuando se administra duloxetina junto con warfarina.

La Duloxetina podría tener una Interacción clínicamente importante con los siguientes Fármacos:

Alcohol.- Cuando duloxetina y etanol fueron administradas 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 la 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, alcohol y medicamentos sedantes (p.ej., benzodiazepinas, morfomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos sedantes). El uso concomitante de otros fármacos con actividad serotoninérgica (por ejemplo ISRN, ISRS, triptanos o tramadol) podría resultar en síndrome serotoninérgico.

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 excede 5.5. En condiciones extremadamente ácidas, la duloxetina, no protegida por un recubrimiento entérico, podría sufrir hidrólisis para formar

naftol. Los fármacos que elevan el pH gastrointestinal pueden conducir a una liberación más temprana de la duloxetina. Sin embargo, la coadministración 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 bomba de protones afecta la absorción de duloxetina.

Inhibidores de la Monoaminoxidasa.- Ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS.

La Duloxetina tuvo, o podría esperarse que tenga, interacciones sin importancia 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 altamente unido a una proteína, podría causar un incremento en las concentraciones libres del otro fármaco, y potencialmente, esto podría dar como resultado eventos adversos. A la inversa, los efectos adversos también podrían resultar por el desplazamiento de la duloxetina por otros fármacos altamente unidos.

Lorazepam.- Bajo condiciones de equilibrio (Steady-State), la duloxetina (60mg C/12 horas) no tuvo efectos sobre la cinética de lorazepam y el lorazepam (2mg 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 solo.

Temazepam.- Bajo condiciones de equilibrio (Steady-State), la duloxetina (20mg c/hora) no tuvo efectos sobre la cinética de temazepam y el temazepam (30mg c/hora) no tuvo efectos sobre la cinética de la duloxetina. Los niveles de 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/m^2), 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/m^2). 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/m^2).

En ratas hembras, dosis de dieta de duloxetina de hasta aproximadamente 27 mg/kg/día (2 veces la MRHD sobre una base de mg/m^2) o aproximadamente 36 mg/kg/día en machos (3 veces la MRHD sobre una base de mg/m^2) 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 primarios de rata; la duloxetina tampoco indujo el intercambio de cromátides hermanas en la médula ósea de hamsters Chinos *in vivo*.

Deterioro de la Fertilidad.- La duloxetina administrada oralmente ya sea en ratas machos ó hembras antes ó 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.- No existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a niveles de exposición sistémica (AUC) de duloxetina menores que los niveles máximos de exposición clínica. Se desconoce el riesgo potencial en los humanos. Al igual que con otros medicamentos serotoninérgicos pueden aparecer síntomas de discontinuación (por ejemplo hipotonía, temblor, nerviosismo, dificultad para alimentarse, dificultad respiratoria y convulsiones) retirada en el neonato si la madre ha tomado duloxetina poco antes del parto. Cymbalta se debe utilizar durante el embarazo solamente si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto. Las mujeres deben comunicar a su médico si quedan embarazadas, o tienen intención de quedar embarazadas, durante el tratamiento.

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 ratas que están amamantando. La duloxetina se excreta en la leche de mujeres lactantes. La dosis infantil diaria calculada en términos de mg/kg es de aproximadamente el 0,14% de la dosis materna. Ya que se desconoce la seguridad de la duloxetina en los bebés, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con Cymbalta.

Uso en Niños y Adolescentes

La seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas. Cymbalta no debe emplearse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos en general, se han observado con mayor frecuencia comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamientos opositoristas e ira) en comparación con aquellos tratados con placebo. No obstante, si basándose en la necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, se deberá monitorizar cuidadosamente la aparición de síntomas suicidas. Además no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

Uso Geriátrico

De los 2418 pacientes enrolados en estudios clínicos con duloxetina, 5.9% (143) tenían 65 años de edad o más. 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.

REACCIONES ADVERSAS

Se evaluaron las reacciones adversas mediante la recolección de eventos adversos, como resultado de exámenes físicos, signos vitales, peso, análisis de laboratorio y ECGs.

