



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Disposición**

**Número:** DI-2017-12521-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 7 de Diciembre de 2017

**Referencia:** 1-0047-0001-000039-14-0

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000039-14-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma PFIZER SRL solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizarán la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma PFIZER SRL la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial LIMBAXIA y nombre/s genérico/s DULOXETINA, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma.

ARTÍCULO 2°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION05.PDF - 28/07/2017 18:51:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 03/02/2017 14:48:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF - 03/02/2017 14:48:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION06.PDF - 28/07/2017 18:51:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION07.PDF - 28/07/2017 18:51:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION08.PDF - 28/07/2017 18:51:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION09.PDF - 28/07/2017 18:51:17.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000039-14-0

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2017.12.07 09:36:51 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.12.07 09:37:01 -0300

## PROYECTO DE PROSPECTO

### LIMBAXIA DULOXETINA

Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

#### COMPOSICIÓN

Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes de LIMBAXIA 30 mg contiene:  
Duloxetina 30 mg (como duloxetina clorhidrato 33,65 mg), manitol 48,667 mg, azúcar 17,956 mg, almidón de maíz 45,453 mg, lauril sulfato de sodio 1,258 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 10,777 mg, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato 15,874 mg, alcohol cetílico 1,587 mg, dióxido de titanio 1,159 mg.

Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes de LIMBAXIA 60 mg contiene:  
Duloxetina 60 mg (como duloxetina clorhidrato 67,33 mg), manitol 97,378 mg, azúcar 35,927 mg, almidón de maíz 90,947 mg, lauril sulfato de sodio 2,516 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 21,563 mg, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato 31,763 mg, alcohol cetílico 3,176 mg, dióxido de titanio 2,319 mg.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo.

Código ATC: N06AX21

#### INDICACIONES

LIMBAXIA está indicado para el tratamiento del:

- Trastorno depresivo mayor (DSM IV)
- Trastorno de ansiedad generalizada (DSM IV)
- Dolor neuropático periférico de origen diabético
- Fibromialgia
- Dolor musculoesquelético crónico

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### Mecanismo de acción

Aunque los mecanismos exactos de los antidepresivos, las acciones centrales inhibitoras de dolor y ansiolíticas de la duloxetina en humanos aún no se conocen, se cree que estas acciones están relacionadas con su potenciación de actividad serotoninérgica y noradrenérgica en el SNC.

##### Farmacodinamia

Estudios preclínicos han demostrado que la duloxetina es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina neuronal, y un inhibidor débil de la recaptación de dopamina. La duloxetina no tiene afinidad significativa por los receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos, opioides, de glutamato y GABA *in vitro*. La duloxetina no inhibe la monoaminoxidasa (MAO).

La duloxetina se encuentra dentro de una clase de fármacos conocidos por afectar la resistencia uretral. Si se desarrollan síntomas de vacilación urinaria durante el tratamiento con duloxetina, debe considerarse la posibilidad de que ellos pueden estar relacionados con el fármaco.

##### 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 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  $\alpha_1$ . 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 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.

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 las heces. La duloxetina es metabolizada extensamente, sin embargo los principales metabolitos en la circulación no son farmacológicamente activos.

**Niños y adolescentes (7 a 17 años de edad):** La concentración plasmática de duloxetina en estado estable fue comparable en niños (7 a 12 años de edad), adolescentes (13 a 17 años) y adultos. El promedio de concentración de duloxetina en estado estable fue de aproximadamente un 30% menor en la población pediátrica (niños y adolescentes) comparada con adultos. Las concentraciones plasmáticas de duloxetina en estado estable según el modelo de predicción en niños y adolescentes estuvieron principalmente dentro del rango de concentración observado en pacientes adultos y no excedieron el rango de concentración en adultos.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Trastorno depresivo mayor

La eficacia de duloxetina como tratamiento para la depresión se determinó en 4 estudios clínicos en pacientes adultos ambulatorios con depresión mayor, en dosis de 20, 40 y 60 mg una o dos veces al día en comparación con placebo. No existe evidencia de que las dosis mayores a 60 mg/día ofrezcan más beneficios.

En todos los estudios, duloxetina fue superior a placebo, medido por la Escala de Depresión de Hamilton de 17 ítems (HAM-D-17). Los estudios clínicos no sugirieron ninguna respuesta diferencial en base a edad, el género y la raza de los pacientes.

En otro estudio se observó que los pacientes que recibieron duloxetina experimentaron un tiempo estadísticamente significativo más prolongado hasta la recaída de depresión que los pacientes tratados con placebo. La efectividad de duloxetina en pacientes hospitalizados con trastorno depresivo mayor no ha sido estudiada.

### Trastorno de ansiedad generalizada

La eficacia de duloxetina en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada se estableció en tres estudios en pacientes adultos ambulatorios con trastorno de ansiedad generalizada.

En los tres estudios, duloxetina demostró superioridad sobre el placebo según el puntaje total de la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) y resultado global de alteración funcional de la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS). En otro estudio, 887 pacientes con trastorno de ansiedad generalizada recibieron duloxetina 60 mg a 120 mg una vez al día o placebo; los pacientes que recibieron duloxetina experimentaron un tiempo estadísticamente significativo más prolongado

hasta la recaída de trastorno de ansiedad generalizada que los pacientes que recibieron el placebo.

No se observaron diferencias en los resultados del tratamiento como una función de la edad o el género.

La eficacia de duloxetina en el tratamiento de pacientes  $\geq 65$  años de edad con trastorno de ansiedad generalizada fue establecida en un estudio clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de 10 semanas, con dosis flexibles en adultos  $\geq 65$  años de edad con trastorno de ansiedad generalizada según DSM-IV. La dosis inicial fue 30 mg una vez por día durante 2 semanas, aumentando luego de a 30 mg en las semanas 2, 4 y 7 hasta 120 mg una vez por día de acuerdo a respuesta clínica y tolerabilidad. La dosis media para los pacientes que completaron las 10 semanas fue 50,95 mg. Los pacientes tratados con duloxetina (N=151) demostraron una mejoría significativamente mayor comparada con placebo (N=140) en el cambio promedio desde el valor basal hasta el punto final, según el puntaje total de la Escala de Ansiedad de Hamilton.

La eficacia de duloxetina en el tratamiento de pacientes pediátricos (7-17 años) con trastorno de ansiedad generalizada fue establecida en un estudio clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo a dosis flexible en pacientes ambulatorios con trastorno de ansiedad generalizada según DSM-IV, en el que la dosis inicial fue 30 mg una vez por día durante 2 semanas, aumentando luego de a 30 mg hasta 120 mg una vez por día, según criterio del médico tratante de acuerdo a respuesta clínica y tolerabilidad. La dosis media para los pacientes que completaron las 10 semanas fue de 57,6 mg. Los pacientes tratados con duloxetina (N=135) demostraron superioridad comparada con el placebo (N=137) desde el valor basal hasta el punto final, medido según la mejoría del trastorno de ansiedad generalizada según el puntaje de la Escala de Evaluación de Ansiedad en Pediatría (PARS).

#### **Dolor neuropático periférico de origen diabético**

La eficacia de duloxetina para el tratamiento del dolor neuropático asociado a la neuropatía diabética periférica fue establecida en 2 estudios en pacientes adultos con dolor neuropático periférico de origen diabético durante al menos 6 meses. Ambos estudios compararon duloxetina 60 mg una vez al día o 60 mg dos veces al día con un placebo. El tratamiento con duloxetina 60 mg una o dos veces al día mejoró estadística y significativamente los puntajes finales promedio de dolor desde el inicio y aumentó la proporción de pacientes con por lo menos un 50% de reducción de los puntajes de dolor desde el inicio.

#### **Fibromialgia**

La eficacia de duloxetina en el tratamiento de la fibromialgia se estableció en dos estudios clínicos en pacientes adultos con fibromialgia (antecedentes de dolor generalizado de 3 meses, y dolor en 11 o más de los 18 puntos sensibles específicos); uno solo en pacientes mujeres y otro en varones y mujeres. Aproximadamente un 25% de participantes tuvo un diagnóstico comórbido de trastorno depresivo mayor. Ambos estudios compararon duloxetina 60 mg una vez al día o 120 mg/día con placebo. El tratamiento con duloxetina 60 mg o 120 mg/día mejoró el dolor y aumentó la proporción de pacientes con al menos un 50% de reducción del dolor. La reducción del dolor se observó en pacientes con y sin trastorno depresivo mayor comórbido; sin embargo, el grado de reducción del dolor puede ser mayor en pacientes con trastorno depresivo mayor comórbido.

#### **Dolor musculoesquelético crónico**

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

*Estudios en dolor lumbar crónico:* La eficacia de duloxetina fue evaluada en dos ensayos clínicos que demostraron su eficacia en el tratamiento del dolor lumbar crónico. Ningún paciente en estos estudios mostró señales de radiculopatía o estenosis espinal.

*Estudios en dolor crónico por osteoartritis:* La eficacia de duloxetina en el dolor crónico causado por la osteoartritis fue evaluada en 2 ensayos clínicos con osteoartritis idiopática de rodilla. En uno de los estudios, los pacientes que tomaban duloxetina mostraron una reducción del dolor

significativamente mayor. No se observaron diferencias como resultado del uso de AINES. En el otro estudio, después de 13 semanas de tratamiento, los pacientes que tomaban duloxetina no mostraron una reducción del dolor significativamente mayor.

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

LIMBAXIA debe ser ingerido entero y no se debe masticar o triturar, ni tampoco se debe abrir la cápsula y esparcir su contenido sobre los alimentos o mezclarlo con líquidos. Todo esto puede afectar el recubrimiento entérico. LIMBAXIA puede ser administrado independientemente de los alimentos.

Si olvidó tomar una dosis de LIMBAXIA, tome la dosis omitida tan pronto como se acuerde. Si es casi la hora de la próxima dosis, no tome la dosis omitida y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome dos dosis de LIMBAXIA a la vez.

#### *Dosis para el tratamiento del Trastorno depresivo mayor*

LIMBAXIA debe ser administrada en una dosis total de hasta 60 mg/día (ya sea una vez al día o 30 mg dos veces al día). Para algunos pacientes, puede ser conveniente comenzar con una dosis de 30 mg una vez al día por 1 semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Si bien se ha demostrado la eficacia de una dosis de 120 mg/día, no existe evidencia de que las dosis mayores a 60 mg/día ofrezcan beneficios adicionales. No se ha evaluado de manera adecuada la seguridad de las dosis mayores a 120 mg/día. Reevaluar periódicamente para determinar la necesidad de seguir el tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento (ver *Estudios Clínicos*).

#### *Dosis para el tratamiento de Trastorno de ansiedad generalizada*

Adultos: Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial recomendada de duloxetina es 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, puede ser conveniente comenzar con 30 mg una vez al día durante 1 semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Si bien se ha demostrado la eficacia de una dosis de 120 mg/día, no existe evidencia de que las dosis mayores a 60 mg/día ofrezcan beneficios adicionales. Sin embargo, si se decide aumentar la dosis a más de 60 mg una vez al día, estos aumentos deben darse en incrementos de 30 mg una vez al día. No se ha evaluado de manera adecuada la seguridad de las dosis mayores a 120 mg/día. Reevaluar periódicamente para determinar la necesidad de seguir el tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento (ver *Estudios Clínicos*).

Pacientes de edad avanzada: Iniciar LIMBAXIA con una dosis de 30 mg una vez al día durante 2 semanas, antes de considerar un aumento a la dosis óptima de 60 mg. Posteriormente los pacientes pueden beneficiarse de dosis superiores a 60 mg una vez al día. Si se decide aumentar la dosis a más de 60 mg una vez al día, estos aumentos deben darse en incrementos de 30 mg una vez al día. La dosis máxima estudiada fue 120 mg/día. No se ha evaluado de manera adecuada la seguridad de las dosis mayores a 120 mg/día (ver *Estudios Clínicos*).

Niños y adolescentes (7 a 17 años de edad): Iniciar LIMBAXIA con una dosis de 30 mg una vez al día durante 2 semanas, antes de considerar un aumento a 60 mg. El rango de dosis recomendada es de 30 a 60 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse con dosis mayores a 60 mg una vez al día; si se decide aumentar la dosis más allá de 60 mg estos aumentos deben realizarse de a 30 mg una vez al día. La dosis máxima estudiada fue 120 mg/día. No se ha evaluado la seguridad de las dosis mayores a 120 mg/día (ver *Estudios Clínicos*).

