



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **5324**

BUENOS AIRES, 01 AGO 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-024178-10-8 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, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO; 30 mg y 60 mg, 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 la Disposición N°: 5904/96 y 2349/97.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

MB



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 5324

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 481 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO; 30 mg y 60 mg, 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 359 a 398, 400 a 439 y 441 a 480.

MB



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **5 3 2 4**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0943/05 los prospectos autorizados por las fojas 359 a 398, 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.

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° 1-0047-0000-024178-10-8

DISPOSICION N° **5 3 2 4**

nc

AMB

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**5324**... a los efectos de su anexo 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, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO; 30 mg y 60 mg.-

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° 4458/10.- | Prospectos de fs. 359 a 398, 400 a 439 y 441 a 480, corresponde desglosar de fs. 359 a 398.- |

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

[Handwritten signature]



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

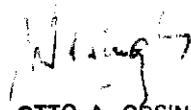
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), Titular del Certificado de Autorización N° 52.004 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{01 AGO 2011}, del mes de

Expediente N° 1-0047-0000-024178-10-8

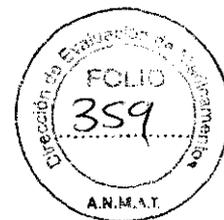
DISPOSICIÓN N° **5 3 2 4**

nc

ELI
B


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

5324



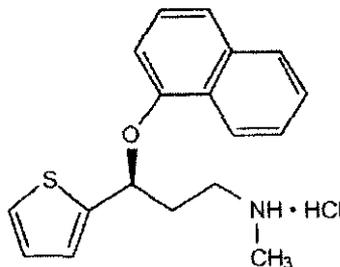
CYMBALTA®
DULOXETINA (como Clorhidrato)

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.

CDS08SEP10
 v3.0 (27ABR11)

-Confidencial-

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

1/40

CLASIFICACION TERAPEUTICA

Antidepresivo. Código ATC: N06AX21.

INDICACIONES Y USO

Trastorno Depresivo Mayor (DSM-IV)

Cymbalta está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (MDD por sus siglas en inglés). La eficacia de Cymbalta se estableció en cuatro estudios de corto plazo y un estudio de mantenimiento en adultos. *Ver Estudios Clínicos.*

Un episodio depresivo mayor (DSM-IV) implica un estado disfórico o depresivo prominente y relativamente persistente (casi todos los días durante al menos 2 semanas) que por lo general interfiere con el funcionamiento diario, e incluye al menos 5 de los siguientes 9 síntomas: estado depresivo, pérdida de interés en las actividades comunes, cambio considerable del peso y/o apetito, insomnio o hipersomnia, retardo o agitación psicomotora, aumento de fatiga, sensación de culpabilidad o de inutilidad, pensamiento lento o concentración alterada, o intento de suicidio o ideación suicida.

Trastorno de Ansiedad Generalizada (DSM-IV)

Cymbalta está indicado para el tratamiento de trastorno de ansiedad generalizada (GAD por sus siglas en inglés). La eficacia de Cymbalta se estableció en tres estudios de corto plazo y un estudio de mantenimiento en adultos. *Ver Estudios Clínicos.*

El trastorno de ansiedad generalizada se define en el DSM-IV como ansiedad y preocupación excesiva, presenta la mayoría de los días, durante al menos 6 meses. La ansiedad y preocupación excesiva debe ser difícil de controlar y debe causar malestar o discapacidad significativa del funcionamiento normal. Debe estar asociado con al menos 3 de los siguientes 6 síntomas: inquietud o sensación de agitación o con los nervios de punta, fácilmente fatigado, dificultad para concentrarse o tener la mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular, y/o trastornos del sueño.

Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético

Cymbalta está indicado para el manejo del dolor neuropático (DPNP por sus siglas en Inglés) asociado con neuropatía periférica diabética. *Ver Estudios Clínicos.*

Fibromialgia

Cymbalta está indicado para el manejo de la fibromialgia (FM). *Ver Estudios Clínicos.*

Dolor Crónico Musculoesquelético

Cymbalta está indicado para el manejo del dolor crónico musculoesquelético. Esto se ha establecido mediante estudios en pacientes con dolor crónico en espalda baja y dolor crónico debido a osteoartritis. *Ver Estudios Clínicos.*

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 monoaminooxidasa (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 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 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, ADVERTENCIAS PRECAUCIONES y DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Trastorno Depresivo Mayor

La eficacia de Cymbalta como un tratamiento para la depresión se estableció en 4 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de dosis fija en pacientes ambulatorios adultos (18 a 83 años) que cumplieran criterios DSM-IV para depresión mayor. En 2 estudios, los pacientes se aleatorizaron a Cymbalta 60 mg una vez al día (N=123 y N=128, respectivamente) o placebo (N=122 y N=139, respectivamente) durante 9 semanas; en el tercer estudio, se aleatorizaron a los pacientes a Cymbalta 20 o 40 mg dos veces al día (N=86 y N=91, respectivamente) o placebo (N=89) durante 8 semanas; en el cuarto estudio, los pacientes se aleatorizaron a Cymbalta 40 o 60 mg dos veces al día (N=95 y N=93, respectivamente) o placebo (N=93) por 8 semanas. No existe evidencia de que dosis mayores de 60 mg/día confieran beneficios adicionales.

En los 4 estudios, Cymbalta demostró superioridad sobre placebo según la medición por mejoría en el puntaje total de la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton de 17 ítems (HAM-D-17).

En todos estos estudios clínicos, los análisis de la relación entre los resultados del tratamiento y edad, género y raza no sugirieron ninguna capacidad de respuesta diferencial sobre la base de estas características del paciente.

En un estudio 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.

Trastorno de Ansiedad Generalizada

La eficacia de Cymbalta en el tratamiento de trastorno de ansiedad generalizado (GAD) se estableció en 1 estudio aleatorizado de dosis fija, doble ciego, controlado con placebo, y en 2 estudios aleatorizados de dosis flexible, doble ciego, controlados con placebo en pacientes ambulatorios adultos entre 18 y 83 años de edad que cumplieran con los criterios DSM-IV para Trastorno de Ansiedad Generalizada.

En los 3 estudios, Cymbalta demostró superioridad sobre placebo según la medición por mayor mejoría en el puntaje total de la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) y por el puntaje de deterioro funcional global en la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS). La SDS es una escala ampliamente usada y bien validada que mide el alcance en que los síntomas emocionales afectan el funcionamiento del paciente en 3 campos de vida: trabajo/colegio, vida social/actividades recreativas y vida familiar/responsabilidades de hogar.



En un estudio 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.

Dolor neuropático periférico de origen diabético

La eficacia de CYMBALTA como tratamiento para el dolor neuropático periférico de origen diabético se estableció en dos estudios 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 periférico de origen diabético durante al menos 6 meses. Aquellos pacientes que cumplieran criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor fueron excluidos de estos estudios. 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, la cual se calificaba de 0 (no dolor) a 10 (peor dolor posible).

Ambos estudios compararon Cymbalta 60 mg una vez al día o 60 mg dos veces al día con placebo. Se enroló un total de 791 pacientes (568 Cymbalta, 223 placebo) de los cuales 592 (75%) completaron los estudios. El tratamiento con Cymbalta 60 mg una o dos veces al día mejoró estadística y significativamente los puntajes de dolor promedio en punto final con respecto a la basal y elevó la proporción de pacientes con al menos un 50% de reducción en puntajes de dolor con respecto a la basal. Algunos pacientes experimentaron mejoría del dolor desde la primera semana de tratamiento, y se mantuvo a lo largo de los estudios.

Fibromialgia

La eficacia de Cymbalta para el tratamiento de fibromialgia se estableció en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de dosis fija en pacientes adultos que cumplen con los criterios de la American College of Rheumatology para la fibromialgia (una historia de dolor generalizado por 3 meses y dolor presente en 11 o más de los 18 sitios de puntos sensibles específicos). Se enroló un total de 874 pacientes de los cuales 541 (62%) completaron los estudios. Los pacientes presentaron un puntaje de dolor basal de 6.5 en una escala de 11 puntos que fluctúa desde 0 (sin dolor) hasta 10 (peor dolor posible).