Las frecuencias establecidas de eventos adversos representan la proporción de individuos que experimentaron, por lo menos una vez, un acontecimiento adverso emergente del tratamiento del tipo que aparece en la lista. Un acontecimiento fue considerado como emergente del tratamiento si éste ocurría por primera vez o empeoraba mientras se recibía la terapia luego de la evaluación basal. Los eventos reportados durante los estudios no fueron necesariamente causados por la terapia, y las frecuencias no reflejaron las impresiones (evaluación) de causalidad de los investigadores.

Dado que los estudios clínicos son realizados bajo condiciones que varían ampliamente, las tasas de incidencia de los eventos adversos en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las obtenidas en estudios clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las observadas en la práctica médica común.

La tabla 1 incluye las reacciones adversas comunicadas por informes espontáneos posteriores a la comercialización y durante los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con depresión, trastorno de ansiedad generalizada, dolor neuropático diabético y fibromialgia que incluyeron a un total de 8.239 pacientes, 5.075 tratados con duloxetina y 3.164 con placebo.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con Cymbalta fueron náusea, cefalea, sequedad de la boca, somnolencia, fatiga, insomnio, mareos y estreñimiento. No obstante, la mayoría de las reacciones adversas más frecuentes fueron de leves a moderadas, normalmente comenzaron al inicio del tratamiento, y la mayoría desaparecieron con la continuación del tratamiento.

Estimación de las frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Eventos adversos comunicados por informes espontáneos posteriores a la comercialización y durante los ensayos clínicos controlados con placebo – Todas las indicaciones aprobadas

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Investigaciones					
	Pérdida de peso	Aumento de peso Aumento de la creatinfosfoquinasa	Aumento del colesterol plasmático		
Trastornos cardíacos					

	Palpitaciones	Taquicardia Arritmia supraventricular, principalmente fibrilación auricular			
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea (14,3%) ¹⁴ Somnolencia (10,7%) ¹⁵ Marcos (10,2%)	Temblores Parestesia ¹⁶	Mioclonus Nerviosismo Alteraciones de la atención Letargia Disgesia Disquinesia Síndrome de piernas inquietas Sueño de baja calidad	Convulsiones ¹		Síndrome serotoninérgico Trastorno extrapiramidal Acatisia Inquietud psicomotora
Trastornos oculares					
	Visión borrosa	Midriasis Molestias visuales	Glaucoma		
Trastornos del oído y del laberinto					
	Acúfenos (Tinnitus) ¹	Vértigo Dolor de oído			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
	Bostezos	Espasmos laríngeos Epistaxis			
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas (24,3%) Sequedad de la boca (12,8%)	Estreñimiento Diarrea Vómitos Dispepsia ⁶ Flatulencia	Gastroenteritis Eructos Gastritis	Estomatitis Halitosis Hematoquecia		Hemorragia gastrointestinal

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios					
		Retención urinaria Disuria Vacilación urinaria Nocturia	Olor anormal de la orina		

4458 724

		Poliuria Disminución del flujo urinario			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
	Aumento de la sudoración Erupción cutánea (rash)	Sudores nocturnos Urticaria Dermatitis de contacto Sudores fríos Reacciones de fotosensibilidad Aumento de la tendencia a que se produzcan hematomas (contusión)			Edema angioneurótico Síndrome de Stevens-Johnson ²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
	Dolor musculoesquelético ¹³ Tensión muscular ¹² Espasmo muscular	Fasciculaciones musculares	Trismos		
Trastornos endocrinos					
			Hipotiroidismo		

[Handwritten scribbles]