#### *Dosis para el tratamiento del dolor neuropático periférico de origen diabético*

La dosis recomendada para tomar duloxetina es 60 mg una vez al día. No hay evidencia de que las dosis superiores a 60 mg ofrezcan beneficios adicionales significativos y que la dosis más alta sea menos tolerada (ver *Estudios Clínicos*). Se puede considerar una dosis inicial menor en el caso de pacientes para quienes la tolerabilidad es un tema de preocupación. Puesto que con frecuencia la diabetes se complica con enfermedades renales, se debe considerar una dosis inicial baja y un aumento gradual de la misma en el caso de pacientes que sufren insuficiencia renal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### **Dosis para el tratamiento de Fibromialgia**

La dosis recomendada para tomar duloxetina es 60 mg una vez al día. El tratamiento debe comenzar con una dosis de 30 mg una vez al día durante 1 semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden responder a la dosis inicial. No existe evidencia, sin embargo, de que las dosis mayores a 60 mg/día ofrezcan beneficios adicionales, aún en pacientes que no responden a las dosis de 60 mg. Las dosis mayores están asociadas a un mayor índice de reacciones adversas (ver *Estudios Clínicos*).

#### **Dosis para el tratamiento del dolor musculoesquelético crónico**

La dosis recomendada para tomar duloxetina es 60 mg una vez al día. Se puede comenzar con una dosis de 30 mg por una semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. No existe evidencia de que las dosis mayores ofrezcan beneficios adicionales, aún en pacientes que no responden a la dosis de 60 mg. Las dosis mayores están asociadas a un mayor índice de reacciones adversas (ver *Estudios Clínicos*).

#### **Dosis en poblaciones especiales**

**Insuficiencia hepática.** Evitar su uso en pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis.

**Insuficiencia renal severa.** Evitar duloxetina en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina aproximado < 30 ml/min) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### **Discontinuación de duloxetina**

Se han reportado reacciones adversas asociadas a la discontinuación abrupta o gradual de duloxetina, que incluyen: mareos, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, parestesia, irritabilidad, vómitos, insomnio, ansiedad, hiperhidrosis y fatiga. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una suspensión abrupta cuando sea posible (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### **Pacientes que cambian desde o hacia un Inhibidor de la Monoaminoxidasa (IMAO)**

Deben transcurrir un mínimo de 14 días entre la discontinuación de un IMAO que intenta tratar un desorden psiquiátrico y el inicio de la terapia con duloxetina. En cambio, se deben procurar al menos 5 días posteriores a la suspensión de duloxetina antes de comenzar a tomar un IMAO que intenta tratar un desorden psiquiátrico (ver CONTRAINDICACIONES).

#### **Uso de duloxetina con otros IMAOs, tales como linezolid o azul de metileno**

No inicie tratamiento con duloxetina en aquellos pacientes que están siendo tratados con linezolid o azul de metileno intravenoso porque existe un riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico. Deben considerarse otras intervenciones, incluyendo hospitalización, en aquellos pacientes que requieren un tratamiento más urgente a una condición psiquiátrica (ver CONTRAINDICACIONES).

En algunos casos, un paciente que ya está recibiendo duloxetina podría requerir un tratamiento urgente con linezolid o azul de metileno intravenoso. Si no están disponibles alternativas aceptables para linezolid o azul de metileno intravenoso y los beneficios potenciales del tratamiento con dichas sustancias son ponderados para sopesar los riesgos de síndrome serotoninérgico en un paciente en particular, entonces duloxetina deberá suspenderse rápidamente para que el linezolid o el azul de metileno intravenoso puedan ser administrados. El paciente debe ser monitoreado para síntomas de síndrome serotoninérgico por 5 días o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno intravenoso, lo que ocurra primero. La terapia con duloxetina puede ser retomada 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno intravenoso (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

El riesgo de administrar azul de metileno por vías no intravenosas (tal como oral, en comprimidos, o inyección local) o en dosis intravenosa mucho menor a 1 mg/kg con duloxetina no está claro. El médico tratante debe, sin embargo, estar al tanto de la posibilidad de la aparición de síntomas del síndrome serotoninérgico con dicho uso (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).



## CONTRAINDICACIONES

### Hipersensibilidad

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

### Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

El uso de IMAOs (que intentan tratar desórdenes psiquiátricos) con duloxetina o dentro de los 5 días luego de haber detenido el tratamiento con duloxetina está contraindicado debido al riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico. El uso de duloxetina dentro de los 14 días luego de haber detenido un IMAO que intenta tratar desórdenes psiquiátricos también está contraindicado (ver *Posología y Modo de administración y Advertencias y Precauciones*). Iniciar tratamiento con duloxetina en pacientes que están siendo tratados con IMAOs tales como linezolid o azul de metileno intravenoso también está contraindicado debido al riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos y menores de 18 años tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.

Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

### Conductas y pensamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos

Los pacientes con trastorno depresivo mayor, pediátricos y adultos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de pensamientos y conductas suicidas (tendencia al suicidio) o cambios inusuales en la conducta, ya sea que estén tomando medicamentos antidepresivos o no, y este riesgo podría persistir hasta que ocurran remisiones de importancia. Se sabe que el suicidio es un riesgo de la depresión y de algunos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos son los principales factores pronósticos del suicidio. Sin embargo, por mucho tiempo ha habido gran preocupación respecto a si los antidepresivos pueden tener un papel de inducción del empeoramiento de la depresión y la aparición de la tendencia al suicidio en ciertos pacientes durante la etapa inicial del tratamiento.

Los análisis combinados de ensayos a corto plazo controlados por placebo de fármacos antidepresivos (ISRS y otros) mostraron que estos fármacos elevan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (tendencia al suicidio) en niños, adolescentes y jóvenes adultos (entre 18 y 24 años) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo

no demostraron un incremento en el riesgo de la tendencia al suicidio con el uso de antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años, mientras que hubo una reducción del riesgo, con el uso de antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 65 años.

Los análisis combinados de ensayos controlados por placebo en niños y adolescentes que sufren trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 ensayos a corto plazo de 9 fármacos antidepresivos en más de 4400 pacientes. Los análisis combinados de ensayos controlados por placebo en adultos con trastorno depresivo mayor u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 ensayos a corto plazo (duración promedio de 2 meses) de 11 fármacos antidepresivos en más de 77000 pacientes. Hubo una variación considerable en el riesgo de la tendencia al suicidio entre los fármacos, pero una tendencia al incremento en pacientes jóvenes en el caso de casi todos los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de la tendencia al suicidio entre las diferentes indicaciones, con una mayor incidencia en el caso del trastorno depresivo mayor. El riesgo de las diferencias (fármaco vs. placebo), sin embargo, fue relativamente estable dentro del grupo etario y entre las indicaciones. Estas diferencias en el riesgo (diferencia fármaco - placebo en el número de casos de tendencia al suicidio por 1000 pacientes tratados) son presentadas en la tabla 1.

Tabla 1

| Rango de edad | Diferencias 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 el placebo   |
| 25 - 64       | 1 caso menos  |
| ≥ 65          | 6 casos menos   |

No se reportaron suicidios en ninguno de los ensayos pediátricos. Sí hubo, sin embargo, suicidios en los ensayos con adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a alguna conclusión sobre el efecto del fármaco respecto al suicidio.

Se desconoce si el riesgo de la tendencia al suicidio se extiende a su uso a largo plazo, es decir, después de varios meses. Sin embargo, hay evidencia importante en los ensayos de mantenimiento controlados por placebo en adultos con depresión respecto a que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes tratados con antidepresivos por alguna indicación deben ser monitoreados de forma apropiada y observados muy de cerca para estar atentos al empeoramiento clínico, la tendencia al suicidio y cambios inusuales en la conducta, especialmente durante los primeros meses de la terapia con el fármaco, o cuando haya ajustes en la dosis, ya sea un incremento o una reducción.

Se han reportado, en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor, como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas), los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos 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.

Debe considerarse el cambio del régimen terapéutico, incluyendo la posible discontinuación del medicamento, en pacientes cuya depresión es persistentemente peor, o que están experimentando una tendencia emergente al suicidio o síntomas que pueden ser precursores de un empeoramiento de la depresión o una tendencia al suicidio, especialmente cuando estos síntomas son severos, abruptos al inicio, o no eran parte de los síntomas usuales del paciente.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento, la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta que la discontinuación puede asociarse con ciertos síntomas.

Los familiares y los responsables del cuidado de los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor, u otras indicaciones psiquiátricas y no psiquiátricas, deben ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento a los pacientes ante la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en la conducta y otros síntomas antes descritos, así como también la aparición de ideación suicida, y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los familiares o los responsables del cuidado de los pacientes.

Las prescripciones entregadas de duloxetina deben ser por el menor número de cápsulas que sea consistente con el buen tratamiento del paciente, a fin de reducir el riesgo de una sobredosis.

**Observación de pacientes para la identificación del trastorno bipolar.** Un episodio de depresión mayor puede ser la manifestación inicial de un trastorno bipolar. Generalmente se cree (aunque no se ha establecido en ensayos controlados) que tratar tales episodios solo con un antidepresivo puede aumentar la posibilidad de que se precipite un episodio maníaco o mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas antes descritos representa esa conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser debidamente observados para determinar si se encuentran en riesgo de un trastorno bipolar; dicha observación debe incluir el historial psiquiátrico detallado, incluyendo el historial familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Se debe tomar en cuenta que duloxetina no ha sido aprobado para su uso en el tratamiento de la depresión bipolar.

#### **Hepatotoxicidad**

Ha habido reportes de insuficiencia hepática, a veces fatal, en pacientes tratados con duloxetina. Estos casos se han presentado como hepatitis con dolor abdominal, hepatomegalia, y elevación de los niveles de transaminasas a más de veinte veces el límite superior de lo normal con o sin ictericia, reflejando una tendencia combinada o hepatocelular del daño hepático. Se debe discontinuar duloxetina en pacientes que desarrollan ictericia u otra evidencia de disfunciones hepáticas clínicamente significativas y no se debe reanudar su uso a menos que se haya establecido otra causa.

También se han reportado casos de ictericia colestática con una elevación mínima de los niveles de transaminasas. Otros reportes posteriores a la comercialización indican que en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas o cirrosis se observó la elevación de las transaminasas, bilirrubina, y fosfatasa alcalina.

La duloxetina aumentó el riesgo de la elevación de los niveles de las transaminasas séricas en los ensayos clínicos del programa de desarrollo. Las elevaciones de las transaminasas hepáticas resultaron en la discontinuación de un 0,3% (92/34.756) de pacientes tratados con duloxetina. En la mayoría de pacientes, el tiempo promedio para la detección de la elevación de las transaminasas fue de aproximadamente dos meses. En los ensayos en adultos, controlados por placebo para cualquier indicación, en pacientes con valores normales y anormales ALT en el punto de inicio, se produjo un incremento de ALT de más de 3 veces el límite superior normal en el 1,25% (144/11.496) de los pacientes tratados con duloxetina en comparación con un 0,45% (39/8.716) de los pacientes tratados con placebo. En los estudios controlados por placebo usando un diseño de dosis fija, hubo evidencia de una relación de respuesta a la dosis respecto al aumento de los valores de ALT y AST de más de 3 veces el límite superior normal y de más de 5 veces el límite superior normal, respectivamente.

Ya que es posible que la duloxetina y el alcohol interactúen produciendo un daño hepático o que la duloxetina agrave las enfermedades hepáticas pre-existentes, la duloxetina no debe ser prescrita a pacientes que consuman alcohol de manera considerable o con evidencia de una enfermedad hepática crónica.

#### **Hipotensión ortostática, caídas y síncope**

Se han reportado casos de hipotensión ortostática, caídas y síncope con dosis terapéuticas de duloxetina. El síncope y la hipotensión ortostática tienden a ocurrir dentro de la primera semana de terapia pero pueden también ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con duloxetina, especialmente después de incrementar las dosis. El riesgo de caída parece estar

relacionado con el grado de disminución ortostática de la presión arterial, así como otros factores que pueden aumentar el riesgo subyacente de caídas.