Ambos estudios compararon Cymbalta de 60 mg una vez al día o 120 mg diariamente (administrado en dosis divididas o como una dosis diaria única) con placebo. El tratamiento con Cymbalta de 60 mg o 120 mg al día mejoró estadística y significativamente los puntajes de dolor promedio en el punto final con respecto a la basal y aumentó la proporción de pacientes con al menos una reducción del 50% en el puntaje de dolor con respecto a la basal. Se observó reducción del dolor en pacientes con y sin MDD comórbido. Sin embargo, el nivel de reducción del dolor puede ser mayor en pacientes con MDD comórbido. Algunos pacientes experimentaron una disminución en el dolor tan pronto como en la semana 1, que se conservó a lo largo del estudio. Asimismo, se demostró la mejoría en mediciones de función (Cuestionarios de Impacto de Fibromialgia) e impresión de cambio global del paciente (PGI). Ningún estudio demostró un beneficio de 120 mg en

comparación con 60 mg, y una dosis más elevada estuvo asociada con más reacciones adversas y discontinuaciones prematuras de tratamiento.

Dolor crónico musculoesquelético

Cymbalta está indicado para el tratamiento del dolor crónico musculoesquelético. Esto se estableció en estudios en pacientes con dolor lumbar crónico y dolor crónico debido a osteoartritis.

Estudios en Dolor Lumbar Crónico

La eficacia de Cymbalta en dolor lumbar crónico (CLBP) se evaluó en dos estudios clínicos, doble ciego, controlados con placebo, aleatorizados, de 13 semanas de duración (estudios CLBP-1 y CLBP-2), y uno de 12 semanas de duración (CLBP-3).

Los estudios CLBP-1 y CLBP-3 demostraron eficacia de Cymbalta en el tratamiento de dolor lumbar crónico. Ninguna de las tres dosis de Cymbalta en CLBP-2 mostró una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del dolor en comparación con placebo. Los pacientes en todos los estudios no mostraron señales de radiculopatía o estenosis espinal.

Estudios en Dolor Crónico Debido a Osteoartritis

La eficacia de Cymbalta en el dolor crónico debido a osteoartritis se evaluó en 2 estudios clínicos, doble ciego, controlados con placebo, aleatorizado, de 13 semanas de duración (Estudio OA-1 y Estudio OA-2). Todos los pacientes en ambos estudios completaron los criterios clínicos y radiográficos de ACR para la clasificación de la osteoartritis idiopática de la rodilla. Se estratificó la aleatorización por el estatus de uso AINES basal de los pacientes. Los pacientes asignados a Cymbalta iniciaron el tratamiento en ambos estudios a una dosis de 30 mg una vez al día por una semana. Después de la primera semana, la dosis de Cymbalta se elevó a 60 mg una vez al día. Después de 7 semanas de tratamiento con Cymbalta 60 mg una vez al día, en pacientes OA-1 con respuesta subóptima al tratamiento (<30% de reducción del dolor) y que toleraron duloxetine 60 mg una vez al día se les aumentó la dosis a 120 mg. No obstante, en OA-2, todos los pacientes, sin importar su respuesta al tratamiento después de 7 semanas, se le volvió a aleatorizar para continuar ya sea con Cymbalta 60 mg una vez al día, o bien se les elevó su dosis a 120 mg una vez al día para el resto del estudio.

En el estudio OA-1 después de 13 semanas de tratamiento, los pacientes que tomaban Cymbalta mostraron una reducción del dolor significativamente mayor. Los análisis de subgrupo no indicaron que se observaran diferencias en los resultados de tratamiento como resultado del uso de AINES. En el estudio OA-2 después de 13 semanas de tratamiento, los pacientes que tomaban Cymbalta no mostraron una reducción del dolor significativamente mayor.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Cymbalta se debe ingerir entero y no debe masticarse ni triturarse, no se debe abrir la cápsula y su contenido no se debe esparcir en comidas ni mezclarlo con líquidos. Todo esto puede afectar el recubrimiento entérico. Cymbalta se puede administrar independientemente de las comidas.

5324



Tratamiento Inicial

Trastorno Depresivo Mayor — La dosis inicial recomendada es de 60 mg una vez al día, independientemente de las comidas. Para algunos pacientes, se aconseja iniciar con 30 mg una vez al día durante 1 semana para que los pacientes puedan adaptarse al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Si bien se demostró que una dosis de 120 mg/día es efectiva, no existen pruebas de que dosis mayores a 60 mg/día brinden otros beneficios. La seguridad de la dosis de 120 mg/día no se ha evaluado adecuadamente.

Trastorno de Ansiedad Generalizada — Para muchos pacientes, la dosis inicial recomendada de Cymbalta es 60 mg administrada una vez al día. Para algunos pacientes, es aconsejable iniciar con una dosis de 30 mg una vez al día durante 1 semana para que los pacientes puedan adaptarse al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Si bien se demostró que una dosis de 120 mg una vez al día es efectiva, no existen pruebas de que dosis mayores a 60 mg/día brinden otros beneficios. Sin embargo, si se decide aumentar la dosis a más de 60 mg una vez al día, el incremento de la dosis debe ser de 30 mg una vez al día. La seguridad de dosis superiores a 120 mg una vez al día no se ha evaluado adecuadamente.

Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético — La dosis recomendada para Cymbalta es 60 mg administrada una vez al día. No hay pruebas de que dosis mayores a 60 mg brinden otros beneficios significativos y dosis más altas son evidentemente menos toleradas. Para pacientes en quienes la tolerabilidad es una preocupación, se puede considerar una dosis inicial menor.

Puesto que la diabetes frecuentemente se complica con enfermedad renal, se debe considerar una dosis inicial menor y aumento gradual de la dosis en pacientes con deterioro renal.

Fibromialgia — La dosis recomendada para Cymbalta es de 60 mg administrada una vez al día. El tratamiento debe iniciarse con dosis de 30 mg una vez al día durante 1 semana para que los pacientes se puedan adaptar al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden responder a la dosis inicial. No hay pruebas de que dosis mayores a 60 mg/día brinden otros beneficios, incluso en pacientes que no responden a una dosis de 60 mg, y dosis más alta están asociadas a un índice más alto de reacciones adversas.

Dolor Crónico Musculoesquelético — La dosis recomendada para Cymbalta es de 60 mg una vez al día. La dosificación se puede iniciar con una dosis de 30 mg durante 1 semana para que los pacientes se puedan adaptar al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. No hay pruebas de que dosis más altas brinden otros beneficios, incluso en pacientes que no responden a la dosis de 60 mg, y dosis más altas están asociadas a un índice más alto de reacciones adversas.

Mantenimiento/Continuación/Tratamiento Extendido

Trastorno Depresivo Mayor — Es de consenso general que los episodios agudos de depresión mayor requieren varios meses o más de terapia farmacológica sostenida. El mantenimiento de la eficacia en MDD se demostró con Cymbalta como monoterapia. Cymbalta se debe administrar a una dosis total de 60 mg una vez al día. Los pacientes

CDS08SEP10
v3.0 (27ABR11)

-Confidencial-

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMÉRICA P.R.S. ARGENTINA

8/40



deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada para dicho tratamiento.

Trastorno de Ansiedad Generalizada — Es de consenso general que los episodios de trastorno de ansiedad generalizada requieren varios meses o más de terapia farmacológica sostenida. El mantenimiento de la eficacia en GAD se demostró con Cymbalta como monoterapia. Cymbalta se debe administrar a un rango de dosis de 60-120 mg una vez al día. Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad continuada del tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada de dicho tratamiento.

Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético — Debido a que la progresión de neuropatía periférica diabética es altamente variable y el manejo del dolor es empírico, la efectividad de Cymbalta se debe evaluar de manera separada. La eficacia por más de 12 semanas no ha sido sistemáticamente evaluada en estudios controlados con placebo.

Fibromialgia — La fibromialgia se reconoce como una afección crónica. La eficacia de Cymbalta en el manejo de fibromialgia se ha demostrado en estudios controlados con placebo de hasta 3 meses. No se demostró la eficacia de Cymbalta en estudios más largos; sin embargo, el tratamiento continuado se debe basar en la respuesta de cada paciente.

Dolor Crónico Musculoesquelético — La eficacia de Cymbalta no se ha establecido en estudios controlados con placebo más allá de 13 semanas.

Poblaciones Especiales

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).