SONIA SEINO
CO-DIRECTORA DE
EVALUACIÓN INTERMEDIARIA DE CALIDAD

445825

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
	Disminución del apetito ¹¹	Hiperglucemia (especialmente en pacientes diabéticos)	Deshidratación Hiponatremia		Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH)
Infecciones e infestaciones					
		Laringitis			
Trastornos vasculares					
	Rubor	Aumento de la tensión arterial ⁹ Frialdad periférica Hipotensión ortostática ² Síncope ²			Hipertensión Crisis hipertensiva
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
	Fatiga Dolor abdominal ⁸	Sensación anómala Sensación de frío Sed Escalofríos Sensación de calor Malestar Trastorno de la marcha			Dolor torácico
Trastornos del sistema inmunológico					
			Reacción anafiláctica Hipersensibilidad		
Trastornos hepatobiliares					
		Aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina) ¹⁰ Hepatitis ³ Daño hepático agudo			Falla hepática Ictericia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					
	Disfunción eréctil	Trastorno de la eyaculación ²³ Eyaculación retardada Disfunción sexual Sangrado ginecológico	Síntomas menopáusicos ²⁴		

SONIA SEINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EQUIPO INTERAMERICANO S.C. ARGENTINA

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
----------------	------------	-----------------	-------	-----------	------------------------

Trastornos psiquiátricos					
	Insomnio ¹⁷ Agitación ²⁰ Disminución de la libido ¹⁹ Ansiedad Orgasmos anormales ¹⁸ Sueños anormales ²²	Trastorno del sueño Bruxismo Desorientación ²¹ Apatía	Manía Alucinaciones Agresividad e ira ⁴		Ideación suicida ⁵ Comportamiento suicida

¹ Los casos de acúfenos (tinitus) y de convulsiones se notificaron también después de la interrupción del tratamiento

² Los casos de hipotensión ortostática, síncope y síndrome de Steven-Johnson se notificaron particularmente al comienzo del tratamiento.

³ Ver ADVERTENCIAS – Hepatotoxicidad.

⁴ Los casos de agresividad e ira se han notificado principalmente al principio del tratamiento o después de la interrupción del mismo.

⁵ Los casos de ideación suicida y comportamiento suicida se notificaron durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo. Ver ADVERTENCIAS – Agravamiento clínico y riesgo de suicidio.

⁶ Incluye malestar estomacal

⁷ Incluye astenia

⁸ Incluye dolor abdominal alto, dolor abdominal bajo, sensibilidad abdominal, malestar abdominal y dolor gastrointestinal.

⁹ Incluye aumento de la presión sistólica, aumento de la presión diastólica, hipertensión sistólica, hipertensión diastólica, hipertensión esencial e hipertensión.

¹⁰ Incluye aumento de la gamma glutamil transferasa, test de función hepática anormal.

¹¹ Incluye anorexia.

¹² Incluye rigidez musculoesquelética

¹³ Incluye mialgia y dolor de cuello.

¹⁴ La incidencia con placebo fue mayor que con duloxetina (Depresión solamente)

¹⁵ Incluye también hipersomnia y sedación.

¹⁶ Incluye hipoaestesia, hipoaestesia facial y parestesia oral.

¹⁷ Incluye también insomnio medio, despertarse muy temprano por la mañana e insomnio inicial.

¹⁸ Incluye también anorgasmia.

¹⁹ Incluye también pérdida de la libido.

²⁰ Incluye también sentirse nervioso, nerviosismo, cansancio, tensión y agitación psicomotora.

²¹ Incluye estado de confusión.

²² Incluye pesadillas.

²³ Incluye también falla en la eyaculación y disfunción en la eyaculación.

²⁴ Incluye también sofocos o bochornos.

La interrupción del tratamiento con duloxetina (particularmente cuando se lleva a cabo de forma brusca) con frecuencia conduce a la aparición de síntomas de discontinuación.

Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), fatiga, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, irritabilidad, diarrea, hiperhidrosis y vértigo.

Generalmente, para los ISRS y IRSN estos acontecimientos son de leve a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados.

SONIA SEINO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 EL LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Se recomienda por lo tanto que cuando ya no sea necesario continuar el tratamiento con duloxetina, se realice una reducción gradual de la dosis (*ver* PRECAUCIONES, Interrupción del tratamiento y DOSIS y ADMINISTRACIÓN, Discontinuación del tratamiento).