En un análisis de los pacientes de todos los estudios controlados, los pacientes tratados con duloxetina reportaron una mayor tasa de caídas en comparación con los pacientes tratados con placebo. El riesgo parece estar relacionado con la presencia de disminución ortostática de la presión arterial. El riesgo de disminución de la presión arterial puede ser mayor en pacientes que toman simultáneamente medicamentos que inducen la hipotensión ortostática (tales como antihipertensivos) o son potentes inhibidores del CYP1A2 (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS) y en pacientes que toman duloxetina en dosis superiores a 60 mg al día. Se debe considerar la disminución de la dosis o discontinuar la duloxetina en pacientes que experimentan hipotensión ortostática sintomática, caídas y/o síncope durante la terapia con duloxetina.

El riesgo de caída también pareció ser proporcional al riesgo subyacente de un paciente de caídas y pareció aumentar constantemente con la edad. Como los pacientes de edad avanzada tienden a tener un mayor riesgo subyacente a caídas debido a una mayor prevalencia de factores de riesgo tales como el uso de múltiples medicamentos, comorbilidad médica y trastornos de la marcha, el impacto del aumento de la edad por sí solo no está claro. Se han reportado caídas con consecuencias graves, tales como fracturas óseas y hospitalizaciones (ver REACCIONES ADVERSAS).

#### Síndrome serotoninérgico

Se ha reportado el desarrollo de reacciones tipo síndrome serotoninérgico que representan un peligro potencial para la vida solo con el uso de IRSN e ISRS, incluyendo el tratamiento con duloxetina, pero principalmente con el uso combinado de fármacos serotoninérgicos (incluyendo triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona, anfetaminas y Hierba de San Juan) y con fármacos que dificultan el metabolismo de la serotonina (incluyendo IMAO, ambos aquellos que intentan tratar desórdenes psiquiátricos y también otros como el linezolid y azul de metileno intravenoso). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirium y coma), inestabilidad autonómica (p.ej., taquicardia, presión arterial lábil, mareos, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), síntomas neuromusculares (por ejemplo, temblores, rigidez, mioclonus, hiperreflexia, incoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). Los pacientes deben ser monitoreados para detectar la aparición del síndrome serotoninérgico.

El uso concomitante de duloxetina con IMAOs que intentan tratar desórdenes psiquiátricos está contraindicado. La duloxetina tampoco debe ser iniciado en pacientes que están siendo tratados con IMAOs tales como linezolid o azul de metileno intravenoso. Todos los reportes con azul de metileno que proporcionan información sobre la vía de administración incluyen administración intravenosa en un rango de dosis que va de 1 mg/kg a 8 mg/kg. No hay reportes que indiquen administración de azul de metileno por otras vías (tal como comprimidos orales o inyección tisular local) o a dosis menores. Podría haber circunstancias donde sea necesario iniciar un tratamiento con un IMAO tal como linezolid o azul de metileno intravenoso en un paciente que está tomando duloxetina. La duloxetina debe ser discontinuada antes de iniciar el tratamiento con el IMAO (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y CONTRAINDICACIONES).

Si el uso concomitante de duloxetina con otras drogas serotoninérgicas incluyendo triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, triptófano, anfetaminas y Hierba de San Juan está clínicamente garantizado, entonces los pacientes deben ser advertidos del potencial riesgo incrementado para síndrome serotoninérgico, especialmente durante el inicio del tratamiento y cuando se aumenten las dosis (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

El tratamiento con duloxetina y cualquier serotoninérgico debe ser discontinuado de inmediato en caso ocurriesen los eventos antes mencionados e iniciar un tratamiento sintomático de soporte.

#### Sangrado anormal

Los ISRS e IRSN, incluyendo la duloxetina, pueden elevar el riesgo de episodios de sangrado. El uso concomitante del ácido acetil salicílico, fármacos antiinflamatorios no esteroides, warfarina y otros anticoagulantes pueden sumarse a este riesgo. Los reportes de casos y los estudios epidemiológicos (caso-control y diseño de cohorte) han demostrado una asociación entre el uso

de fármacos que interfieren con la recaptación de la serotonina y la ocurrencia de hemorragias gastrointestinales. Los episodios de hemorragia relacionados al uso de ISRS e IRSN van desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias potencialmente fatales. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de hemorragias asociadas al uso concomitante de duloxetina y AINE, ácido acetil salicílico, u otros fármacos que afectan la coagulación.

#### **Reacciones dermatológicas severas**

Durante el tratamiento con duloxetina pueden producirse reacciones dermatológicas severas, incluyendo el eritema multiforme y el síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés). El índice de reporte de SJS asociado al uso de duloxetina excede la tasa de incidencia en los antecedentes de la población general para los casos de esta seria reacción dermatológica (1 a 2 casos por cada millón de personas por año). Por lo general se acepta que el índice de reporte esté subestimado debido a la baja incidencia de reportes.

Se debe discontinuar el uso de la duloxetina ante la primer aparición de ampollas, erupciones cutáneas con descamación, erosiones mucosas, o cualquier otra señal de hipersensibilidad en caso no se haya identificado otra etiología.

#### **Discontinuación del tratamiento con duloxetina**

Los síntomas que causan la discontinuación se han evaluado de manera sistemática en pacientes que toman duloxetina. Luego de su discontinuación abrupta o reducción gradual en adultos en ensayos clínicos controlados por placebo, ocurrieron los siguientes síntomas en un 1% de pacientes o más y a un índice significativamente mayor en pacientes tratados con duloxetina en comparación con los que fueron discontinuados del placebo: mareos, náuseas, cefaleas, parestesias, fatiga, vómitos, irritabilidad, insomnio, diarrea, ansiedad e hiperhidrosis.

Durante la comercialización de otros ISRS e IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina), ha habido reportes espontáneos de eventos adversos que ocurren luego de la discontinuación de estos fármacos, especialmente cuando es abrupta, incluyendo los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (por ejemplo, parestesias tales como sensación de shock eléctrico), ansiedad, confusión, cefaleas, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. Aunque estos eventos son normalmente espontáneos, algunos han sido reportados como severos.

Los pacientes deben ser monitoreados ante estos síntomas al discontinuar el tratamiento con duloxetina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una suspensión abrupta siempre que sea posible. Si ocurriesen síntomas intolerables luego de reducir la dosis o al discontinuar el tratamiento, entonces se puede considerar reanudar la dosis previamente prescrita.

Posteriormente, el médico puede continuar reduciendo la dosis pero a un índice más gradual (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

#### **Activación de manía/hipomanía**

En los ensayos controlados por placebo en adultos entre pacientes con trastorno depresivo mayor, se reportó la activación de casos de manía o hipomanía en un 0,1% (4/3.779) de pacientes tratados con duloxetina y un 0,04% (1/2.536) de pacientes tratados con placebo.

No se reportó ninguna activación de manía o hipomanía en casos de ensayos controlados por placebo para pacientes con dolor neuropático periférico de origen diabético, trastorno de ansiedad generalizada, fibromialgia, o dolor musculoesquelético crónico. En una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo, tratados con otros fármacos comercializados efectivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, se reportó la activación de casos de manía o hipomanía. Como con estos otros agentes, duloxetina debe ser usado cuidadosamente en pacientes con un historial de manía.

#### **Glaucoma de ángulo estrecho**

La dilatación pupilar que se produce después del uso de muchos fármacos antidepresivos, incluyendo duloxetina, puede desencadenar el cierre angular en el paciente con ángulos anatómicamente estrechos que no tengan una iridectomía patente.

#### **Convulsiones**

La duloxetina no se ha evaluado de manera sistemática en pacientes con convulsiones, y dichos pacientes han sido excluidos de los estudios clínicos. En ensayos clínicos controlados por placebo en adultos, las convulsiones ocurrieron en un 0,02% (3/12.722) de pacientes tratados con duloxetina y un 0,01% (1/9.513) de pacientes tratados con placebo. La duloxetina debe ser prescrita con cuidado en pacientes con un historial de convulsiones.

#### **Efectos sobre la presión arterial**

En ensayos clínicos en adultos, controlados por placebo por indicaciones desde el inicio hasta el final, el tratamiento con duloxetina estuvo asociado a aumentos promedio de 0,5 mmHg para la presión arterial sistólica y 0,8 mmHg para la presión arterial diastólica en comparación con la reducción promedio de 0,6 mmHg en la sistólica y 0,3 mmHg en la diastólica en pacientes tratados con placebo. No hubo ninguna diferencia significativa en la frecuencia de la presión arterial alta sostenida (3 visitas consecutivas). En un estudio clínico farmacológico diseñado para evaluar los efectos de la duloxetina sobre varios parámetros, incluyendo la presión sanguínea en dosis supraterapéuticas con una titulación acelerada de la dosis, hubo evidencia de aumentos en la presión arterial supina en dosis superiores a 200 mg dos veces al día. Con la dosis diaria más alta de 200 mg dos veces al día, el aumento en el índice promedio del pulso fue de 5,0 a 6,8 latidos y los aumentos de la presión arterial promedio fueron de 4,7 a 6,8 mmHg (sístole) y 4,5 a 7 mmHg (diástole) hasta 12 horas después de administrada la dosis.

Se debe tomar la presión arterial antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica durante el mismo (ver REACCIONES ADVERSAS).

#### **Hiponatremia**

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS e IRSN, incluyendo duloxetina. En muchos casos, esta hiponatremia aparece como el resultado del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SSIHAD). Se han reportado casos de sodio en el suero a niveles menores de 110 mmol/L que aparentemente eran reversibles al discontinuar duloxetina. Los pacientes ancianos pueden encontrarse en un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRS e IRSN. Asimismo, los pacientes que toman diuréticos o que por otras razones poseen volúmenes menores pueden encontrarse en un mayor riesgo (ver *Uso en poblaciones específicas*). La discontinuación de duloxetina se debe considerar en pacientes con hiponatremia sintomática y se debe implementar además una apropiada intervención médica.

Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen cefaleas, dificultad para concentrarse, dificultad en la memoria, confusión, debilidad, e inestabilidad, los cuales pueden producir caídas. Casos más severos y/o agudos se han asociado a alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

#### **Uso en pacientes con una enfermedad concomitante**

La experiencia clínica de duloxetina en pacientes con una enfermedad concomitante sistémica es limitada. No existe información sobre el efecto que las alteraciones en la motilidad gástrica pueden tener sobre la estabilidad del recubrimiento entérico de duloxetina. En condiciones extremadamente ácidas, la duloxetina, sin la protección de su recubrimiento entérico, puede sufrir una hidrólisis y formar naftol. Se debe tener mucho cuidado al usar duloxetina en pacientes con condiciones que puedan retrasar el vaciado gástrico (por ejemplo, algunos diabéticos). La duloxetina no ha sido evaluada de manera sistemática en pacientes con un historial reciente de infarto del miocardio o una enfermedad inestable de la arteria coronaria. Los pacientes con estos diagnósticos normalmente fueron excluidos de los estudios clínicos durante las pruebas de pre comercialización del producto.

**Insuficiencia hepática.** La duloxetina no debería ser usada ordinariamente en pacientes con insuficiencia hepática (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y *Uso en poblaciones específicas*).

**Insuficiencia renal severa.** La duloxetina no debería ser usada ordinariamente en pacientes con una enfermedad renal o insuficiencia renal severa en su etapa final (clearance de creatinina <30 ml/min). En pacientes con una enfermedad renal en su etapa final (requieren diálisis) se observa

un incremento de las concentraciones plasmáticas de la duloxetina, especialmente de sus metabolitos (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y *Uso en poblaciones específicas*).

**Control glucémico de pacientes con diabetes.** Tal como se observó en ensayos de dolor neuropático periférico de origen diabético, el tratamiento con duloxetina perjudica el control glucémico de algunos pacientes diabéticos. En tres ensayos clínicos de duloxetina para el tratamiento del dolor neuropático asociado a la neuropatía diabética periférica, la duración promedio de la diabetes fue de aproximadamente 12 años, el nivel promedio de glucosa en la sangre en ayunas en un inicio era de 176 mg/dl, y la hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) promedio en un inicio era 7,8%. En la semana 12 de la fase del tratamiento agudo de estos estudios, duloxetina estuvo asociada a un ligero incremento en el nivel promedio de la glucosa en la sangre en ayunas en comparación con el placebo. En la fase de extensión de estos estudios, la cual duró 52 semanas, el nivel promedio de glucosa en la sangre en ayunas aumentó en 12 mg/dl en el grupo que tomó duloxetina y disminuyó 11,5 mg/dl en el grupo de atención de rutina. La HbA<sub>1c</sub> aumentó en 0,5% en el grupo duloxetina y 0,2% en los grupos de atención de rutina.