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.

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.

Mujeres embarazadas. - No existen estudios bien controlados ni adecuados en mujeres embarazadas. Cymbalta solo debe usarse en el embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo para el feto.

Lactancia. - Debido a que se desconoce la seguridad de duloxetina en infantes, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Cymbalta.

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 Trastorno Depresivo Mayor, se deberá tener mucho cuidado al tratar ancianos. Cuando se individualice la dosis, se deberá tener un cuidado especial al momento de aumentar la dosis.

Discontinuación del Tratamiento

Se han informado sobre los síntomas asociados con la discontinuación de Cymbalta y otros ISRS e ISRN. Como cualquier otro fármaco efectivo en el tratamiento del Trastorno 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. *Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.*

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 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

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.

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

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, se debe evitar su uso en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no controlado.

Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática

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

Menores de 18 años de edad

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

5324



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 ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo historia familiar y personal de suicidios y trastorno bipolar.

Úsese sólo por indicación y bajo vigilancia médica.

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con trastorno depresivo mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

- a) que la indicación sea hecha por 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 tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno 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 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 el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

La seguridad y eficacia de Cymbalta no ha sido establecida en pacientes pediátricos menores de 18 años y su uso no está dirigido a este grupo etario. (Ver CONTRAINDICACIONES y DOSIS y ADMINISTRACIÓN – Poblaciones Especiales)

CDS08SEP10
v3.0 (27ABR11)

-Confidencial-

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

11/40



Pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD), tanto adultos como pacientes pediátricos, pueden experimentar empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideación y comportamiento suicidas (tendencia al suicidio) o cambios inusuales en el comportamiento, ya sea que están tomando medicamentos antidepresivos o no, y este riesgo puede persistir hasta que ocurra remisión significativa. Suicidio es un riesgo conocido de depresión y otros trastornos psiquiátricos determinados, y estos trastornos en sí son los factores más fuertes de predicción del suicidio. Sin embargo, existe una preocupación consistente de que los antidepresivos pueden tener una función en la inducción al empeoramiento de la depresión y aparición de tendencia al suicidio en ciertos pacientes durante las primeras fases del tratamiento.

Los análisis combinados de estudios controlados con placebo de corto plazo de los fármacos antidepresivos (ISRSs y otros) revelaron que estos fármacos aumentan el riesgo del pensamiento y comportamiento suicidas (tendencia al suicidio) en niños, adolescentes, y adultos jóvenes (entre 18-24 años de edad) con trastorno depresivo mayor (MDD) y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios de corto plazo no mostraron aumento del riesgo de tendencia al suicidio con antidepresivos comparados con el placebo en adultos de más de 24 años de edad; se observó una reducción con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años de edad y más.

Los análisis combinados de estudios controlados con placebo en niños y adolescentes con MDD, trastorno compulsivo obsesivo (OCD), u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 estudios de corto plazo de 9 fármacos antidepresivos en más de 4400 pacientes. Los análisis combinados de estudios controlados con placebo en adultos con MDD u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 estudios de corto plazo (duración mediana de 2 meses) de 11 fármacos antidepresivos en más de 77,000 pacientes. Hubo variación considerable en el riesgo de tendencia al suicidio entre fármacos, pero una tendencia hacia un aumento en pacientes más jóvenes para casi todos los fármacos estudiados. Se observaron diferencias en el riesgo absoluto de tendencia al suicidio a través de las diferentes indicaciones, con la más alta incidencia en MDD. El riesgo de diferencias (fármaco vs placebo), sin embargo, era relativamente estable dentro del estrato de edad y a través de las indicaciones. Estas diferencias de riesgo (diferencia entre fármaco-placebo con respecto al número de casos de tendencia al suicidio por 1000 pacientes tratados) se muestran en el siguiente cuadro.

| Rango de Edad | Diferencia entre Fármaco-Placebo en cuanto al Número de Casos de Tendencia al Suicidio por 1000 Pacientes Tratados |
|---------------|--|
| | Aumentos comparados con Placebo |
| <18 | 14 casos adicionales |
| 18-24 | 5 casos adicionales |
| | Disminuciones comparados con Placebo |
| 25-64 | 1 caso menos |
| ≥65 | 6 casos menos |

No ocurrieron suicidios en ningún estudio pediátrico. Existieron suicidios en estudios de adultos, pero el número no era suficiente para llegar a alguna conclusión sobre el efecto de los fármacos en el suicidio.



Se desconoce si el riesgo de tendencia al suicidio se extiende al uso de plazos más largo, es decir, más de varios meses. Sin embargo, existe evidencia sustancial a partir de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con depresión en los que se demuestra que el uso de antidepresivos puede retardar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes que se tratan con antidepresivos para cualquier indicación deben ser monitoreados adecuadamente y observados atentamente en caso de empeoramiento clínico, tendencia al suicidio, y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses del curso de la terapia con el fármaco, o al momento de los cambios de dosis, ya sea que aumente o disminuya.

Los siguientes síntomas, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresión, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotor), hipomanía, y manía, se han informado en pacientes adultos y pediátricos que se tratan con antidepresivos por trastorno depresivo mayor así como por otras indicaciones, tanto psiquiátricas y no-psiquiátricas. A pesar de que no se ha establecido una relación causal entre la aparición de dichos síntomas con el empeoramiento de depresión y/o la emergencia de impulsos suicidas, existe preocupación de que dichos síntomas puedan ser predecesores de la tendencia al suicidio emergente.

Se debe considerar cambio en el régimen terapéutico, incluyendo posible discontinuación del medicamento, en pacientes cuya depresión es persistentemente peor, o quienes experimentan una emergente tendencia al suicidio o síntomas que podrían ser precursores del empeoramiento de la depresión o tendencia al suicidio, especialmente si estos síntomas son severos, abruptos al inicio, o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Si se decide discontinuar el tratamiento, se debe disminuir gradualmente el medicamento, tan rápido como sea posible, pero reconociendo que la discontinuación puede estar asociada con ciertos síntomas. *Ver Dosis y Administración y Discontinuación del tratamiento.*

Las familias y cuidadores de los pacientes que se tratan con antidepresivos por trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricas y no-psiquiátricas, deben ser alertados sobre la necesidad de monitorear a los pacientes en caso de surgimiento de agitación, irritabilidad, cambios inusuales del comportamiento, y los otros síntomas descritos anteriormente, así como el surgimiento de tendencia al suicidio, e informar dichos síntomas inmediatamente a los proveedores de atención médica. Dicho monitoreo debe incluir observación diaria por parte de las familias y cuidadores. Las prescripciones para Cymbalta deben ser escritas por la cantidad más pequeña de cápsulas consistente con un buen manejo del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Evaluación de pacientes para detectar trastorno bipolar - Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. En términos generales, aunque no se ha establecido mediante estudios 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 bipolar. 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 bipolar; tal examen debe incluir una historia psiquiátrica detallada, que incluya

antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Se debe tener en cuenta que el uso de Cymbalta no está aprobado para tratar la depresión bipolar.

Hepatotoxicidad

Ha habido informes de insuficiencia hepática, a veces fatal, en pacientes tratados con Cymbalta. Estos casos se han presentado como hepatitis con dolor abdominal, hepatomegalia, y elevación de los niveles de transaminasa a más de 20 veces el límite superior de lo normal con o sin ictericia, reflejando un patrón mixto o hepatocelular de daño hepático. Cymbalta se debe discontinuar en pacientes que desarrollan ictericia u otra evidencia de disfunción hepática clínicamente significativa y no se debe retomar a menos que se establezca otra causa.

También se han informado casos de ictericia colestática con elevación mínima de niveles de transaminasa. Otros informes post comercialización indican que el aumento de transaminasas, bilirrubina, y fosfatasa alcalina ocurrieron en pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis.

Cymbalta aumentó el riesgo de elevación de los niveles de transaminasa en suero en estudios clínicos del programa de desarrollo. Las elevaciones de transaminasa hepática dieron como resultado la discontinuación de 0.3% (89/29,435) de pacientes tratados con Cymbalta. En la mayoría de los pacientes, el tiempo promedio para la detección de la elevación de transaminasa era alrededor de 2 meses. En los estudios controlados con placebo en cualquier indicación, para pacientes con valores de alanina-aminotransferasa (ALT) basales normales y anormales, elevación de ALT >3 veces el límite superior de lo normal ocurrió en 1.37% (132/9611) de pacientes tratados con Cymbalta en comparación con 0.49% (35/7182) de pacientes tratados con placebo. En los estudios controlados con placebo utilizando un diseño de dosis fija, se comprobó una relación de respuesta a la dosis para elevación de ALT y aspartato-aminotransferasa (AST) de >3 veces el límite superior de lo normal y >5 veces el límite superior de lo normal, respectivamente.