Eventos Adversos reportados como razones para la discontinuación del tratamiento en Estudios Placebo-Controlados

Desorden Depresivo Mayor

Aproximadamente el 10% de los 1139 pacientes que recibieron duloxetina en los estudios clínicos placebo-controlados discontinuaron el tratamiento por causa de un evento adverso, en comparación con el 4% de los 777 pacientes que recibieron placebo. Las náuseas (duloxetina 1.4%, placebo 0.1%) fueron el único evento adverso común reportado como razón de discontinuación del tratamiento y fue considerado como un evento relacionado con el fármaco (por ejemplo, la discontinuación ocurrió en por lo menos el 1% de pacientes tratados con duloxetina y en una tasa de por lo menos dos veces más que la de los pacientes tratados con placebo).

Dolor neuropático periférico de origen diabético (DPN)

Aproximadamente un 14% de los 568 pacientes a quienes se les administró Cymbalta en los ensayos controlados por placebo de neuropatía periférica de origen diabético discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, comparado con el 7% de los 223 pacientes que recibieron placebo. Náuseas (Cymbalta 3.5%, placebo 0.4%), mareos (Cymbalta 1.6%, placebo 0.4%), somnolencia (Cymbalta 1.6%, placebo 0%) y fatiga (Cymbalta 1.1%, placebo 0%) fueron los eventos adversos comunes informados como motivo de interrupción y considerados como relacionados con la droga (es decir, la interrupción se produjo al menos en 1% de los pacientes tratados con Cymbalta y con una frecuencia al menos el doble que para el placebo).

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 psiquiátrico, estos también pueden ser una consecuencia del tratamiento farmacológico. En particular, algunas evidencias sugieren que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) 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. La Tabla 2 muestra la incidencia de efectos secundarios sexuales reportados de manera espontánea por al menos el 2% de pacientes masculinos y femeninos que tomaron duloxetina en los estudios de placebo controlado.

Tabla 2: Eventos Adversos Relacionados con la Disfunción Sexual emergentes del tratamiento. Incidencia en Estudios Placebo-Controlados¹

Evento Adverso	Porcentaje de Pacientes que informaron el Evento			
	Pacientes Masculinos		Pacientes Femeninos	
	Duloxetina (N=378)	Placebo (N=247)	Duloxetina (N=761)	Placebo (N=530)
Orgasmo Anormal ²	4	1	2	0
Disfunción de Eyacuación ³	3	1	NA	NA
Disminución de la Libido	6	2	1	0
Disfunción Eréctil	4	1	NA	NA
Eyacuación Retardada	3	1	NA	NA

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 eyacuación e insuficiencia en la eyacuación.

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 eventualmente en 6 estudios placebo-controlado. 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 rutinariamente acerca de dichos posibles efectos secundarios.

Síntomas Urinarios

La duloxetina es una clase de fármaco conocida 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.

Se han observado algunos casos de retención urinaria durante la experiencia posmercadeo. En algunos casos, asociados con el uso de duloxetina, hubo necesidad de hospitalización y/o cateterización.

Cambios en los resultados de análisis de Laboratorio

El tratamiento con duloxetina, en estudios clínicos placebo-controlado de hasta 9 semanas de Desorden Depresivo Mayor y de hasta 13 semanas de Dolor Neuropático Periférico de origen diabético, estuvo relacionado con pequeños incrementos promedio desde la línea 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, pero sólo ALT mostró una diferencia significativa en comparación con los pacientes tratados con placebo (ver PRECAUCIONES).

Cambios en los Signos Vitales

SONIA SEINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EULALY INTERAMERICANA SUC ARGENTINA

129

El tratamiento con duloxetina, en estudios clínicos placebo-controlado de hasta 9 semanas de Desorden Depresivo Mayor y de hasta 13 semanas de Dolor Neuropático Periférico de origen diabético, provocó un pequeño incremento en la frecuencia cardiaca en comparación con el tratamiento con placebo, de alrededor 2 pulsaciones por minuto.