#### **Retención urinaria y dificultad para orinar**

La duloxetina pertenece a una clase de fármacos de los cuales se sabe que afectan la resistencia uretral. Si se desarrollan síntomas de dificultad para orinar durante el tratamiento con duloxetina, debe considerarse la posibilidad de que puedan estar relacionados al fármaco. En la experiencia post comercialización, se observaron casos de retención urinaria. En algunos casos de retención urinaria asociada al uso de duloxetina, se necesitó hospitalizar al paciente o realizar un cateterismo.

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

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

**Inhibidores del CYP1A2.** Cuando duloxetina de 60 mg fue coadministrada con fluvoxamina de 100 mg, un inhibidor potente del CYP1A2, a sujetos varones (n=14) el AUC de la duloxetina aumentó aproximadamente 6 veces, los valores de C<sub>max</sub> aumentaron alrededor de 2,5 veces, y la duloxetina t<sub>1/2</sub> incrementó aproximadamente 3 veces. Otros fármacos que inhiben el metabolismo del CYP1A2 incluyen antimicrobianos de cimetidina y antimicrobianos quinolónicos tales como ciprofloxacina y enoxacina. Se debe evitar la coadministración de duloxetina con potentes inhibidores del CYP1A2.

**Inhibidores del CYP2D6.** El uso concomitante de duloxetina (40 mg una vez al día) con paroxetina (20 mg una vez al día) elevó la concentración del AUC de la duloxetina en aproximadamente 60%, y se esperan mayores niveles de inhibición con dosis más altas de paroxetina. Se deben esperar efectos similares con otros inhibidores potentes del CYP2D6 (por ejemplo, fluoxetina, quinidina). Ya que el CYP2D6 está involucrado en el metabolismo de la duloxetina, se espera que el uso concomitante de la duloxetina con potentes inhibidores del CYP2D6 dé como resultado, y así sucede, mayores concentraciones (en un promedio de 60%) de duloxetina.

**Inhibición dual del CYP1A2 y el CYP2D6.** La administración concomitante de duloxetina 40 mg dos veces al día con fluvoxamina 100 mg, un potente inhibidor del CYP1A2, a sujetos con metabolizadores pobres del CYP2D6 (n=14) produjo un aumento de 6 veces del AUC de la duloxetina y C<sub>max</sub>.

**Fármacos que interfieren con la hemostasia (por ejemplo, AINE, ácido acetil salicílico y warfarina).** La liberación de serotonina por las plaquetas juega un importante papel en la hemostasia. Estudios epidemiológicos del caso control y del diseño de la cohorte que demostraron una asociación entre el uso de fármacos psicotrópicos que interfieren con la recaptación de serotonina y la ocurrencia de hemorragia gastrointestinal superior también han demostrado que el uso simultáneo de AINE o ácido acetil salicílico puede potenciar el riesgo de hemorragias. Se han reportado efectos alterados de los anticoagulantes, incluyendo una mayor hemorragia, al administrar ISRS e IRSN junto con warfarina. La administración concomitante de warfarina (2-9 mg una vez al día) bajo condiciones de estado estable con duloxetina de 60 ó 120

mg una vez al día por un período de hasta 14 días en sujetos sanos (n=15) no cambió de manera significativa el INR desde el inicio (los cambios promedio de INR variaron entre 0,05 a +0,07). La farmacocinética ( $AUC_{t,ss}$ ,  $C_{max,ss}$  o  $t_{max,ss}$ ) total de la warfarina (fármaco unido a proteínas más fármaco libre) para la warfarina R- y S- no fue alterada por la duloxetina. Debido al efecto potencial de la duloxetina sobre las plaquetas, los pacientes que reciben una terapia de warfarina deben ser observados con cuidado al iniciar o discontinuar la duloxetina.

**Lorazepam.** Bajo condiciones de estado estable para la duloxetina (60 mg c/12 horas) y lorazepam (2 mg c/12 horas), la farmacocinética de la duloxetina no se vio afectada por la coadministración.

**Temazepam.** Bajo condiciones de estado estable para la duloxetina (20 mg cada noche) y temazepam (30 mg cada noche), la farmacocinética de la duloxetina no se vio afectada por la coadministración.

**Fármacos que afectan la acidez gástrica.** Este medicamento tiene un recubrimiento entérico resistente a la disolución hasta que llega a un segmento del tracto gastrointestinal donde el pH excede 5,5. Bajo condiciones extremadamente ácidas, la duloxetina, sin la protección del recubrimiento entérico, puede sufrir una hidrólisis y formar naftol. Se debe tener cuidado al usar duloxetina en pacientes con condiciones que puedan retrasar el vaciado gástrico (por ejemplo, algunos diabéticos). Los fármacos que elevan el pH gastrointestinal pueden causar una liberación prematura de la duloxetina. No obstante, la coadministración de duloxetina con antiácidos que contienen aluminio y magnesio (51 mEq) o duloxetina con famotidina, no tuvo un efecto significativo sobre el índice o el grado de absorción de la duloxetina después de administrar una dosis oral de 40 mg. Se desconoce si la administración concomitante de inhibidores elevadores del protón afecta la absorción de la duloxetina.

**Fármacos metabolizados por CYP1A2.** Los estudios de interacción de fármacos *in vitro* demuestran que la duloxetina no induce la actividad del CYP1A2. Por consiguiente, no se anticipa un aumento en el metabolismo de los sustratos de CYP1A2 (por ejemplo, teofilina, cafeína) como resultado de una inducción, aunque no se han realizado estudios clínicos sobre la inducción. La duloxetina es un inhibidor de la isoforma CYP1A2 en estudios *in vitro*, y en dos estudios clínicos el aumento promedio (90% de intervalo de confianza) en el AUC de la teofilina fue de 7% (1%-15%) y 20% (13%-27%) cuando se coadministró con duloxetina (60 mg dos veces al día).

**Fármacos metabolizados por CYP2D6.** La duloxetina es un inhibidor moderado del CYP2D6. Cuando la duloxetina fue administrada (en una dosis de 60 mg dos veces al día) junto con una sola dosis de 50 mg de desipramina, un sustrato del CYP2D6, el AUC de la desipramina aumentó 3 veces. Se debe tener sumo cuidado al coadministrar duloxetina con fármacos que son altamente metabolizados por CYP2D6 y que tienen un índice terapéutico limitado, incluyendo ciertos antidepresivos [antidepresivos tricíclicos (ATC), tales como la nortriptilina, la amitriptilina y la imipramina], fenotiazinas y antiarrítmicos del tipo 1C (por ejemplo, propafenona flecainida). Es posible que se deban monitorear las concentraciones de plasma de ATC y la dosis de los ATC puede necesitar reducirse si un ATC es coadministrado con duloxetina. Debido al riesgo de serias arritmias ventriculares y muerte súbita potencialmente asociadas a los altos niveles de plasma en la tioridazina, duloxetina y tioridazina no deben ser administrados en combinación.

**Fármacos metabolizados por CYP2C9.** Los resultados de los estudios *in vitro* demuestran que la duloxetina no inhibe la actividad. En un estudio clínico, la farmacocinética de la S-warfarina, un sustrato del CYP2C9, no se vio afectada de manera significativa por la duloxetina.

**Fármacos metabolizados por CYP3A.** Los resultados de los estudios *in vitro* demuestran que la duloxetina no inhibe o induce la actividad del CYP3A. Por consiguiente, no se anticipa un aumento o disminución del metabolismo de los sustratos de CYP3A (por ejemplo, anticonceptivos orales y otros agentes esteroides) como resultado de una inducción o inhibición, aunque no se han realizado estudios clínicos al respecto.



**Fármacos metabolizados por CYP2C19.** Los resultados de estudios *in vitro* demuestran que la duloxetina no inhibe la actividad del CYP2C19 en concentraciones terapéuticas. La inhibición del metabolismo de sustratos de CYP2C19 por consiguiente no puede anticiparse, aunque no se han realizado estudios clínicos al respecto.

**Inhibidores de la monoaminoxidasa.** Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y CONTRAINDICACIONES.

**Fármacos serotoninérgicos.** Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y CONTRAINDICACIONES.

**Alcohol.** Cuando se administró duloxetina y etanol en un lapso de varias horas entre sí para que las concentraciones pico de cada uno coincidiera, duloxetina no agudizó las discapacidades mentales y motrices causadas por el alcohol.

En la base de datos de los ensayos clínicos de duloxetina, el uso concomitante de duloxetina con el consumo constante de alcohol puede estar asociado a un daño hepático severo. Por esta razón, la duloxetina no debe ser prescrita a pacientes que consuman alcohol de manera considerable.

**Fármacos que actúan sobre el SNC.** Considerando los efectos primarios de la duloxetina sobre el SNC, debe ser usada con cautela cuando es combinada con otros fármacos en el tratamiento del SNC, incluyendo aquéllos con un mecanismo de acción similar.

**Fármacos fuertemente unidos a las proteínas plasmáticas.** Puesto que la duloxetina está fuertemente unida a las proteínas plasmáticas, la administración de duloxetina a un paciente que está tomando otro fármaco altamente unido a las proteínas puede causar el incremento de las concentraciones libres del otro fármaco, lo que potencialmente puede producir reacciones adversas. Sin embargo, la coadministración de duloxetina (60 ó 120 mg) con warfarina (2-9 mg), un fármaco altamente unido a las proteínas, no produjo cambios significativos en el RIN y en la farmacocinética de la S- o R-warfarina total (fármaco unido a las proteínas más fármaco libre).

#### **Pruebas de laboratorio**

No se recomienda ninguna prueba específica de laboratorio.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis, y daño a la fertilidad**

**Carcinogénesis** - Se administró duloxetina en la dieta de ratas y ratones durante 2 años. En los ratones hembra que recibieron duloxetina en una dosis de 140 mg/kg/día (6 veces la dosis humana de 120 mg/día sobre una base de mg/m<sup>2</sup>), hubo un incremento en la incidencia de adenomas hepatocelulares y carcinomas. La dosis para la que no se verificaron efectos fue 50 mg/kg/día [2 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH)]. La incidencia de tumores no aumentó en los ratones macho que recibieron duloxetina en dosis de hasta 100 mg/kg/día (4 veces la DMRH).

En el caso de las ratas, las dosis dietarias de duloxetina de hasta 27 mg/kg/día en hembras (2 veces la DMRH) y hasta 36 mg/kg/día en machos (3 veces la DMRH) no aumentó la incidencia de tumores.

**Mutagénesis** - La duloxetina no demostró potencial mutagénico en un ensayo de mutación bacteriana reversa *in vitro* (prueba Ames) y no demostró ser clastogénica en una prueba de aberración cromosómica *in vivo* realizada a células de la médula ósea de ratones. Además, no resultó genotóxica en un ensayo *in vitro* de mutación genética mamífera en células de linfoma de ratón o en un ensayo de síntesis de ADN *in vitro* no programado en hepatocitos de rata, ni tampoco indujo el intercambio de cromátidas hermanas en la médula ósea de un hámster chino *in vivo*.

**Daño a la fertilidad** - La administración oral de duloxetina a ratas hembra o macho antes y durante el apareamiento en dosis de hasta 45 mg/kg/día (4 veces la DMRH) no alteró el apareamiento o la fertilidad.

#### **Uso en Poblaciones Específicas**

### **Embarazo**

No hay estudios adecuados y bien controlados de la administración de duloxetina en mujeres embarazadas. En estudios en animales con duloxetina, los pesos fetales disminuyeron pero no hubo teratogenicidad en ratas y conejas preñadas a dosis orales administradas a dosis orales administradas hasta 4 y 7 veces la DMRH de 120 mg/día, respectivamente durante el período de organogénesis. Cuando se administró duloxetina por vía oral a una dosis 2 veces la DMRH a ratas embarazadas durante la gestación y lactancia, se disminuyeron el peso al nacer y la supervivencia de 1 día postnatal de las crías. A esta dosis se observaron comportamientos compatibles con mayor reactividad, como el aumento de la respuesta de sobresalto al ruido y la disminución de la habituación a la actividad locomotora. No se afectó de manera adversa el crecimiento post-destete. La duloxetina se debe utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Reacción adversa fetal/neonatal: Los neonatos expuestos durante el embarazo a los inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (IRSN) o a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), desarrollaron complicaciones que requirieron una hospitalización prolongada, soporte respiratorio, y alimentación mediante sonda, sucediendo inmediatamente tras el nacimiento. Los hallazgos clínicos reportados han incluido problemas respiratorios, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad en la temperatura, dificultad para comer, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonia, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad, y llanto constante. Estas características son consistentes con un efecto tóxico directo de los ISRS o IRSN o, posiblemente, un síndrome de discontinuación del fármaco. Se debe considerar que, en algunas ocasiones, el caso clínico es consistente con el síndrome serotoninérgico (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En estudios de reproducción con animales, se ha demostrado que la duloxetina tiene efectos adversos sobre el embrión/feto y el desarrollo postnatal.