Debido a que es posible que la duloxetina y el alcohol pueden interactuar para causar daño hepático o que duloxetina puede agravar la enfermedad hepática preexistente, no se debe prescribir Cymbalta a pacientes que consumen abundante alcohol o que se ha comprobado que tienen enfermedad hepática crónica.

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 e INTERACCIONES) 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.



5324

Reacciones tipo Síndrome de serotonina o Síndrome Neuroléptico Maligno

Es posible que se desarrolle un síndrome de serotonina o un síndrome neuroléptico maligno con potencial peligro de muerte con los ISRNs e ISRSs solos (por ejemplo paroxetina, fluoxetina), incluyendo el tratamiento con Cymbalta, pero particularmente cuando se administran concomitantemente con drogas serotoninérgicas (incluyendo triptanos), con drogas que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAOs), con otros antipsicóticos o con otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome de serotonina pueden incluir cambios de estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (p. ej., taquicardia, presión sanguínea inestable, hipertermia), anomalías neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea).

El síndrome de serotonina en su forma más severa puede asemejarse al síndrome neuroléptico maligno que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios en el estado mental. Los pacientes deben ser monitoreados para la aparición de signos y síntomas como los del síndrome de serotonina o el síndrome neuroléptico maligno.

El uso concomitante de Cymbalta con IMAOs recetados para tratar la depresión está contraindicado (*Ver* CONTRAINDICACIONES).

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* ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES, Interacciones con Fármacos).

El tratamiento con Cymbalta y cualquier agente serotoninérgico o antidopaminérgico concomitante, incluyendo antipsicóticos, debe ser discontinuado inmediatamente si ocurriese cualesquiera de los eventos descritos anteriormente y debe iniciarse un tratamiento sintomático de soporte.

Sangrado Anormal

ISRSs e ISRNs, incluyendo duloxetina, puede incrementar el riesgo de sangrado. El uso concomitante de aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroides, warfarina y otros anti-coagulantes puede aumentar este riesgo. Los informes de casos y estudios epidemiológicos (diseño de cohorte y control de caso) han demostrado una asociación entre el uso de fármacos que interfieren con la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. Los eventos de sangrado relacionado al uso de ISRS e ISRN han abarcado desde equimosis, hematomas, epistaxis, y petequia hasta hemorragias que ponen en riesgo la vida.

Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de duloxetina y AINES, aspirina, u otros fármacos que afectan la coagulación.

Discontinuación del Tratamiento con Cymbalta

Se han evaluado sistemáticamente los síntomas de discontinuación en pacientes que toman duloxetina. Después de una discontinuación abrupta o gradual en estudios clínicos controlados con placebo, los siguientes síntomas ocurrieron en 1% o más y a un índice

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EJECUTIVA INTERMÉDICA A.C. SUC. ARGENTINA

Handwritten marks: a vertical line and '123'



significativamente más alto en pacientes tratados con duloxetina en comparación con aquellos que discontinuaron el placebo: vértigo, náusea, cefalea, parestesia, fatiga, vómito, irritabilidad, insomnio, diarrea, ansiedad e hiperhidrosis.

Durante la comercialización de otros ISRS e ISRN, han habido informes espontáneos de eventos adversos que ocurrieron al discontinuar estos fármacos, en particular cuando se discontinuó abruptamente, incluyendo los siguientes eventos: estado disfórico, irritabilidad, agitación, vértigo, trastornos sensoriales (por ejemplo, parestesias tales como sensaciones de descarga eléctrica), ansiedad, confusión, cefalea, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. A pesar de que estos eventos son por lo general de remisión espontánea, algunos se han informado que son severos.

Se deben monitorear a los pacientes en caso que se presenten estos síntomas cuando se discontinúe el tratamiento con Cymbalta. Se recomienda una reducción gradual en la dosis en lugar de un cese abrupto siempre que sea posible. Si los síntomas intolerables ocurren después de reducir la dosis o al momento de discontinuar el tratamiento, entonces se debe considerar retomar la dosis prescrita previamente. Luego, el médico puede continuar reduciendo la dosis pero a un ritmo más gradual. *Ver DOSIS y ADMINISTRACIÓN.*

Activación de Manía / Hipomanía.- En estudios placebo-controlados en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, la activación de manía o hipomanía fue reportada en el 0.1% (2/2.489) de los pacientes tratados con duloxetina y en el 0.1% (1/1.625) de los pacientes tratados con placebo. No se reportó activación de la manía / hipomanía en estudios controlados con placebo en pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada, Fibromialgia y Dolor Crónico musculoesquelético. La activación de la manía/hipomanía ha sido reportada en pequeñas proporciones de pacientes con trastornos del humor tratados con otros fármacos comercializados efectivos en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor. Al igual que con otros agentes, la duloxetina debería ser usada con precaución en pacientes con un historial de manía.

Convulsiones.- La duloxetina no ha sido sistemáticamente evaluada en pacientes con trastornos convulsivos. Estos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. En estudios clínicos placebo-controlados, las convulsiones ocurrieron en el 0.03% (3/10.524) de los pacientes tratados con duloxetina y en el 0.01% (1/7.699) de los pacientes tratados con placebo. Tal como ocurre con otros fármacos efectivos en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor, la duloxetina debería ser prescrita con cuidado en pacientes con un historial de trastornos convulsivos.

Efectos en la Presión Sanguínea.- En estudios clínicos controlados con placebo para todas las indicaciones, el tratamiento con duloxetina fue asociado con incrementos de la presión sanguínea en un promedio de 0,5 mm Hg para la presión sistólica y de 0.8 mm Hg para la presión diastólica en comparación con la disminución promedio de 0.6 mm Hg para la presión sistólica y de 0.4 mm Hg para la presión diastólica observada en los pacientes tratados con placebo. No se observó ninguna diferencia significativa en la frecuencia de presión sanguínea elevada (3 visitas consecutivas).

Se debe medir la presión sanguínea antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante todo el tratamiento. *Ver REACCIONES ADVERSAS*

5324



Hiponatremia.- La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y con inhibidores de la recaptación de la serotonina / noradrenalina (IRSN), incluyendo Cymbalta. En muchos casos, dicha hiponatremia aparece como resultado del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). Fueron reportados algunos casos con cantidades de sodio sérico menores a 110 mmol/L los cuales parecieron ser reversibles cuando Cymbalta fue discontinuada. Pacientes de edad avanzada pueden tener un riesgo mayor de desarrollar hiponatremia con ISRS e IRSN. Pacientes en tratamiento con diuréticos o quienes por el contrario tienen un volumen reducido podrían también tener un riesgo mayor de desarrollar hiponatremia.

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, deterioro de la memoria, 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.

Uso en Pacientes con Enfermedades Concomitantes.-

La experiencia clínica con duloxetina en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes, es limitada. No hay información sobre el efecto que las alteraciones en la motilidad gástrica pudieran tener sobre la estabilidad del recubrimiento entérico de la duloxetina. Ya que la duloxetina en un medio ácido es rápidamente hidrolizada a naftol, se recomienda precaución al usar duloxetina en pacientes con condiciones que podrían hacer más lento el vaciado gástrico (por ejemplo, algunos diabéticos).

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).

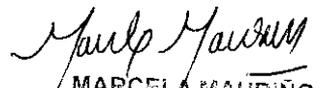
En estudios clínicos de pacientes con neuropatía periférica de origen diabético (sus siglas en Inglés, DNP) controlados por placebo, los pacientes tratados con Cymbalta no tuvieron electrocardiogramas anormales en un porcentaje diferente de los pacientes del grupo de placebo (ver REACCIONES ADVERSAS,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

Insuficiencia Hepática — Cymbalta no se debe usar en pacientes con enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática. Ver **CONTRAINDICACIONES**.