El tratamiento con duloxetina, en estudios clínicos placebo-controlado de hasta 9 semanas, estuvo relacionado con incrementos en la presión sanguínea, alcanzando una presión sistólica de 2 mm Hg y una presión diastólica de 0.5 mm Hg en comparación con el tratamiento con placebo (ver PRECAUCIONES).

Cambios en el Peso

En los estudios clínicos placebo-controlado, los pacientes tratados con duloxetina durante 9 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 ensayos clínicos de Dolor Neuropático Periférico de origen diabético controlados con placebo, los pacientes tratados con Cymbalta hasta por 13 semanas sufrieron una pérdida media de peso de aproximadamente 1,1 kg, en comparación con un aumento medio de peso de aproximadamente 0,2 kg en los pacientes tratados con placebo.

Cambios en los resultados del Electrocardiograma

Los electrocardiogramas fueron obtenidos de 321 pacientes tratados con duloxetina que sufrían Desorden Depresivo Mayor y de 169 pacientes tratados con placebo en estudios clínicos de una duración de hasta 8 semanas. La tasa corregida del intervalo QT(QTc) en pacientes tratados con duloxetina no se diferencia de aquel observado en los pacientes tratados con placebo. No se observaron diferencias clínicamente significativas para los intervalos QT, PR y QRS entre los pacientes tratados con duloxetina y los tratados con placebo.

Se realizaron electrocardiogramas a 528 pacientes con neuropatía periférica de origen diabético (sus siglas en Inglés, DNP) tratados con Cymbalta y 205 pacientes del grupo de placebo en ensayos clínicos que duraron hasta trece semanas. El intervalo QT corregido (QTc) en los pacientes tratados con Cymbalta no difirió del de los pacientes del grupo de placebo. No se observaron diferencias clínicamente significativas en las mediciones de los intervalos QT, PR, QRS, o QTc de los pacientes tratados con Cymbalta y los del grupo de placebo.

Otros eventos adversos observados durante la evaluación de Cymbalta antes de su lanzamiento al mercado en el tratamiento del Desorden Depresivo Mayor (sus siglas en Inglés; MDD) y del Dolor de Neuropatía Periférica de origen diabético (sus siglas en Inglés; DNP)

Sigue a continuación una lista de los términos de MedDRA modificados que reflejan los eventos adversos resultantes del tratamiento, tal como se define en la introducción de la sección REACCIONES ADVERSAS, informados por los pacientes tratados con dosis múltiples de Cymbalta para la gama de dosis estudiadas durante cualquier fase del ensayo y que se encuentran dentro de la base de datos previos al lanzamiento del producto al mercado.

[Handwritten signatures and initials]

SONIA SEINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA S.A. ARGENTINA

4758

Los eventos incluidos fueron informados con una incidencia de al menos 0.05% por más de un paciente, no fueron comunes como eventos de base y se consideraron posiblemente relacionados con la droga (por ejemplo, debido a la farmacología de la droga) o potencialmente relevantes.

Es importante destacar que, aunque los eventos informados se produjeron durante el tratamiento con Cymbalta, no fueron necesariamente causados por esta droga. Los eventos se incluyen clasificados adicionalmente por sistema orgánico y listados en orden de disminución de frecuencia según 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 del sistema sanguíneo y linfático – *Infrecuentes*: anemia, leucopenia, aumento del recuento de glóbulos blancos, linfadenopatía y trombocitopenia.

Trastornos cardíacos – *Frecuentes*: Palpitaciones. *Infrecuentes*: fibrilación auricular, bloqueo de rama derecha, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de arterias coronarias, infarto de miocardio y taquicardia.

Trastornos de oído y laberinto - *Frecuentes*: vértigo. *Infrecuentes*: tinitus.

Trastornos oculares – *Frecuentes*: visión borrosa. *Infrecuentes*: diplopia, glaucoma, queratoconjuntivitis seca, degeneración macular, maculopatía, foveopatía, desprendimiento de retina y trastorno visual.