Cuando se administró duloxetina oral a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis, no hubo evidencia de teratogenicidad con dosis de hasta 45 mg/kg/día (4 veces la DMRH de 120 mg/día sobre una base de mg/m<sup>2</sup>, en ratas; 7 veces la DMRH en conejas hembra). No obstante, los pesos fetales disminuyeron con esta dosis, con una dosis sin efecto de 10 mg/kg/día aproximadamente igual a la DMRH en ratas; 2 veces la DMRH en conejas hembra.

Cuando se administró duloxetina de manera oral a ratas preñadas durante el período de gestación y lactancia, la supervivencia de las crías en la etapa postparto a 1 día y el peso corporal de las crías al momento del nacimiento y durante la lactancia disminuyeron con una dosis de 30 mg/kg/día (2 veces la DMRH); la dosis sin efecto fue de 10 mg/kg/día. Además, se observaron conductas consistentes con el aumento de la reactividad, tales como más respuestas de manera sobresaltada a ruidos y pérdida del hábito a las actividades locomotrices, en crías después de la exposición materna con 30 mg/kg/día. El crecimiento posterior al destete y el rendimiento reproductivo de la progenie no se vieron afectados de manera adversa por el tratamiento con duloxetina de las madres.

### **Lactancia**

La duloxetina se excreta en la leche materna. La dosis diaria estimada de un infante fue de aproximadamente 0,14% de la dosis materna. Los beneficios de la alimentación con leche materna para la salud y el desarrollo deben considerarse junto con la necesidad clínica del tratamiento con duloxetina para la madre y cualquier efecto adverso potencial del medicamento o de la condición materna subyacente sobre el infante. Se debe tener precaución al administrar duloxetina a una mujer lactante.

La disposición de duloxetina fue estudiada en 6 madres lactantes que tenían por lo menos 12 semanas de post parto y que habían escogido destetar a sus infantes. Se les administró duloxetina 40 mg dos veces al día durante 3,5 días. A una media de 3 horas después de la dosis se produjo la concentración pico medida en la leche materna. La cantidad de duloxetina en la leche materna fue de aproximadamente 7 µg/día con esta dosis; la dosis diaria estimada para el infante fue de aproximadamente 2 µg/kg/día. No se examinó la presencia de metabolitos de duloxetina en la leche materna.

### Uso pediátrico

Trastorno de ansiedad generalizada: En pacientes de 7 a 17 años de edad, la eficacia fue demostrada en un estudio clínico controlado con placebo de 10 semanas de duración que incluyó 272 pacientes con trastorno de ansiedad generalizada, de los cuales 47% tenían 7 a 11 años. La duloxetina demostró superioridad con respecto al placebo, medida por la Escala PARS (ver *Estudios Clínicos*). No se estableció la seguridad y eficacia en menores de 7 años.

Trastorno depresivo mayor: No se ha demostrado la eficacia de duloxetina en pacientes pediátricos de 7-17 años con trastorno depresivo mayor. No se estableció la seguridad en menores de 7 años.

Reacciones adversas observadas más frecuentemente en estudios clínicos: náuseas, cefaleas, disminución de peso y dolor abdominal. La disminución del apetito y pérdida de peso se observaron en asociación al uso de IRSSs e IRSNs. Debe monitorearse de manera regular el peso y crecimiento de los niños y adolescentes tratados con IRSNs, como duloxetina (ver REACCIONES ADVERSAS).

El uso de duloxetina en un niño o adolescente debe ser evaluado en base a los riesgos potenciales y la necesidad clínica.

Datos en animales: La administración de duloxetina en ratas jóvenes desde el día 21 post-parto (destete) hasta el día 90 (adulto) resultó en disminución del peso corporal que persistió en la edad adulta, pero se recuperó al discontinuar la droga; maduración sexual ligeramente retardada en hembras (-1,5 días), sin efectos sobre la fertilidad; y retardo en aprendizaje de tareas complejas en la edad adulta que no se observó al discontinuar el tratamiento con duloxetina.

Estos efectos fueron observados a dosis altas de 45 mg/kg/día (2 veces la DMRH para un niño); la dosis de no efecto fue de 20 mg/kg/día (=1 vez la DMRH para un niño).

### Uso geriátrico

Diferencias generales en la seguridad o efectividad no fueron comúnmente observadas entre pacientes de 65 años de edad o más y sujetos más jóvenes en los estudios para trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, dolor neuropático periférico de origen diabético, fibromialgia, osteoartritis y dolor crónico en la zona lumbar, sin embargo, no se puede descartar la mayor sensibilidad de algunos individuos mayores. Se han asociado los ISRS y los IRNS, incluso duloxetina, con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada, así que pueden tener mayor riesgo de presentar este evento adverso.

Los pacientes tratados con duloxetina reportaron una mayor tasa de caídas en comparación con placebo. El aumento del riesgo parece ser proporcional al riesgo con la edad y con la mayor prevalencia de factores de riesgo de caídas (medicamentos, comorbilidad y trastornos de la marcha). El AUC de la duloxetina fue un 25% superior y la vida media fue aproximadamente 4 horas más en mujeres de edad avanzada.

Los análisis farmacocinéticos en la población sugieren que los valores típicos para la depuración disminuyen aproximadamente un 1% cada año de edad entre los 25 y 75 años de edad; pero la edad como factor predictivo sólo cuenta para un pequeño porcentaje de variabilidad entre un paciente y otro. Los ajustes a las dosis en base a la edad del paciente no son necesarios (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

### Género

La vida media de la duloxetina es similar en hombres y mujeres. No son necesarios los ajustes a las dosis en base al género.

### Fumadores

La biodisponibilidad (AUC) de la duloxetina parece reducirse en aproximadamente un tercio en fumadores. No se recomiendan las modificaciones de las dosis en el caso de fumadores.

### Raza

No se ha realizado un estudio farmacocinético específico para investigar variaciones en distintas etnias.

### Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente evidente han disminuido el metabolismo de la duloxetina y la eliminación. Después de una sola dosis de 20 mg de duloxetina, 6 pacientes cirróticos con una insuficiencia hepática moderada (escala de Child-Pugh, clase B) tuvieron una depuración promedio de la duloxetina plasmática, de aproximadamente un 15% de la correspondiente a sujetos sanos de la misma edad y género, con un aumento de 5 veces la exposición promedio (AUC). Aunque los niveles de  $C_{max}$ , fueron similares en los pacientes cirróticos a los normales, la vida media fue más o menos 3 veces más extensa (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

#### **Insuficiencia renal severa**

Existe información limitada sobre los efectos de la duloxetina en pacientes con insuficiencia renal en su etapa final (ESRD). Después de una sola dosis de duloxetina, los valores de  $C_{max}$ , y AUC fueron aproximadamente 100% mayores en pacientes con una enfermedad renal en su etapa final que reciben hemodiálisis intermitente crónica que en pacientes con funciones renales normales. La vida media en eliminación, sin embargo, fue similar en ambos grupos. Las AUC de los mayores metabolitos circulantes, 4-hidroxi duloxetina glucuronida y 5-hidroxi, 6-sulfato de duloxetina metoxia, que normalmente se excretan en la orina, fueron de aproximadamente 7-9 veces mayor y se espera que aumenten más con dosis múltiples. Los análisis farmacocinéticos en la población sugieren que los grados leves a moderados de disfunción renal (ClCr 30-80 ml/min estimado) no tienen un efecto significativo sobre la depuración aparente de la duloxetina (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

#### **Abuso y Dependencia de fármacos**

##### **Abuso**

En estudios con animales, la duloxetina no demostró tener el potencial de abuso tipo barbitúrico (depresivo).

Sí bien la duloxetina no ha sido estudiada de manera sistemática en humanos por su potencial de abuso, nada hace indicar que hubiese una conducta de búsqueda de fármacos en los ensayos clínicos. Sin embargo, no es posible predecir en base a la experiencia de la pre-comercialización el grado de mal uso, desvío, y/o abuso que se le puede dar a un fármaco activo en SNC una vez que sea comercializado. Consecuentemente, los médicos deben evaluar muy cuidadosamente a los pacientes ante un historial de abuso de fármacos y seguir a esos pacientes de cerca, observarlos ante señales de mal uso o abuso de duloxetina (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis, conducta de búsqueda del fármaco).

##### **Dependencia**

En estudios de farmacodependencia, la duloxetina no demostró tener el potencial de producir dependencia en ratas.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas graves están descritas abajo y en otras secciones del prospecto:

- Pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y jóvenes adultos
- Hepatotoxicidad
- Hipotensión ortostática, caídas y síncope
- Síndrome serotoninérgico
- Sangrado anormal
- Reacciones dermatológicas severas
- Discontinuación del tratamiento con duloxetina
- Activación de manía/hipomanía
- Glaucoma de ángulo estrecho
- Convulsiones
- Efectos sobre la presión arterial
- Interacciones medicamentosas
- Hiponatremia
- Retención y vacilación urinaria

#### **Fuentes de información de los ensayos clínicos**

La información descrita a continuación refleja la exposición a duloxetina en estudios clínicos controlados con placebo para trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, osteoartritis, dolor crónico en zona lumbar, dolor neuropático periférico de origen diabético y fibromialgia, en pacientes adultos. La mayoría de los pacientes recibió dosis totales de 60 a 120 mg diarios.

La información a continuación no incluye los resultados de los estudios en pacientes  $\geq 65$  años de edad con trastorno de ansiedad generalizada; sin embargo, las reacciones adversas observadas en la muestra geriátrica, fueron similares a los de población adulta general.

#### **Reacciones adversas reportadas como razones para discontinuar el tratamiento en ensayos controlados por placebo**

*Trastorno depresivo mayor:* cerca de un 8,4% de pacientes que recibieron duloxetina en estudios clínicos en comparación con un 4,6% de los pacientes con placebo. La razón más frecuente fueron las náuseas.

*Trastorno de ansiedad generalizada.* Discontinuación del tratamiento en 13,7% de los pacientes con duloxetina en estudios clínicos versus 5,0% con placebo. Las reacciones adversas comunes reportadas como razón fueron náuseas, mareos.

*Dolor neuropático periférico de origen diabético.* Discontinuación del tratamiento en aproximadamente un 12,9% de los pacientes que recibieron duloxetina en estudios clínicos en dolor neuropático periférico de origen diabético versus 5,1% con placebo debida a náuseas, mareos y somnolencia.

*Fibromialgia.* Aproximadamente un 17,5% de los pacientes que recibió duloxetina discontinuó el tratamiento en comparación con un 10,1% con placebo. Las reacciones adversas reportadas como razón fueron náuseas, cefaleas, somnolencia y fatiga.

*Dolor crónico causado por osteoartritis.* Aproximadamente un 15,7% de los pacientes que recibió duloxetina en ensayos discontinuó el tratamiento, en comparación con 7,3% de placebo. La reacción adversa común reportada como razón fue náuseas.

*Dolor crónico lumbar.* Aproximadamente un 16,5% de los pacientes que recibió duloxetina en ensayos discontinuó el tratamiento versus 6,3% de placebo. La reacción adversa común reportada como razón fue náuseas.

#### **Reacciones adversas más comunes en adultos**

*Ensayos combinados para todas las indicaciones aprobadas.* Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con duloxetina (incidencia de al menos un 5% y al menos el doble de la incidencia en pacientes que reciben placebo) fueron náuseas, boca seca, somnolencia, estreñimiento, pérdida de apetito e hiperhidrosis.

*Dolor neuropático periférico de origen diabético.* Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con duloxetina fueron náuseas, somnolencia, pérdida de apetito, estreñimiento, hiperhidrosis y boca seca.

*Fibromialgia.* Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con duloxetina fueron náuseas, boca seca, estreñimiento, somnolencia, pérdida de apetito, hiperhidrosis y agitación.

*Dolor crónico causado por la osteoartritis.* Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con duloxetina fueron náuseas, fatiga, estreñimiento, boca seca, insomnio, somnolencia y mareos.

*Dolor crónico lumbar* - Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con duloxetina fueron náuseas, boca seca, insomnio, somnolencia, estreñimiento, mareo y fatiga.