Insuficiencia Renal Severa — A pesar de que no se requieren reducciones en las dosis para pacientes con disfunciones renales de leves a moderadas, Cymbalta no se debe usar en pacientes con enfermedad renal terminal o deterioro renal severo (depuración de creatinina <30 mL/min). Incremento de la concentración de duloxetina en plasma, y especialmente de sus metabolitos, ocurren en pacientes con enfermedad renal terminal (que requieren diálisis).

CDS08SEP10
v3.0 (27ABR11)

-Confidencial-


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERMEDICINA PZO SUD ARGENTINA

17/40



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.

Control Glucémico en Pacientes con Diabetes— Como se observó en estudios de DPNP, el tratamiento con Cymbalta empeora el control glucémico en algunos pacientes con diabetes. En tres estudios clínicos de Cymbalta para el manejo del dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética, la duración promedio de diabetes era de aproximadamente 12 años, la glucosa sanguínea en ayunas basal promedio era 176 mg/dL y la hemoglobina promedio basal A1c (HbA1c) era 7,8%.

En la fase de tratamiento agudo de 12 semanas de estos estudios, se asoció Cymbalta con un pequeño incremento de la glucosa sanguínea en ayunas promedio en comparación 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, la glucosa sanguínea en ayunas aumentó a 12 mg/dL en el grupo de Cymbalta y disminuyó a 11.5 mg/dL en el grupo de cuidado de rutina. HbA_{1c} aumentó a 0.5% en el grupo de Cymbalta y a 0.2% en el grupo de cuidado de rutina.

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.

Retención y Vacilación Urinaria

Cymbalta está dentro de una clase de fármacos conocida por afectar la resistencia uretral. Si los síntomas de vacilación urinaria se desarrollan durante el tratamiento con Cymbalta, se debe considerar la posibilidad de que podrían estar relacionados con el fármaco.

En la experiencia post comercialización, se ha observado casos de retención urinaria. En algunos casos de retención urinaria asociada con el uso de duloxetina, se ha requerido hospitalización y/o cateterismo.

Pruebas de Laboratorio

No se recomiendan pruebas específicas de laboratorio.

INTERACCIONES

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

Potencial de Otros Fármacos para afectar a 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

5324



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).

Inhibición dual de CYP1A2 y CYP2D6.- La administración concomitante de 40 mg de duloxetina dos veces al día con 100 mg de fluvoxamina, un potente inhibidor de CYP1A2, a sujetos metabolizadores lentos de CYP2D6 (n = 14) resultó en un aumento de 6 veces en el ABC de duloxetina y su C máx.

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.

Medicamentos que interfieren con la hemostasia (por ejemplo, AINES, aspirina y warfarina).- La liberación de serotonina por las plaquetas juega un rol importante en la hemostasia. Los estudios epidemiológicos de caso-control y diseño de cohortes han demostrado una asociación entre el uso de drogas psicotrópicas que interfieren con la recaptación de serotonina y la ocurrencia de hemorragia digestiva alta, también demostrado que el uso simultáneo de un AINES o aspirina pueden potenciar el riesgo de hemorragia. Se han reportado efectos anticoagulantes alterados, incluyendo el aumento de hemorragia, cuando se administran ISRS o IRSN concomitantemente con warfarina. Los pacientes que reciben tratamiento con warfarina deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se inicie o discontinúe el tratamiento con duloxetina

Los pacientes que reciben tratamiento con warfarina deben ser monitorizados cuidadosamente cuando duloxetina se inicia o interrumpe.

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 no se espera un aumento del metabolismo de sustratos de CYP1A2 (por ejemplo, teofilina, cafeína) como resultado de la inducción, aunque estudios clínicos de inducción no se han desarrollado. Duloxetina es un inhibidor de la isoforma de CYP1A2 en estudios *in vitro*. En dos estudios clínicos el aumento promedio (90% intervalo de confianza) del ABC de teofilina fue 7% (1%-15%) y 20% (13%-27%) al co-administrar con duloxetina (60 mg dos veces al día).

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

Handwritten initials and marks at the bottom left corner.



substrato 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 CYP2C9.- Duloxetina no inhibe la actividad enzimática *in vitro* de CYP2C9. Por lo tanto, la inhibición del metabolismo de los substratos de CYP2C9 no es anticipada, aunque no se han desarrollado estudios clínicos.

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 substrato de CYP3A (por ejemplo, anticonceptivos orales y otros agentes esteroideos) que resultan de la inducción o inhibición.

Fármacos Metabolizados por CYP2C19.- Los resultados de los estudios *in vitro* demuestran que duloxetina no inhibe la actividad de CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Por lo tanto, no se anticipa la inhibición del metabolismo de los substratos CYP2C19, aunque no se han desarrollado estudios clínicos.

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

Medicamentos serotoninérgicos.-

Basándose en el mecanismo de acción de los ISRSs y IRSNs, incluyendo Cymbalta, y el potencial riesgo para síndrome serotoninérgico, se recomienda precaución cuando se use Cymbalta en co-administración con otros medicamentos que pueden afectar los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos, como los triptanos, linezolid (un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo), litio, tramadol, o hierba de San Juan. No se recomienda el uso concomitante de duloxetina con otros ISRSs, IRSNs o triptófano.

Triptanos.- Ha habido reportes raros post-comercialización de síndrome serotoninérgico con el uso de un ISRS y un triptano. Si el tratamiento concomitante de Cymbalta con un triptano es clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y cuando se incrementa la dosis.

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.



5324

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, morfínomiméticos, 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.- Debido al riesgo del síndrome serotoninérgico, no se debe utilizar duloxetina en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAOs), o por lo menos no dentro de los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con un IMAO. Debido a la vida media de duloxetina, deben transcurrir al menos 5 días desde la interrupción del tratamiento con Cymbalta y el inicio del tratamiento con un IMAO. Ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.

El riesgo del síndrome serotoninérgico con inhibidores selectivos reversibles de la monoaminoxidasa, como moclobemida, es más bajo. No obstante, no se recomienda el uso en combinación de Cymbalta con inhibidores de la MAO reversibles selectivos.

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 estado de equilibrio (steady-state), la duloxetina (60 mg C/12 horas) y lorazepam (2 mg C/12 horas), la farmacocinética de la duloxetina no fue afectada por la co-administración.

Temazepam.- Bajo condiciones de estado de equilibrio (steady-state) la duloxetina (20 mg antes de acostarse) y temazepam (30mg antes de acostarse), la farmacocinética de duloxetina no fue afectada por la co-administración.

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

Handwritten marks and initials

[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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ (3 veces la MRHD sobre una base de mg/m^2).

En ratas hembras, dosis de dieta de duloxetina de hasta aproximadamente 27 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ (2 veces la MRHD sobre una base de mg/m^2) o aproximadamente 36 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ 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 estudio 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 estudio *in vitro* de mutación de genes en mamíferos en células de linfoma de ratón ni en un estudio 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 7 veces la dosis humana máxima recomendada [MRHD, 60 $\text{mg}/\text{día}$] y 4 veces la dosis humana de 120 $\text{mg}/\text{día}$ sobre una base de mg/m^2) no alteró el apareamiento o fertilidad.

Embarazo

Efectos teratogénicos - Embarazo Categoría C.- Estudios de reproducción en animales han demostrado que la duloxetina tiene efectos adversos en el desarrollo post natal y embrio / fetal. No existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, Cymbalta se debe utilizar durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos no-teratogénicos.- Neonatos expuestos a ISRS o IRSN tarde en el tercer trimestre han desarrollado complicaciones que han requerido una hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación asistida. Estas complicaciones pueden aparecer inmediatamente después del parto. Hallazgos clínicos reportados incluyeron dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonia, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad y llanto constante. Estas características son consistentes con el efecto tóxico directo de los ISRSs o IRSNs o, posiblemente, con un síndrome de discontinuación del fármaco. Debe notarse también que, en algunos casos, el cuadro clínico es consistente con un síndrome serotoninérgico. El médico debe considerar cuidadosamente los riesgos potenciales y beneficios del tratamiento cuando se tratan mujeres embarazadas con Cymbalta durante el tercer trimestre del embarazo. El médico tratante debe considerar retirar Cymbalta gradualmente en el tercer trimestre del embarazo.