Trastornos gastrointestinales – *Frecuentes*: dispepsia y gastritis. *Infrecuentes*: estomatitis aftosa, sangre en heces, colitis, diverticulitis, disfagia, eructación, estenosis de esófago adquirida, irritación gástrica, úlcera gástrica, gastroenteritis, gingivitis, retardo del vaciado gástrico, síndrome de colon irritable, dolor de la región abdominal inferior, melena y estomatitis.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración – *Frecuentes*: *astenia* *Infrecuentes*: edema, sentimiento de inestabilidad, escalofríos, nerviosismo, enfermedad con síntomas de influenza, malestar, rigores y sed. *Raros*: disturbio del caminar.

Trastornos hepatobiliares – *Infrecuentes*: estasis hepática.

Investigaciones – *Frecuentes*: disminución de peso. *Infrecuentes*: aumento de colesterol en sangre, aumento de creatinina en sangre, disminución de la producción de orina y aumento de peso.

Trastornos del metabolismo y la nutrición – *Frecuentes*: hipoglucemia y aumento del apetito. *Infrecuentes*: deshidratación, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo – *Frecuentes*: tensión muscular y contracciones musculares. *Infrecuentes*: debilidad muscular.

Trastornos del sistema nervioso – *Frecuentes*: disgeusia e hipoestesia. *Infrecuentes*: ataxia, disartria y sueño de mala calidad.

Trastornos psiquiátricos – *Frecuentes*: anorgasmia, ansiedad, hipersonnio, insomnio inicial, irritabilidad, letargo, disminución de la libido, insomnio medio, nerviosismo, pesadillas, inquietud y trastornos del sueño. *Infrecuentes*: agitación, bruxismo, suicidio consumado, desorientación, pérdida de la libido, manía, cambios de estado de ánimo, orgasmo anormal, desorden del discurso, lentitud, intento de suicidio y tensión.

Trastornos renales y urinarios – *Frecuentes*: disuria y vacilación urinaria. *Infrecuentes*: urgencia miccional, nefropatía, dificultad para iniciar la micción, incontinencia urinaria,

SONIA SEING
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA SUC ARGENTINA

4458

201

retención urinaria, disminución del flujo urinario y poliuria. *Raros:* disminución del flujo urinario.

Trastornos del sistema reproductor – *Frecuentes:* eyaculación demorada y trastorno de la eyaculación. *Infrecuentes:* Disfunción sexual.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales – *Frecuentes:* bostezos. *Infrecuentes:* hinchazón orofaríngea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo – *Frecuentes:* sudores nocturnos, prurito, salpullido y ulceración de la piel. *Infrecuentes:* acné, alopecia, sudores fríos, equimosis, eczema, eritema, erupción eritomatosa, dermatitis exfoliante, edema facial, hiperqueratosis, aumento de la tendencia a moretones, reacción fotosensible, erupción prurítica y dermatitis de contacto.

Trastornos vasculares – *Frecuentes:* sofocos. *Infrecuentes:* crisis de hipertensión, frío periférico, edema periférico y flebitis.

SOBREDOSIS

Experiencia en Humanos

En los estudios clínicos se reportaron casos no-fatales de ingestiones agudas de duloxetine, sola o en combinación con otros fármacos, de hasta 3000mg. Sin embargo, en la experiencia posterior a la comercialización se han reportado casos con resultados fatales de sobredosis agudas de hasta 4800mg, principalmente sobredosis mixtas pero también con duloxetine sola, a dosis tan bajas como aproximadamente 1000 mg. Los signos y síntomas de la sobredosis (duloxetine sola o en combinación con otros fármacos) incluyeron somnolencia, coma, síndrome de serotonina, convulsiones, vómitos y taquicardia.

No se conoce un antídoto específico para duloxetine, pero si aparece el síndrome serotoninérgico, debe considerarse un tratamiento específico (como con ciproheptadina y/o control de la temperatura). Se debe establecer una vía respiratoria. Se recomienda el control de los signos cardíacos y vitales, junto con apropiadas medidas de apoyo y sintomáticas. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza poco después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. El carbón activado puede ser útil para limitar la absorción. La duloxetine tiene un gran volumen de distribución, por lo que es poco probable que la diuresis forzada, la hemoperfusión y la exanguinoperfusión sean beneficiosas.