**Reacciones adversas que ocurren con una incidencia de 5% o más entre pacientes adultos tratados con duloxetina en ensayos controlados por placebo**

La tabla 2 muestra la incidencia de las reacciones adversas que aparecieron durante el tratamiento en ensayos controlados por placebo en indicaciones aprobadas en 5% de pacientes o más, tratados con duloxetina y con una incidencia mayor que con el placebo.

**Tabla 2: Reacciones adversas emergentes en el tratamiento: Incidencia de un 5% o más en ensayos controlados por placebo de indicaciones aprobadas<sup>a</sup>**

| Reacción Adversa                 | Porcentaje de pacientes que reportan una reacción |                  |
|----------------------------------|---|------------------|
|                                  | Duloxetina (N=8100)                               | Placebo (N=5655) |
| Náuseas <sup>c</sup>             | 23  | 8                |
| Cefalea                          | 14  | 12               |
| Boca seca                        | 13  | 5                |
| Somnolencia <sup>e</sup>         | 10  | 3                |
| Fatiga <sup>b,c</sup>            | 9   | 5                |
| Insomnio <sup>d</sup>            | 9   | 5                |
| Estreñimiento <sup>c</sup>       | 9   | 4                |
| Mareo <sup>c</sup>               | 9   | 5                |
| Diarrea                          | 9   | 6                |
| Pérdida del apetito <sup>c</sup> | 7   | 2                |
| Hiperhidrosis <sup>c</sup>       | 6   | 1                |
| Dolor abdominal <sup>f</sup>     | 5   | 4                |

<sup>a</sup> La inclusión de un evento en el cuadro está determinada por los porcentajes antes de redondearlos; sin embargo, los porcentajes mostrados en el cuadro han sido redondeados al número entero más cercano.

<sup>b</sup> También incluye astenia.

<sup>c</sup> Eventos para los cuales hubo una relación significativa dosis-dependiente en estudios con dosis fijas, excluyendo a tres estudios de trastorno depresivo mayor que no tenían un periodo inicial de placebo o ajusté de la dosis.

<sup>d</sup> También incluye insomnio inicial, insomnio medio y despertarse por la madrugada.

<sup>e</sup> También incluye hipersomnia y sedación.

<sup>f</sup> También incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal y dolor gastrointestinal.

**Reacciones adversas que ocurren con una incidencia de 2% o más entre pacientes adultos tratados con duloxetina en ensayos controlados por placebo**

*Ensayos combinados para trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada.* La tabla 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas que emergen durante el tratamiento en ensayos controlados por placebo para trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada ante indicaciones aprobadas que ocurrieron en un 2% de pacientes, o más, tratados con duloxetina y con una incidencia mayor que con placebo.

**Tabla 3: Reacciones adversas emergentes en el tratamiento: Incidencia de un 2% o más en ensayos controlados por placebo para trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada<sup>a,b</sup>**

| Grupo sistémico / Reacción Adversa              | Porcentaje de pacientes que reportaron una reacción |                  |
|---|---|------------------|
|   | Duloxetina (N=4797)                                 | Placebo (N=3303) |
| Trastornos cardíacos                            |   |                  |
| Palpitaciones                                   | 2   | 1                |
| Trastornos visuales                             |   |                  |
| Visión borrosa                                  | 3   | 1                |
| Trastornos gastrointestinales                   |   |                  |
| Náuseas <sup>c</sup>                            | 23  | 8                |
| Boca seca                                       | 14  | 6                |
| Estreñimiento <sup>b</sup>                      | 9   | 4                |
| Diarrea   | 9   | 6                |
| Dolor abdominal <sup>d</sup>                    | 5   | 42               |
| Vómitos   | 4   |                  |
| Trastornos generales y condiciones del lugar de |   |                  |

|   |                   |                    |
|---|-------------------|--------------------|
| administración<br>Fatiga <sup>c</sup>   | 9                 | 5                  |
| Trastornos metabólicos y de nutrición<br>Pérdida del apetito <sup>c</sup>   | 6                 | 2                  |
| Trastornos del sistema nervioso<br>Cefalea<br>Mareo <sup>c</sup><br>Somnolencia <sup>f</sup><br>Temblores   | 14<br>9<br>9<br>3 | 14<br>5<br>3<br>1  |
| Trastornos psiquiátricos<br>Insomnio <sup>g</sup><br>Agitación <sup>h</sup><br>Ansiiedad  | 9<br>4<br>3       | 5<br>2<br>2        |
| Trastornos del sistema reproductivo y mamarios<br>Disfunción eréctil<br>Eyaculación retrasada <sup>c</sup><br>Disminución de la libido <sup>i</sup><br>Orgasmo anormal <sup>j</sup> | 4<br>2<br>3<br>2  | 1<br>1<br>1<br>< 1 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino<br>Bostezo   | 2                 | < 1                |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo<br>Hiperhidrosis  | 6                 | 2                  |

<sup>a</sup> La inclusión de un evento en el cuadro está determinada por los porcentajes antes de redondearlos; sin embargo, los porcentajes mostrados en el cuadro han sido redondeados al número entero más cercano.

<sup>b</sup> Para trastorno de ansiedad generalizada, no hubo eventos adversos que fueron significativamente diferentes entre los tratamientos en adultos  $\geq 65$  años que también no fueron significativos en adultos  $< 65$  años.

<sup>c</sup> Eventos para los cuales hubo una relación significativa dosis-dependiente en estudios con dosis fijas, excluyendo a tres estudios de trastorno depresivo mayor que no tenían un período inicial de placebo o ajuste de la dosis.

<sup>d</sup> También incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal y dolor gastrointestinal.

<sup>e</sup> También incluye astenia.

<sup>f</sup> También incluye hipersomnia y sedación.

<sup>g</sup> También incluye insomnio inicial, medio y despertarse por la madrugada.

<sup>h</sup> También incluye sensación de temblores, nerviosismo, inquietud, tensión e hiperactividad psicomotriz.

<sup>i</sup> También incluye pérdida de la libido.

<sup>j</sup> También incluye anorgasmia.

*Dolor neuropático de origen diabético, fibromialgia, osteoartritis y dolor crónico en la zona lumbar.* La tabla 4 presenta la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento en un 2% de pacientes o más, tratados con duloxetina en la fase pre-comercialización de DPNP, fibromialgia, osteoartritis y dolor crónico en la zona lumbar, y ensayos controlados por placebo de dolor crónico en la zona lumbar y con una incidencia mayor que con el placebo.

Tabla 4: Reacciones adversas emergentes en el tratamiento: Incidencia de un 2% o más en ensayos controlados por placebo para Dolor neuropático de origen diabético, fibromialgia, osteoartritis y dolor crónico en la zona lumbar<sup>a</sup>

| Grupo sistémico / Reacción Adversa | Porcentaje de pacientes que reportaron una reacción |                  |
|------------------------------------|---|------------------|
|                                    | Duloxetina (N=3303)                                 | Placebo (N=2352) |
| Trastornos gastrointestinales      |   |                  |
| Náuseas                            | 23  | 7                |
| Boca seca <sup>b</sup>             | 11  | 3                |

|   |    |     |
|---|----|-----|
| Estreñimiento <sup>b</sup>  | 10 | 3   |
| Diarrea   | 9  | 5   |
| Dolor abdominal <sup>c</sup>  | 5  | 4   |
| Vómitos   | 3  | 2   |
| Dispepsia   | 2  | 1   |
| <b>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</b> |    |     |
| Fatiga <sup>d</sup>   | 11 | 5   |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                                    |    |     |
| Nasofaringitis  | 4  | 4   |
| Infección respiratoria del tracto superior                            | 3  | 3   |
| Gripe   | 2  | 2   |
| <b>Trastornos metabólicos y de nutrición</b>                          |    |     |
| Falta de apetito <sup>b</sup>   | 8  | 1   |
| <b>Tejido musculoesquelético y conectivo</b>                          |    |     |
| Dolor musculoesquelético <sup>e</sup>                                 | 3  | 3   |
| Espasmos musculares   | 2  | 2   |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                |    |     |
| Cefalea   | 13 | 8   |
| Somnolencia <sup>b,f</sup>  | 11 | 3   |
| Mareos  | 9  | 5   |
| Parestesia <sup>g</sup>   | 2  | 2   |
| Temblores <sup>b</sup>  | 2  | < 1 |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                                       |    |     |
| Insomnio <sup>b,h</sup>   | 10 | 5   |
| Agitación <sup>i</sup>  | 3  | 1   |
| <b>Trastornos del sistema reproductivo y mamarios</b>                 |    |     |
| Disfunción eréctil <sup>b</sup>                                       | 4  | < 1 |
| Trastornos de la eyaculación <sup>i</sup>                             | 2  | < 1 |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>           |    |     |
| Tos   | 2  | 2   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                  |    |     |
| Hiperhidrosis   | 6  | 1   |
| <b>Trastornos vasculares</b>  |    |     |
| Rubor <sup>k</sup>  | 3  | 1   |
| Aumento de la presión arterial <sup>i</sup>                           | 2  | 1   |

<sup>a</sup> La inclusión de un evento en la tabla está determinada por los porcentajes antes de redondearlos; sin embargo, los porcentajes mostrados en el cuadro han sido redondeados al número entero más cercano.

<sup>b</sup> La incidencia de 120 mg/día es significativamente mayor que la incidencia de 60 mg/día.

<sup>c</sup> También incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal y dolor gastrointestinal.

<sup>d</sup> También incluye astenia.

<sup>e</sup> También incluye mialgia y dolor de cuello.

<sup>f</sup> También incluye hipersomnia y sedación.

<sup>g</sup> También incluye hipoestesia, hipoestesia facial, hipoestesia genital y parestesia oral.

<sup>h</sup> También incluye insomnio inicial, medio y despertarse por la madrugada.

<sup>i</sup> También incluye sensación de temblores, nerviosismo, inquietud, tensión e hiperactividad psicomotriz.

<sup>j</sup> También incluye fallas en la eyaculación.

<sup>k</sup> También incluye sofocos.



<sup>1</sup> También incluye presión sanguínea diastólica incrementada, presión sanguínea sistólica incrementada, hipertensión diastólica, hipertensión esencial, hipertensión, crisis hipertensiva, hipertensión lábil, hipertensión ortostática, hipertensión secundaria e hipertensión sistólica.

#### Efectos sobre la función sexual masculina y femenina en adultos

Los pacientes tratados con duloxetina experimentaron de manera significativa más disfunciones sexuales, según los resultados de la Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX), que los pacientes tratados con un placebo. La diferencia ocurrió sólo en varones, quienes experimentaron una mayor dificultad para poder alcanzar el orgasmo que los varones tratados con un placebo. Las mujeres no experimentaron una mayor disfunción sexual cuando eran tratadas con duloxetina que con placebo según ASEX. Los médicos por rutina deben indagar sobre posibles efectos secundarios sexuales.

Tabla 5: Cambio promedio en los resultados de ASEX por género en ensayos de trastorno depresivo mayor controlados por placebo

|   | Pacientes varones <sup>a</sup> |                   | Pacientes mujeres <sup>a</sup> |                    |
|---|--------------------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------|
|   | Duloxetina<br>(N=175)          | Placebo<br>(N=83) | Duloxetina<br>(N=241)          | Placebo<br>(N=126) |
| Total ASEX (Puntos 1-5)   | 0,56 <sup>b</sup>              | -1,07             | -1,15                          | -1,07              |
| Punto 1- Deseo sexual   | -0,07                          | -0,12             | -0,32                          | -0,24              |
| Punto 2- Excitación   | 0,01                           | -0,26             | -0,21                          | -0,18              |
| Punto 3- Capacidad de lograr una erección<br>(varones); lubricación (mujeres) | 0,03                           | -0,25             | -0,17                          | -0,18              |
| Punto 4-Facilidad para lograr un orgasmo                                      | 0,40 <sup>c</sup>              | -0,24             | -0,09                          | -0,13              |
| Punto 5-satisfacción del orgasmo  | 0,09                           | -0,13             | -0,11                          | -0,17              |

<sup>a</sup> n=Número de pacientes con un puntaje de cambio completo en el total de la ASEX

<sup>b</sup> p=0,013 versus placebo

<sup>c</sup> p<0,001 versus placebo

#### Cambios en los signos vitales en adultos

En los ensayos clínicos el tratamiento con duloxetina se asoció a aumentos promedio de 0,23 mmHg en la presión arterial sistólica y 0,73 mmHg en la diastólica versus disminuciones promedio de 1,09 mmHg sistólica y 0,55 mmHg diastólica en pacientes con placebo. No hubo diferencia significativa en la frecuencia de la presión arterial alta sostenida.