Trabajo de Parto y Alumbramiento

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

5324



Lactancia

La duloxetine y/o sus metabolitos son excretados en la leche de ratas que están amamantando. La duloxetine 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 duloxetine 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 estudios 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 oposicionistas 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 duloxetine para Trastorno Depresivo Mayor, 5,9% (143) tenían 65 años de edad o más. De los 1127 pacientes enrolados en estudios clínicos con duloxetine para Dolor crónico debido a osteoartritis y Dolor crónico en la zona lumbar, 28,6% (322) tenían 65 años de edad o más. De los 1074 pacientes enrolados en estudios clínicos con duloxetine para Dolor neuropático periférico de origen diabético, 33% (357) tenían 65 años de edad o más. De los 1761 pacientes enrolados en estudios clínicos con duloxetine para Fibromialgia, 7,9% (140) tenían 65 años de edad o más. Los estudios clínicos con duloxetine para Trastorno de Ansiedad Generalizado no incluyeron suficientes pacientes con 65 años de edad o más como para determinar si ellos responderían de una manera diferente que los pacientes más jóvenes. En general, en los estudios para Trastorno Depresivo Mayor, Dolor neuropático periférico de origen diabético, Fibromialgia, Dolor crónico debido a osteoartritis y Dolor crónico en la zona lumbar no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia entre pacientes de 65 años o más pacientes más jóvenes. 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

CDS08SEP10
v3.0 (27ABR11)

-Confidencial-

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMÉRICA S.R.L. ARGENTINA

23/40

fueron necesariamente causados por la terapia, y las frecuencias no reflejaron las impresiones (evaluación) de causalidad de los investigadores. 5324

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 estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con depresión, trastorno de ansiedad generalizada, dolor neuropático diabético, fibromialgia, dolor crónico por Osteoartritis y dolor lumbar crónico.

Las reacciones adversas observadas más comúnmente (incidencia de al menos 5% en pacientes tratados con duloxetine y por lo menos el doble de la de los tratados con placebo) en pacientes tratados con Cymbalta fueron:

Para todos los estudios y todas las indicaciones.- náusea, sequedad de la boca, fatiga, somnolencia, estreñimiento, disminución del apetito e hiperhidrosis. 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.

Para Dolor neuropático periférico de origen diabético (DPN).- náuseas, estreñimiento, sequedad de la boca, disminución del apetito, somnolencia e hiperhidrosis.

Para Fibromialgia.- náuseas, estreñimiento, sequedad de la boca, disminución del apetito, somnolencia, agitación e hiperhidrosis.

Para Dolor crónico debido a osteoartritis.- náuseas, estreñimiento y fatiga.

Para Dolor lumbar crónico.- náuseas, sequedad de la boca, estreñimiento, fatiga, somnolencia, mareos e insomnio.

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.




MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMÉRICA S.A. ARGENTINA

5324



Tabla 1: Eventos adversos comunicados por informes espontáneos posteriores a la comercialización y durante los estudios 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 (13%) ²⁵ Somnolencia ¹⁵ (10,7%) (12%) ²⁵ Mareos (10,2%) (10%) ²⁵ | Temblores ²⁵ Parestesia ^{16, 25} | 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 | | | |

CDS08SEP10
v3.0 (27ABR11)

-Confidencial-

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INFERAMERICA B.O. SUB ARGENTINA

25/40

5324



| Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida |
|---|--|---|--|-----------|--|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | | |
| | Bostezos Tos ²⁷ Dolor orofaríngeo ²⁷ | Espasmos laríngeos Epistaxis | | | |
| Trastornos gastrointestinales | | | | | |
| Náuseas (24,3%) Sequedad de la boca (12,8%) | Estreñimiento Diarrea Vómitos Dolor Abdominal ^{8,25,26} Dispepsia ⁶ Flatulencia | Gastroenteritis Eructos Gastritis | Estomatitis Halitosis Hematoquecia | | Hemorragia gastrointestinal |
| Trastornos renales y urinarios | | | | | |
| | | Retención urinaria Disuria Vacilación urinaria Nocturia Poliuria Disminución del flujo urinario | Olor anormal de la orina | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | | |
| | Aumento de la sudoración Erupción cutánea (rash) Hiperhidrosis ^{25, 26} | 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, 25} Tensión muscular ¹² Espasmo muscular ²⁵ | Fasciculaciones musculares | Trismos | | |

5324



| Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida |
|--|---|--|--|-----------|---|
| Trastornos endocrinos | | | | | |
| | | | Hipotiroidismo | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | | |
| | Disminución del apetito ^{11,25,26} | Hiper glucemia (especialmente en pacientes diabéticos) | Deshidratación Hiponatremia | | Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH) |
| Infecciones e infestaciones | | | | | |
| | Nasofaringitis ²⁷ Infección del tracto respiratorio alto ²⁷ Influenza ²⁷ | Laringitis | | | |
| Trastornos vasculares | | | | | |
| | Rubor Eritema ^{24,25} | 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 ^{7,25,26} | Sensación anómala Sensación de frío Sed Escalofríos Sensación de calor Malestar Trastorno de la marcha | | | Dolor torácico |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | | |
| | | | Reacción anafiláctica Hipersensibilidad | | |



| Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida |
|--|---|--|--|-----------------------------------|---|
| Trastornos hepato biliares | | | | | |
| | | 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 ²⁵ | Trastorno de la eyaculación ^{23, 25, 26} Eyaculación retardada Disfunción sexual Sangrado ginecológico | Síntomas menopáusicos ²⁴ | Galactorrea Hiperprolactinemia | |
| Trastornos psiquiátricos | | | | | |
| | Insomnio ^{17, 25, 26} Agitación ^{20, 25, 26} 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 duloxetine 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 duloxetine (Depresión solamente)
¹⁵ Incluye también hipersomnia y sedación.



5324

- 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.
- ²⁵ Evento adverso emergente del tratamiento además presentado en estudios controlados con placebo en pacientes con Dolor Neuropático de origen diabético, Fibromialgia, Dolor Crónico debido a osteoartritis, Dolor Lumbar crónico.
- ²⁶ Evento adverso emergente del tratamiento además presentado en estudios controlados con placebo en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno de Ansiedad Generalizada.
- ²⁷ Evento adverso emergente del tratamiento solo presentado en estudios controlados con placebo en pacientes con Dolor Neuropático de origen diabético, Fibromialgia, Dolor Crónico debido a osteoartritis, Dolor Lumbar crónico.

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.

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 ADVERTENCIAS y 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

Trastorno Depresivo Mayor

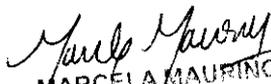
Aproximadamente el 10% de los 1139 pacientes que recibieron duloxetina en los estudios clínicos placebo-controlados discontinuaron el tratamiento por causa de un evento adverso, en comparación con el 4% de los 777 pacientes que recibieron placebo. Las náuseas (duloxetina 1.4%, placebo 0.1%) fueron el 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 al menos el doble de la de los pacientes tratados con placebo).

Trastorno de Ansiedad Generalizada

Aproximadamente el 15,3% (102/668) de los pacientes, que recibieron duloxetina en estudios controlados con placebo para el tratamiento de GAD, interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con el 4,0% (20/495) para el placebo. Reacciones adversas comunes como causa de interrupción y que se consideran relacionados con la droga (según lo definido anteriormente) fueron: náuseas (duloxetina 3,7%, placebo 0,2%), vómitos (duloxetina 1,3%, placebo 0,0%), y mareos (duloxetina 1,0% placebo, 0,2%).

CDS08SEP10
v3.0 (27ABR11)

-Confidencial-


MARCELA MAURINO 29/40
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EN OBTENCIÓN DE FARMACOS

5324



Dolor neuropático periférico de origen diabético (DPN)

Aproximadamente un 12.9% (117/906) de los pacientes a quienes se les administró Cymbalta en los estudios controlados por placebo de neuropatía periférica de origen diabético discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, comparado con el 5.1% (23/448) de los pacientes que recibieron placebo. Náuseas (Cymbalta 3.5%, placebo 0.7%, mareos (Cymbalta 1.2%, placebo 0.4%) y somnolencia (Cymbalta 1.1%, placebo 0%) fueron los eventos adversos comunes informados como motivo de interrupción y considerados como relacionados con la droga (según lo definido anteriormente)

Fibromialgia

Aproximadamente el 19,6% (172/876) de los pacientes, que recibieron duloxetina en estudios controlados con placebo para el tratamiento de Fibromialgia interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con el 11,8% (63/535) para el placebo. Reacciones adversas comunes como causa de interrupción y que se consideran relacionados con la droga (según lo definido anteriormente) fueron: náuseas (duloxetina 1,9%, placebo 0,7%), somnolencia (duloxetina 1,5%, placebo 0,0%), y fatiga (duloxetina 1,3%, placebo 0,2%).