Experiencia en los Animales

Se han conducido estudios de altas dosis únicas con duloxetine en ratones, ratas, perros y monos. Los mayores signos de toxicidad observadas en estos estudios incluyeron temores, convulsiones clónicas, ataxia y emesis.

Manejo de la Sobredosis

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

[*En Argentina:* Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4-962-6666, Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-654-6648. *Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.*]

SONIA SEINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA S.A. ARGENTINA

No hay antídoto específico para la duloxetina, pero si se presenta el síndrome de serotonina, puede considerarse un tratamiento específico (por ejemplo, con ciproheptadina y/o control de la temperatura).

En caso de sobredosis aguda, el tratamiento deberá consistir en realizar aquellas medidas generales utilizadas en el manejo de sobredosis con cualquier fármaco efectivo en el tratamiento del Desorden Depresivo Mayor.

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. De ser necesario, se podría indicar el lavado gástrico con un tubo oral-gástrico de gran calibre con la debida protección de la vía respiratoria, si ésta 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 C_{max} 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, hemoperfusión y transfusión de cambio.

Para manejar la sobredosis, se debe considerar la posibilidad de participación de múltiples fármacos. Una precaución específica incluye pacientes que están tomando o que recientemente han tomado duloxetina y que podrían haber ingerido cantidades excesivas de un ATC. En tal caso, la disminución del clearance del tricíclico y/o sus metabolitos activos podrían aumentar la posibilidad de secuelas clínicamente significativas y extender el tiempo que se necesita para una observación médica cercana (ver PRECAUCIONES, Interacciones de Fármacos).

Los médicos deberían considerar ponerse en contacto con centros de control de envenenamiento para obtener una información adicional sobre el tratamiento de cualquier tipo de sobredosis.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE FÁRMACOS

Sustancia de Clase Controlada

La duloxetina no es una sustancia controlada.

Dependencia Física y Psicológica

En estudios con animales, la duloxetina no demostró un potencial 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).

SONIA SEINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC. S.A. ARGENTINA

4458

33

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Consérvese en lugar fresco y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C.
Manténgase fuera del alcance de los niños.
Mantener las cápsulas en su envase original.
No use éste producto después de la fecha indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin indicación médica.
No recomiende éste medicamento a otra persona.

Fabricado por: Eli Lilly and Company – Indianápolis IN 46221, USA.
Acondicionado por Lilly S.A. Alcobendas, España.

ARGENTINA:

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 52.004.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Venta bajo receta archivada. Industria Norteamericana. Patente de Invención Nro.243868.

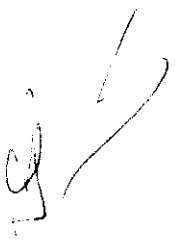
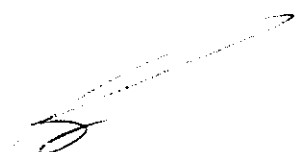
Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Dr. Livio Centanni. Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.

Fecha de última revisión ANMAT: Agosto 2008

Presentaciones:

Cymbalta® 30mg: Envase por 7 cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico.

Cymbalta® 60mg: Envase por 7, 14 y 28 cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico




SONIA SEINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA SUC ARGENTINA

4458 134

Folleto de información al paciente

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

1. QUIÉN NO DEBE TOMAR CYMBALTA

Ud. no debe tomar CYMBALTA si:

- es alérgico (hipersensible) a la duloxetina o a cualquiera de los demás componentes de CYMBALTA.
- si está tomando o ha tomado durante los últimos 14 días, cualquier otro medicamento antidepresivo de los conocidos como inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).
- padece de glaucoma de ángulo estrecho no controlado.
- tiene alguna insuficiencia hepática.
- tiene alguna insuficiencia renal severa.