El tratamiento con duloxetina en general produjo un leve aumento de la frecuencia cardíaca versus placebo de hasta 1,37 latidos por minuto (incremento de 1,2 latidos por minuto en pacientes tratados con duloxetina, disminución de 0,17 latidos por minuto en pacientes tratados con placebo).

#### Cambios en los resultados de análisis de laboratorio en adultos

El tratamiento con duloxetina en ensayos controlados por placebo para indicaciones aprobadas se asoció a ligeros aumentos promedio de ALT, AST, CPK y fosfatasa alcalina; se observaron, además, valores infrecuentes, bajos, temporales y anormales de estos análisis en pacientes tratados con duloxetina versus pacientes tratados con placebo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Altos valores de bicarbonato, colesterol y valores anormales (altos y bajos) de potasio fueron observados más frecuentemente en pacientes tratados con duloxetina que en los pacientes tratados con placebo.

#### Cambios en el electrocardiograma en adultos

El efecto de duloxetina (160 mg y 200 mg dos veces al día) fue evaluado en un estudio mujeres sanas. No se detectó prolongación del intervalo QT. Parece que duloxetina está asociada con acortamiento, concentración-dependiente pero no clínicamente significativo, del intervalo QT.

#### Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación de ensayos clínicos en adultos antes y después de la comercialización de duloxetina

A continuación se detalla una lista de las reacciones adversas emergentes durante el tratamiento, reportadas por los pacientes en ensayos clínicos.

La siguiente lista no tiene como fin incluir reacciones: (1) ya incluidas en cuadros anteriores ni en indicaciones que figuran en alguna otra parte del prospecto, (2) donde el fármaco era una causa remota, (3) muy generales que casi no brindaban información, (4) que se consideraba tenían implicancias clínicas significativas, o (5) que ocurrían a un índice igual o menor que con el placebo.

Las reacciones están categorizadas según el sistema orgánico de acuerdo con las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes son aquéllas que ocurren en al menos 1/100 pacientes; reacciones adversas infrecuentes son aquéllas que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; reacciones raras son aquéllas que ocurren en menos de 1/1000 pacientes.

**Trastornos cardíacos** - *Frecuente*: palpitaciones; *Infrecuente*: infarto de miocardio y taquicardia.

**Trastornos del oído y laberinto** - *Frecuente*: vértigo; *Infrecuente*: dolor de oído y tinnitus.

**Trastornos endócrinos** - *Infrecuente*: hipotiroidismo.

**Trastornos de la visión** - *Frecuente*: visión borrosa; *Infrecuente*: diplopía, ojo seco, y dificultad visual.

**Trastornos gastrointestinales** - *Frecuente*: flatulencia; *Infrecuente*: disfagia, eructos, gastritis, hemorragia gastrointestinal, halitosis, y estomatitis; *Raro*: úlcera gástrica.

**Trastornos generales y condiciones del lugar de administración** - *Frecuente*: escalofríos; *Infrecuente*: caídas, sensación anormal, sensación de calor y/o frío, malestar general y sed; *Raro*: trastornos en la marcha.

**Infecciones e infestaciones** - *Infrecuente*: gastroenteritis y laringitis.

**Investigaciones** - *Frecuente*: aumento de peso, pérdida de peso; *Infrecuente*: aumento del colesterol en la sangre.

**Trastornos metabólicos y de nutrición** - *Infrecuente*: deshidratación e hiperlipidemia; *Raro*: dislipidemia.

**Trastorno del tejido musculoesquelético y conectivo** - *Frecuente*: dolor musculoesquelético; *Infrecuente*: rigidez muscular y contracción muscular.

**Trastornos del sistema nervioso** - *Frecuente*: disgeusia, letargo, y parestesia / hipoestesia; *Infrecuente*: alteración de la atención, disquinesia, mioclono, y sueño deficiente; *Raro*: disartria.

**Trastornos psiquiátricos** - *Frecuente*: sueños anormales y trastorno del sueño; *Infrecuente*: apatía, bruxismo, desorientación / estado de confusión, irritabilidad, cambios de estado de ánimo, e intento de suicidio; *Raro*: suicidio.

**Trastornos renales y urinarios** - *Frecuente*: Frecuencia urinaria; *Infrecuente*: disuria, urgencia para orinar, nocturia, poliuria y olor anormal de la orina.

**Trastornos del aparato reproductor y de los senos** - *Frecuente*: anorgasmia / orgasmos anormales; *Infrecuente*: síntomas menopáusicos, disfunción sexual y dolor testicular; *Raro*: desorden menstrual.

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino** - *Frecuente*: bostezo, dolor orofaríngeo; *Infrecuente*: estrechez o sensación de opresión en la garganta.

**Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo** - *Frecuente*: prurito; *Infrecuente*: sudor frío, dermatitis de contacto, eritema, mayor tendencia a hematomas, sudoración nocturna y reacción fotosensible; *Raro*: equimosis.

**Trastornos vasculares** - *Frecuente*: sofocos; *Infrecuente*: enrojecimiento, hipotensión ortostática y frío periférico.

#### **Reacciones adversas observadas en niños y adolescentes tratados con duloxetina en ensayos controlados por placebo**

El perfil de reacciones adversas observadas en estudios clínicos en pacientes pediátricos (niños y adolescentes) fue consistente con el perfil de reacciones adversas observadas en estudios clínicos en adultos. Se espera que las reacciones adversas específicas en adultos se observen en pacientes pediátricos. Las reacciones adversas más comúnmente observadas ( $\geq 5\%$  y doble del placebo) en estudios clínicos en pediatría incluyen: náuseas, diarrea, disminución de peso y mareos.

La tabla 6 muestra la incidencia de las reacciones adversas emergentes del tratamiento de trastorno depresivo mayor y ansiedad generalizada en estudios clínicos en pediatría controlados con placebo que ocurrieron en más del 2% de los pacientes tratados con duloxetina y con mayor incidencia que con placebo.

**Tabla 6: Reacciones adversas emergentes en el tratamiento: Incidencia de un 2% o más en tres estudios controlados por placebo en pediátricos durante 10 semanas<sup>a</sup>**

| Grupo sistémico / Reacción Adversa                                    | Porcentaje de pacientes que reportaron una reacción |                 |
|---|---|-----------------|
|   | Duloxetina (N=476)                                  | Placebo (N=362) |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                  |   |                 |
| Náuseas   | 18  | 8               |
| Dolor abdominal <sup>b</sup>  | 13  | 10              |
| Vómitos   | 9   | 4               |
| Diarrea   | 6   | 3               |
| Boca seca   | 2   | 1               |
| <b>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</b> |   |                 |
| Fatiga <sup>c</sup>   | 7   | 5               |
| <b>Infecciones</b>  |   |                 |
| Disminución de peso <sup>d</sup>                                      | 14  | 6               |
| <b>Trastornos metabólicos y de nutrición</b>                          |   |                 |
| Falta de apetito  | 10  | 5               |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                |   |                 |
| Cefaleas  | 18  | 13              |
| Somnolencia <sup>e</sup>  | 11  | 6               |
| Mareos  | 8   | 4               |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                                       |   |                 |
| Insomnio <sup>f</sup>   | 7   | 4               |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>           |   |                 |
| Dolor orofaríngeo   | 4   | 2               |
| Tos   | 3   | 1               |

<sup>a</sup> La inclusión de un evento en la tabla está determinada por los porcentajes antes de redondearlos; sin embargo, los porcentajes mostrados en el cuadro han sido redondeados al número entero más cercano.

<sup>b</sup> También incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, sensibilidad abdominal, malestar abdominal y dolor gastrointestinal.

<sup>c</sup> También incluye astenia.

<sup>d</sup> Frecuencia basada en el peso que tenga un umbral potencial y clínicamente significativo de pérdida de peso  $\geq 3,5\%$  (N=467 duloxetina; N=354 placebo).

<sup>e</sup> También incluye hipersomnía y sedación.

<sup>f</sup> También incluye insomnio inicial, insomnio, insomnio medio y terminal.

Otras reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia menor al 2% pero que fueron reportadas por más pacientes tratados con duloxetina que con placebo y que están relacionadas con el tratamiento con duloxetina: sueños anormales (incluso pesadillas), ansiedad, enrojecimiento (incluso sofocos), hiperhidrosis, palpitaciones, aumento de las pulsaciones y temblores.

Se han reportado síntomas emergentes tras la discontinuación de duloxetina. Los más comúnmente reportados en estudios clínicos en pacientes pediátricos fueron cefaleas, mareos, insomnio y dolor abdominal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Crecimiento (estatura y peso): Se han observado reducción del apetito y pérdida de peso en asociación al uso de IRSSs e IRNSs. Los pacientes pediátricos tratados con duloxetina en estudios clínicos tuvieron una reducción media de peso de 0,1 kg a las 10 semanas, comparado con una ganancia media de peso de aproximadamente 0,9 kg en los pacientes con placebo. La proporción de pacientes que experimentaron una disminución clínicamente significativa de peso ( $\geq 3,5\%$ ) fue mayor en el grupo tratado con duloxetina comparado con el grupo con placebo (14% y 6%,

respectivamente). Posteriormente, durante los períodos de extensión no controlada de 4 a 6 meses, los pacientes tratados con duloxetina tendieron en promedio hacia la recuperación hasta su percentil estimado del peso base basándose en datos de la población de pares igualados por edad y sexo. En estudios de hasta 9 meses, los pacientes pediátricos tratados con duloxetina experimentaron un aumento de la estatura de 1,7 cm en promedio (2,2 cm en niños [7-11 años] y 1,3 cm en adolescentes [12 a 17 años]). Mientras que el aumento de altura se observó durante estos estudios, se observó una disminución media del percentil del 1% en altura (disminución del 2% en niños [7 a 11 años] y aumento de 0,3% en adolescentes [12 a 17 años]). El peso y la estatura deben ser monitoreados regularmente en niños y adolescentes tratados con duloxetina.

#### Reportes espontáneos post comercialización

Durante el uso posterior a la aprobación de duloxetina se identificaron las siguientes reacciones adversas, reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto por lo cual no es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con el fármaco. Las reacciones adversas reportadas desde su introducción en el mercado temporalmente relacionadas a la terapia con duloxetina y que no han sido mencionadas en otros espacios incluyen: pancreatitis aguda, reacción anafiláctica, agresión y enojo (particularmente en la fase inicial del tratamiento o después de la discontinuación del tratamiento), edema angioneurótico, glaucoma de ángulo estrecho, colitis (microscópica o inespecífica), vasculitis cutánea (a veces asociada a compromiso sistémico), trastorno extrapiramidal, galactorrea, hemorragia ginecológica, alucinaciones, hiperglucemia, hiperprolactinemia, hipersensibilidad, crisis hipertensiva, espasmo muscular, sarpullido, síndrome de piernas inquietas, convulsiones luego de discontinuar el tratamiento, arritmia supraventricular, tinnitus (luego de discontinuar el tratamiento), trismus y urticaria.

#### SOBREDOSIFICACIÓN

##### Signos y síntomas

En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado resultados fatales debido a sobredosis agudas, principalmente por la combinación de sobredosis, pero también con duloxetina sola, en dosis tan pequeñas de 1000 mg. Los signos y síntomas de sobredosis (duloxetina sola o con fármacos combinados) incluyeron somnolencia, coma, síndrome serotoninérgico, convulsiones, síncope, taquicardia, hipotensión, hipertensión y vómitos.

##### Manejo de la sobredosis

No existe un antídoto específico. Si el síndrome serotoninérgico persiste, se puede considerar por ejemplo, ciproheptadina y/o control de la temperatura. En el caso de una sobredosis aguda, el tratamiento debe consistir en las medidas generales empleadas en el manejo de una sobredosis con cualquier otro fármaco.

Se debe asegurar una adecuada respiración, oxigenación y ventilación, y se deben monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales. No se recomienda la inducción del vómito. Se puede indicar un lavado gástrico mediante una sonda orogástrica con la adecuada protección de las vías respiratorias si se practica poco tiempo después de la ingesta o en pacientes sintomáticos.