Dolor crónico debido a osteoartritis

Aproximadamente el 16,3% (39/239) de los pacientes, que recibieron duloxetina en estudios controlados con placebo para el tratamiento de Dolor crónico debido a osteoartritis interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con el 5,6% (14/248) para el placebo. Reacciones adversas comunes como causa de interrupción y que se consideran relacionados con la droga (según lo definido anteriormente) fueron: náuseas (duloxetina 2,9%, placebo 0,8%) y astenia (duloxetina 1,3%, placebo 0,0%).

Dolor Lumbar crónico

Aproximadamente el 16,5% (99/600) de los pacientes, que recibieron duloxetina en estudios controlados con placebo para el tratamiento de Dolor crónico en la zona lumbar interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con el 6,3% (28/441) para el placebo. Reacciones adversas comunes como causa de interrupción y que se consideran relacionados con la droga (según lo definido anteriormente) fueron: náuseas (duloxetina 3,0%, placebo 0,7%), y somnolencia (duloxetina 1,0%, placebo 0,0%).

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

5324



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 Trastorno Depresivo Mayor y de hasta 13 semanas de Dolor Neuropático Periférico de origen diabético, estuvo relacionado con pequeños incrementos promedio desde la línea

5324



base hasta el punto final en ALT, AST, creatinfosfocinasa (CPK por sus siglas en inglés) 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 ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Cambios en los Signos Vitales

En estudios clínicos controlados con placebo para todas las indicaciones aprobadas los incrementos promedios en la presión sistólica y en la presión diastólica para los pacientes tratados con duloxetina fueron de 0,07 mmHg y de 0,62 mmHg respectivamente comparado con las disminuciones promedios de 1,31 mmHg y 0,73 mmHg de las mismas. No hubo diferencia significativa en la frecuencia de la presión sanguínea elevada sostenida (3 mediciones consecutivas).

Cambios en el Peso

En los estudios clínicos placebo-controlado, pacientes con Trastorno Depresivo Mayor y pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada tratados con duloxetina durante 10 semanas experimentaron una pérdida de peso promedio de aproximadamente 0.5 kg en comparación con el aumento de peso promedio de aproximadamente 0.2 kg en los pacientes tratados con placebo.

En estudios clínicos para Dolor Periférico de origen diabético, Fibromialgia, Dolor Crónico debido a osteoartritis y Dolor lumbar crónico los pacientes tratados con Cymbalta hasta por 26 semanas experimentaron una pérdida de peso promedio de aproximadamente 0,6 kg, en comparación con el aumento de peso promedio de aproximadamente 0,2 kg que tuvieron los pacientes tratados con placebo.

En un estudio a largo plazo (60 semanas) no controlado para Fibromialgia, los pacientes tratados con duloxetina tuvieron un incremento de peso promedio de 0,7 kg.

En un estudio a largo plazo de 54 semanas (13 semanas controladas con placebo – fase aguda; 41 semanas no controladas – fase de extensión) para Dolor lumbar crónico, los pacientes tratados con duloxetina tuvieron un disminución de peso promedio de 0,6 kg durante las 13 semanas de la fase aguda y luego un aumento del peso promedio de 1,4 kg durante las 41 semanas de la fase de extensión.

Cambios en los resultados del Electrocardiograma

Los electrocardiogramas fueron obtenidos de 321 pacientes tratados con duloxetina que sufrían Trastorno 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 estudios 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

CDS08SEP10
v3.0 (27ABR11)

-Confidencial-

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
SUI HEALTH INTERNATIONAL INC. SUC. ARGENTINA

32/40

32



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 antes de su lanzamiento al mercado y post comercialización de Duloxetina

La siguiente es una lista de las reacciones adversas que surgieron en el tratamiento informadas por los pacientes tratados con duloxetina en estudios clínicos. En los estudios clínicos de todas las indicaciones, 29,435 pacientes fueron tratados con duloxetina. De estos, 30.4% (8953) tomaron duloxetina por al menos 6 meses, y 14.7% (4317) por al menos 1 año. La siguiente lista no pretende incluir reacciones (1) que ya se encuentran en los cuadros anteriores o en alguna otra parte de la etiqueta, (2) para la cual una relación causal con el fármaco era remota, (3) que eran tan generales que dejaban de ser informativa, (4) que no se consideraban que tenían implicancias clínicas significativas, o (5) que ocurrieron a una tasa igual a o menor que el placebo.

Las reacciones se clasifican en función del sistema corporal de acuerdo con las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes son aquellas que ocurren en al menos 1/100 pacientes; reacciones adversas no frecuentes son las que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; reacciones raras son aquellas que ocurren en menos de 1/1000 pacientes.

Trastornos cardiacos — *Frecuente:* palpitaciones; *Infrecuente:* infarto al miocardio y taquicardia.

Trastornos del Oído y Laberinto — *Frecuente:* vértigo; *Infrecuente:* dolor de oído y tinnitus.

Trastornos endocrinos — *Infrecuente:* hipotiroidismo.

Trastornos Oculares — *Frecuente:* visión borrosa; *Infrecuente:* diplopía y trastorno visual.

Trastornos gastrointestinales — *Frecuente:* flatulencia; *Infrecuente:* eructación, gastritis, halitosis, y estomatitis; *Raro:* úlcera gástrica, hematoquezia, y melena.

Trastornos Generales y Afecciones del Sitio de Administración — *Frecuente:* escalofríos/rigidez; *Infrecuente:* sensación extraña, sensación de calor y/o frío, malestar general, sed; *Raro:* marcha anormal.

Infecciones e Infestaciones — *Infrecuente:* gastroenteritis y laringitis.

Investigaciones — *Frecuente:* aumento de peso; *Infrecuente:* aumento de colesterol en la sangre.

Trastornos en el Metabolismo y Nutrición — *Infrecuente:* deshidratación e hiperlipidemia; *Raro:* dislipidemia.

Trastornos del Tejido Muscoloesquelético y Conectivo — *Frecuente:* dolor muscoloesquelético; *Infrecuente:* rigidez muscular y debilidad muscular.

Trastornos del Sistema Nervioso — *Frecuente:* disgeusia, letargo, y parestesia/hipoestesia; *Infrecuente:* déficit de la atención, discinesia, mioclonos, y sueño de mala calidad; *Raro:* disartria.

Trastornos psiquiátrico — *Frecuente:* sueños anormales y trastornos del sueño; *Infrecuente:* apatía, bruxismo, desorientación/estado de confusión, irritabilidad, cambios de estado de ánimo, e intento de suicidio; *Raro:* suicidio consumado.

Trastornos Renales y Urinarios — *Infrecuente:* disuria, urgencia miccional, nocturia, poliuria, y olor anormal de la orina.

5324



Trastornos del Aparato Reproductor y de la Mama — *Frecuente*: anorgasmia/orgasmo anormal; *Infrecuente*: síntomas de la menopausia, y disfunción sexual.

Trastornos Respiratorio, Torácico y Mediastínico — *Frecuente*: bostezo; *Infrecuente*: rigidez en la garganta.

Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo — *Infrecuente*: sudor frío, dermatitis de contacto, eritema, aumento de la tendencia a tener moretones, sudoración nocturna, y reacción de fotosensibilidad; *Raro*: equimosis.

Trastornos Vasculares — *Frecuente*: sofoco; *Infrecuente*: eritema, hipotensión ortostática, y frío periférico

Informes Espontáneos Post comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de Cymbalta después de su aprobación. Puesto que estas reacciones son informadas voluntariamente por parte de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con seguridad sus frecuencias o establecer una relación causal con la exposición del fármaco.

Las reacciones adversas informadas desde la introducción al mercado que estaban temporalmente relacionadas con la terapia de duloxetina y que no se mencionaron en ninguna otra parte de la etiqueta incluyen: reacción anafiláctica, agresión y enfado (en particular antes del tratamiento o después de la discontinuación del tratamiento), edema angioneurótico, eritema multiforme, trastorno extrapiramidal, galactorrea, glaucoma, sangrado ginecológico, alucinaciones, hiperglucemia, hiperprolactinemia, hipersensibilidad, crisis hipertensa, espasmo muscular, rash, síndrome de las piernas inquietas, convulsiones al momento de la discontinuación del tratamiento, arritmia supraventricular, tinnitus (al momento de la discontinuación del tratamiento), trismo, y urticaria.

Reacciones serias a la piel incluyendo Síndrome Stevens-Johnson que han requerido la discontinuación del fármaco y/o hospitalización se han informado con duloxetina.

SOBREDOSIS

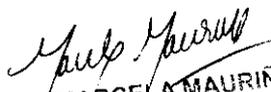
Experiencia en Humanos

En los estudios clínicos se reportaron casos no-fatales de ingestiones agudas de duloxetina, 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 duloxetina sola, a dosis tan bajas como aproximadamente 1000 mg. Los signos y síntomas de la sobredosis (duloxetina sola o en combinación con otros fármacos) incluyeron somnolencia, coma, síndrome de serotonina, convulsiones, vómitos y taquicardia.

No se conoce un antídoto específico para duloxetina, 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 duloxetina tiene un gran volumen de distribución, por lo que es poco probable que la diuresis forzada, la hemoperfusión y la exanguinoperfusión sean beneficiosas.

CDS08SEP10
v3.0 (27ABR11)

-Confidencial-


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC. SUC. ARGENTINA

34/40

5324



Experiencia en los Animales

Se han conducido estudios de altas dosis únicas con duloxetina 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.*]

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 Trastorno Depresivo Mayor.

Se deberá asegurar una adecuada vía respiratoria, oxigenación y ventilación, el ritmo cardíaco y los 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.

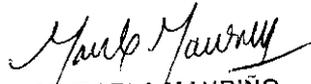
Para manejar la sobredosis, se debe considerar la posibilidad de participación de múltiples fármacos. Una precaución específica incluye pacientes que están tomando o que recientemente han tomado duloxetina y que podrían haber ingerido cantidades excesivas de un antidepresivo tricíclico. En tal caso, 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 ADVERTENCIAS y 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.


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA


CDS08SEP10
v3.0 (27ABR11)

-Confidencial-

35/40

5324



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).

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Consérvese en lugar fresco y seco a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Mantener las cápsulas en su envase original.

No use este producto después de la fecha indicada en el envase.

No repita el tratamiento sin indicación médica.

No recomiende este 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:

Presentaciones:

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

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

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMÉRICA S.A. ARGENTINA

CDS08SEP10
v3.0 (27ABR11)

-Confidencial-

36/40

5 3 2 4



Folleto de información al paciente

**CYMBALTA®
DULOXETINA (como Clorhidrato)**

Cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico

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. QUÉ ES CYMBALTA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

CYMBALTA son Cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico, que contienen como principio activo Duloxetina (como clorhidrato).

Cymbalta es una medicina que se vende bajo receta médica y que se utiliza para tratar los síntomas de un tipo de depresión conocido como Trastorno Depresivo Mayor (sus siglas en Inglés; MDD), para tratar el Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético (sus siglas en inglés; DPNP), para tratar el Trastorno de Ansiedad Generalizada (sus siglas en inglés; GAD), como tratamiento de la Fibromialgia y para tratar el Dolor Crónico Musculoesquelético.

Sólo un médico puede prescribir Cymbalta.

Su médico puede seguir dándole CYMBALTA cuando se encuentre mejor para prevenir que su depresión vuelva a aparecer.

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.

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 (FD&C N°2), 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 (FD&C N°2), Óxido de hierro amarillo, Dióxido de Titanio y Lauril Sulfato de Sodio.

2. QUIÉN NO DEBE TOMAR CYMBALTA

CDS08SEP10
v3.0 (27ABR11)

-Confidencial-


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EL BIEN INFORMADO DEL PACIENTE ARGENTINO

37/40

5324



Ud. no debe tomar CYMBALTA si:

- es alérgico (hipersensible) a la duloxetina o a cualquiera de los demás componentes de CYMBALTA.
- está tomando o ha tomado durante los últimos 14 días, cualquier otro medicamento antidepresivo de los conocidos como inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) incluyendo medicamentos antidepresivos naturales o derivados de plantas medicinales.
- padece de glaucoma de ángulo estrecho no controlado.
- tiene alguna insuficiencia hepática.
- tiene alguna insuficiencia renal severa.
- si presenta hipertensión no controlada
- está tomando otros medicamentos que contengan duloxetina.
- es menor de 18 años.

3. INFORME A SU MÉDICO DE LAS SIGUIENTES SITUACIONES:

CYMBALTA puede no ser adecuado para usted por las siguientes razones. Si cualquiera de ellas le afecta, hable con su médico antes de tomar el medicamento:

- si ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta y las plantas medicinales.
- está tomando otros medicamentos para tratar la depresión.
- ha sufrido convulsiones (ataques epilépticos).
- sufre o ha sufrido manía o trastorno bipolar.
- 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).

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.

4. COMO DEBO TOMAR CYMBALTA

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

CDS08SEP10
v3.0 (27ABR11)

-Confidencial-

MARCELA MATRINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EQUILIBRIO INTERAMERICANO SUD ARGENTINA 38/40



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.

5. PUEDO TOMAR CYMBALTA CON OTROS MEDICAMENTOS

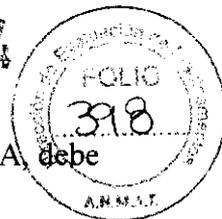
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Su médico decidirá si usted puede tomar CYMBALTA con otros medicamentos. No comience ni deje de tomar ningún medicamento, incluidos los adquiridos sin receta médica y las plantas medicinales, sin antes consultarlo con su médico.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): no debe tomar CYMBALTA si está tomando o ha tomado recientemente dentro de los últimos 14 días, otro medicamento antidepresivo llamado inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO). Tomar un IMAO junto con otros muchos medicamentos de prescripción médica, incluido CYMBALTA, puede provocar efectos adversos graves o incluso poner en peligro su vida. Debe esperar al menos 14 días tras la interrupción de un tratamiento con un IMAO antes de tomar CYMBALTA. De igual modo, debe esperar al menos 5 días después de dejar el tratamiento con CYMBALTA antes de comenzar el tratamiento con un IMAO.

Medicamentos que pueden causar somnolencia: informe a su médico si está tomando cualquier medicamento que le cause somnolencia. Estos incluyen los medicamentos recetados por su médico como benzodiazepinas, analgésicos potentes, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos.

Síndrome serotoninérgico: debe informar a su médico si está tomando alguno de los medicamentos que actúan de modo similar a la duloxetina. Algunos ejemplos de estos medicamentos incluyen: triptanos, tramadol, triptófano, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS, como paroxetina y fluoxetina), tricíclicos (como clomipramina, amitriptilina), petidina, hierba de San Juan y venlafaxina. Estos medicamentos aumentan el riesgo de efectos adversos; si observa cualquier síntoma poco



común cuando toma alguno de estos medicamentos conjuntamente con CYMBALTA, debe comunicárselo a su médico.

6. 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.

Al igual que con otros antidepresivos, se han comunicado casos aislados de pensamientos suicidas y comportamiento suicida durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo. Los síntomas de la depresión pueden incluir pensamientos de lesionarse a sí mismo o intentos de suicidio. Es posible que estos síntomas persistan durante las primeras semanas de tratamiento hasta que el efecto total del antidepresivo sea visible. Informe a su médico inmediatamente si tiene pensamientos angustiosos o experiencias de este tipo en cualquier momento.

Este medicamento no debe administrarse a menores de 18 años de edad. Se ha visto que el uso de antidepresivos en niños y adolescentes aumenta el riesgo de pensamientos y conductas suicidas.

7. COMO DEBO CONSERVAR CYMBALTA

CYMBALTA deberá conservarse, en su envase original, a temperatura ambiente no mayor a 30°C 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.

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 EL LIPI INTERFARMACIA S.R.L. ARGENTINA