2. INFORME A SU MÉDICO DE LAS SIGUIENTES SITUACIONES:

- si ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta y las plantas medicinales.
- está tomando otros medicamentos que contengan duloxetina.
- está tomando otros medicamentos para tratar la depresión.
- ha sufrido convulsiones (ataques epilépticos).
- tiene problemas oculares como algunos tipos de glaucoma (presión ocular incrementada).
- tiene alguna enfermedad de la sangre.
- ha sufrido problemas hemorrágicos (tendencia a desarrollar hematomas).
- es menor de 18 años.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si se queda embarazada o si está intentando quedarse embarazada mientras esté en tratamiento con CYMBALTA. Debe utilizar CYMBALTA solo después de valorar con su médico los beneficios potenciales y cualquier riesgo potencial para su feto.

Pida consejo a su médico o farmacéutico si está dando el pecho. No se recomienda el uso de CYMBALTA durante la lactancia.


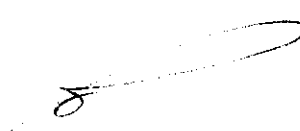
Conducción y uso de máquinas:

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que usted sepa cómo le afecta CYMBALTA.

Información importante sobre algunos de los componentes de CYMBALTA:

CYMBALTA contiene sacarosa. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares consúltelo antes de tomar este medicamento.

Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.




SONIA SEINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EJILULY INTERAMERICANA SUC ARGENTINA

4458 131

3. COMO DEBO TOMAR CYMBALTA

Su médico debe indicarle la posología y el tiempo de tratamiento apropiados para su caso.

CYMBALTA comienza a funcionar en la mayoría de los pacientes a las dos semanas de iniciar el tratamiento.

La cápsula de Cymbalta debe ser ingerida en su totalidad y no debe ser masticada o molida y el contenido tampoco debería ser esparcido en alimentos o mezclado con líquidos pues esto podría afectar el recubrimiento entérico.

Debe tragar la cápsula entera con agua.

Para no olvidar la toma de CYMBALTA, puede serle útil tomarlo a las mismas horas todos los días.

CYMBALTA se puede tomar con o sin comida.

Si olvidó tomar CYMBALTA, no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Consulte con su médico.

No deje de tomar sus cápsulas sin el consejo de su médico aunque se encuentre mejor. Algunos pacientes, que dejan repentinamente el tratamiento con CYMBALTA sienten mareos, náuseas o dolor de cabeza.

4. CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE CYMBALTA

Al igual que todos los medicamentos, CYMBALTA puede tener efectos adversos.

Los efectos adversos muy frecuentes ($\geq 10\%$) con CYMBALTA pueden incluir: náuseas, sequedad de boca y estreñimiento.

Los efectos adversos frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$) pueden incluir: diarrea, vómitos, cansancio, temblores, visión borrosa, pérdida o disminución del apetito, pérdida de peso, mareos, dificultad para dormir, somnolencia, aumento de la sudoración o sudoración por la noche, sofocos, problemas sexuales (incluyendo dificultad para conseguir una erección, cambios en la eyaculación, disminución del deseo sexual, incapacidad para tener un orgasmo). Algunos hombres han experimentado alguna dificultad para comenzar a orinar.

Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, por favor comuníquese a su médico o farmacéutico.


SONIA SEINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTER-AMERICA INC SUC ARGENTINA

4458

5. COMO DEBO CONSERVAR CYMBALTA

CYMBALTA deberá conservarse, en su envase original, a temperatura ambiente y fuera del alcance y de la vista de los niños.

La fecha de caducidad de este medicamento está impresa en el envase exterior. No lo use después de esta fecha.

Algunas veces, las medicinas se prescriben para fines distintos al consignado en lista. Si tuviera alguna pregunta o inquietud, desea informar sobre algún problema con el uso de CYMBALTA o desea más información, comuníquese con su médico, farmacéutico u otro profesional de la salud.




SONIA SEINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EL LILLY INTERAMERICANO S.A. ARGENTINA