El carbón activado puede servir para limitar la absorción de la duloxetina del tracto gastrointestinal. La administración de carbón activado ha demostrado disminuir el AUC y el nivel  $C_{max}$  en un tercio en promedio, aunque algunos sujetos experimentaron un efecto limitado del carbón activado. Debido al gran volumen de distribución de este fármaco, es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la transfusión sean beneficiosas en estos casos.

Al tratar una sobredosis, se debe considerar la posibilidad de la participación de múltiples fármacos. Debe haber sumo cuidado cuando se trata de pacientes que están tomando o recientemente han tomado duloxetina y pueden consumir cantidades excesivas de un ATC. En tal caso, una menor depuración del tricíclico parental y/o sus metabolitos activos pueden aumentar la posibilidad de una secuela clínicamente significativa y prolongar el tiempo necesario para una observación médica cercana (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas (011) 4658-7777 / 4654-6648

#### CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 15°C y 25°C.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

#### PRESENTACIONES

Envases que contienen 14, 28 y 60 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes, siendo el último para uso exclusivo hospitalario.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° ...

#### PFIZER SRL

Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza.

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Fecha de última revisión: .../.../...

LPD: Ene/2017



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat  
Pfizer S.R.L.  
CUIT 30503518518  
Gerencia

PROYECTO DE RÓTULO - Blister

LIMBAXIA  
DULOXETINA 30 mg  
Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes

Venta Bajo Receta Archivada

Pfizer S.R.L.

LOTE:

VENCIMIENTO:



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat  
Pfizer S.R.L.  
CUIT 30503518518  
Gerencia

PROYECTO DE RÓTULO - Blister

LIMBAXIA  
DULOXETINA 60 mg  
Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes

Venta Bajo Receta Archivada

Pfizer S.R.L.

LOTE:

VENCIMIENTO:



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat  
Pfizer S.R.L.  
CUIT 30503518518  
Gerencia

**PROYECTO DE RÓTULO - Estuche**

**LIMBAXIA**  
**DULOXETINA 30 mg**  
Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**COMPOSICIÓN:**

Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes contiene:

Duloxetina 30 mg (como duloxetina clorhidrato 33,65 mg), manitol 48,667 mg, azúcar 17,956 mg, almidón de maíz 45,453 mg, lauril sulfato de sodio 1,258 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 10,777 mg, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato 15,874 mg, alcohol cetílico 1,587 mg, dióxido de titanio 1,159 mg.

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**POSOLOGÍA:** Ver prospecto adjunto.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura entre 15°C y 25°C.

**PRESENTACIÓN:** Envases que contienen 14 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° ...

PFIZER SRL

Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza.

Nota: Este rótulo se repite para los envases que contienen 28 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

anmat  
Pfizer S.R.L.  
CUIT 30503518518  
Gerencia



**PROYECTO DE RÓTULO - Estuche**

**LIMBAXIA**  
**DULOXETINA 30 mg**  
Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**COMPOSICIÓN:**

Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes contiene:

Duloxetina 30 mg (como duloxetina clorhidrato 33,65 mg), manitol 48,667 mg, azúcar 17,956 mg, almidón de maíz 45,453 mg, lauril sulfato de sodio 1,258 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 10,777 mg, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato 15,874 mg, alcohol cetílico 1,587 mg, dióxido de titanio 1,159 mg.

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**POSOLOGÍA:** Ver prospecto adjunto.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura entre 15°C y 25°C.

**PRESENTACIÓN:** Envases que contienen 60 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° ...

**PFIZER SRL**

Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

anmat  
Pfizer S.R.L.  
CUIT 30503518518  
Gerencia

**PROYECTO DE RÓTULO - Estuche**

**LIMBAXIA**  
**DULOXETINA 60 mg**  
Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**COMPOSICIÓN:**

Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes contiene:  
Duloxetina 60 mg (como duloxetina clorhidrato 67,33 mg), manitol 97,378 mg, azúcar 35,927 mg, almidón de maíz 90,947 mg, lauril sulfato de sodio 2,516 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 21,563 mg, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato 31,763 mg, alcohol cetílico 3,176 mg, dióxido de titanio 2,319 mg.

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**POSOLOGÍA:** Ver prospecto adjunto.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura entre 15°C y 25°C.

**PRESENTACIÓN:** Envases que contienen 14 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° ...

**PFIZER SRL**

Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza.

Nota: Este rótulo se repite para los envases que contienen 28 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat  
Pfizer S.R.L.  
CUIT 30503518518  
Gerencia

**PROYECTO DE RÓTULO - Estuche**

**LIMBAXIA**  
**DULOXETINA 60 mg**  
Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**COMPOSICIÓN:**

Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes contiene:

Duloxetina 60 mg (como duloxetina clorhidrato 67,33 mg), manitol 97,378 mg, azúcar 35,927 mg, almidón de maíz 90,947 mg, lauril sulfato de sodio 2,516 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 21,563 mg, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato 31,763 mg, alcohol cetílico 3,176 mg, dióxido de titanio 2,319 mg.

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**POSOLOGÍA:** Ver prospecto adjunto.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura entre 15°C y 25°C.

**PRESENTACIÓN:** Envases que contienen 60 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° ...

**PFIZER SRL**


Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires.

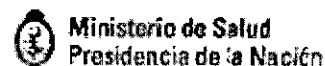
Dirección Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza.

USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat  
Pfizer S.R.L.  
CUIT 30503518518  
Gerencia



13 de diciembre de 2017

**DISPOSICIÓN N° 12521**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58540**

**TROQUELES  
EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000039-14-0**

| <b>Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica</b>                               | <b>Troquel</b> |
|--|----------------|
| DULOXETINA 30 mg COMO DULOXETINA CLORHIDRATO 33,65 mg - CAPSULA CON MICROGRANULOS GASTRORRESISTENTES | 649413         |
| DULOXETINA 60 mg COMO DULOXETINA CLORHIDRATO 67,33 mg - CAPSULA CON MICROGRANULOS GASTRORRESISTENTES | 649426         |

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Buenos Aires, 07 DE DICIEMBRE DE 2017.-

**DISPOSICIÓN N° 12521**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58540**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: PFIZER SRL

N° de Legajo de la empresa: 6469

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: LIMBAXIA

Nombre Genérico (IFA/s): DULOXETINA

Concentración: 30 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA CON MICROGRANULOS  
GASTRORRESISTENTES

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

DULOXETINA 30 mg COMO DULOXETINA CLORHIDRATO 33,65 mg

**Excipiente (s)**

MANITOL 48,667 mg MICROGRANULADO  
AZUCAR 17,956 mg MICROGRANULADO  
ALMIDON DE MAIZ 45,453 mg MICROGRANULADO  
LAURIL SULFATO DE SODIO 1,258 mg MICROGRANULADO  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 10,777 mg MICROGRANULADO  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA FTALATO 15,874 mg MICROGRANULADO  
ALCOHOL CETILICO 1,587 mg MICROGRANULADO  
DIOXIDO DE TITANIO 1,159 mg MICROGRANULADO

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CON 7 CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS GASTRORRESISTENTES.

BLISTER X 14 CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS GASTRORRESISTENTES.

BLISTER X 15 CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS GASTRORRESISTENTES.

BLISTER X 10 CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS GASTRORRESISTENTES.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 14 CÁPSULAS CONTENIENDO 2 BLISTERS DE 7 CÁPSULAS.

ENVASE CONTENIENDO 28 CAPSULAS CONTENIENDO 4 BLISTERS DE 7 CÁPSULAS.

ENVASE CONTENIENDO 14 CÁPSULAS CONTENIENDO 1 BLISTER DE 14 CÁPSULAS.

ENVASE CONTENIENDO 28 CÁPSULAS CONTENIENDO 2 BLISTERS DE 14 CÁPSULAS.

ENVASE CONTENIENDO 60 CÁPSULAS CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 10

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

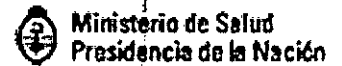
**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAF), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



CÁPSULAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

ENVASE CONTENIENDO 60 CÁPSULAS CONTENIENDO 4 BLISTERS DE 15 CÁPSULAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Presentaciones: 14, 28, 60 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE CONTROLADA A MENOS DE 25°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N06AX21

Acción terapéutica: Antidepresivo

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento del: - Trastorno depresivo mayor (DSM IV) - Trastorno de ansiedad generalizada (DSM IV) - Dolor neuropático periférico de origen diabético - Fibromialgia - Dolor musculoesquelético crónico

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad                  | País                |
|--------------|---|------------------------|----------------------------|---------------------|
| PFIZER SRL   | 6169/15                                   | CARLOS BERG 3669       | CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS. | REPÚBLICA ARGENTINA |

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

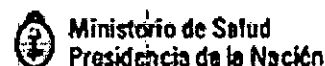
Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



**b) Acondicionamiento primario:**

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad                  | País                |
|--------------|---|------------------------|----------------------------|---------------------|
| PFIZER SRL   | 6169/15                                   | CARLOS BERG 3669       | CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS. | REPÚBLICA ARGENTINA |

**c) Acondicionamiento secundario:**

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad                  | País                |
|--------------|---|------------------------|----------------------------|---------------------|
| PFIZER SRL   | 6169/15                                   | CARLOS BERG 3669       | CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS. | REPÚBLICA ARGENTINA |

Nombre comercial: LIMBAXIA

Nombre Genérico (IFA/s): DULOXETINA

Concentración: 60 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA CON MICROGRANULOS GASTRORRESISTENTES

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

| <b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b> |
|--|
| DULOXETINA 60 mg COMO DULOXETINA CLORHIDRATO 67,33 mg    |

| <b>Excipiente (s)</b>                                       |
|---|
| MANITOL 97,378 mg MICROGRANULADO                            |
| ALMIDON DE MAIZ 90,947 mg MICROGRANULADO                    |
| HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 21,563 mg MICROGRANULADO         |
| ALCOHOL CETILICO 3,176 mg MICROGRANULADO                    |
| DIOXIDO DE TITANIO 2,319 mg MICROGRANULADO                  |
| AZUCAR 35,927 mg MICROGRANULADO                             |
| LAURIL SULFATO DE SODIO 2,516 mg MICROGRANULADO             |
| HIDROXIPROPILMETILCELULOSA FTALATO 31,763 mg MICROGRANULADO |

Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

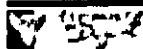
Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER X 7 CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS GASTRORRESISTENTES.

BLISTER X 10 CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS GASTRORRESISTENTES.

BLISTER X 14 CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS GASTRORRESISTENTES.

BLISTER X 15 CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS GASTRORRESISTENTES

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 14 CÁPSULAS CONTENIENDO 2 BLISTERS DE 7 CÁPSULAS.

ENVASE CONTENIENDO 28 CAPSULAS CONTENIENDO 4 BLISTERS DE 7 CÁPSULAS.

ENVASE CONTENIENDO 14 CÁPSULAS CONTENIENDO 1 BLISTER DE 14 CÁPSULAS.

ENVASE CONTENIENDO 28 CÁPSULAS CONTENIENDO 2 BLISTERS DE 14 CÁPSULAS.

ENVASE CONTENIENDO 60 CÁPSULAS CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 10 CÁPSULAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

ENVASE CONTENIENDO 60 CÁPSULAS CONTENIENDO 4 BLISTERS DE 15 CÁPSULAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Presentaciones: 14, 28, 60 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE CONTROLADA A MENOS DE 25°C.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

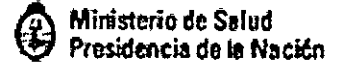
**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N06AX21

Acción terapéutica: ANTIDEPRESIVO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento del: - Trastorno depresivo mayor (DSM IV) - Trastorno de ansiedad generalizada (DSM IV) - Dolor neuropático periférico de origen diabético - Fibromialgia - Dolor musculoesquelético crónico

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad                  | País                |
|--------------|---|------------------------|----------------------------|---------------------|
| PFIZER SRL   | 6169/15                                   | CARLOS BERG 3669       | CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS. | REPÚBLICA ARGENTINA |

##### b) Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad                  | País                |
|--------------|---|------------------------|----------------------------|---------------------|
| PFIZER SRL   | 6169/15                                   | CARLOS BERG 3669       | CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS. | REPÚBLICA ARGENTINA |

##### c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

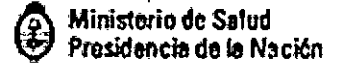
Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad                  | País                |
|--------------|---|------------------------|----------------------------|---------------------|
| PFIZER SRL   | 6169/15                                   | CARLOS BERG 3669       | CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS. | REPÚBLICA ARGENTINA |

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-0001-000039-14-0



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA