



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-12598547-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-12598547-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUC. ARGENTINA) solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CYMBALTA / DULOXETINA BASE (COMO CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA (CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO) / DULOXETINA BASE (COMO CLORHIDRATO) 30 mg y 60 mg; aprobada por Certificado N° 52004.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUC. ARGENTINA) propietaria de

la Especialidad Medicinal denominada CYMBALTA / DULOXETINA BASE (COMO CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA (CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO) / DULOXETINA BASE (COMO CLORHIDRATO) 30 mg y 60 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-76448924-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-76448253-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52004, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

Expediente EX-2020-12598547-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.12.30 02:07:38 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.30 02:07:40 -03:00

(Proyecto de Prospecto)

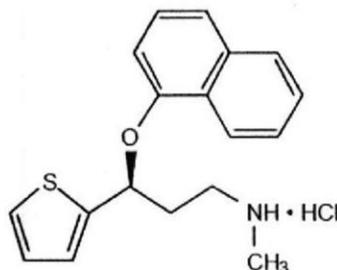
CYMBALTA®
DULOXETINA (como Clorhidrato)

Cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico

Venta bajo receta archivada. Industria Estadounidense.

DESCRIPCIÓN

CYMBALTA® (cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico) es un potente inhibidor de la recaptación neuronal de serotonina y norepinefrina (ISRSN) de administración oral. Su denominación química es clorhidrato de (+)-(S)-N-metil-γ-(1-naftiloxi)-2-tiofenopropilamina. La fórmula empírica es C₁₈H₁₉NOS·HCl, que corresponde a un peso molecular de 333,88. La fórmula estructural es:



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

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula con gránulos con recubrimiento entérico de CYMBALTA® 30 mg contiene:

Duloxetina base (como clorhidrato) 30 mg.

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

Cada cápsula con gránulos con recubrimiento entérico de CYMBALTA® 60 mg contiene:

Duloxetina base (como clorhidrato) 60 mg.

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

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

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo. Código ATC: N06AX21.

INDICACIONES

CYMBALTA® está indicado para el tratamiento del:

- Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV) [véase Estudios Clínicos].
- Trastorno de Ansiedad Generalizada (DSM IV) [véase Estudios Clínicos].

CDS05SEP2018

v2.0 (19FEB20)_ANMAT

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

IGNACIO SERRA
CO-DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
1/36

- Neuropatía Periférica de origen Diabético [véase Estudios Clínicos].
- Fibromialgia [véase Estudios Clínicos].
- Dolor Musculoesquelético Crónico [véase Estudios Clínicos].

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.

Farmacodinámica

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

CYMBALTA® 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 CYMBALTA®, 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 equilibrio (Steady – State) se logran luego de 3 días de dosificación. La eliminación de la duloxetina ocurre principalmente a través del metabolismo hepático que involucra a dos isoenzimas del Citocromo P450: la CYP2D6 y la CYP1A2.

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

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

Metabolismo y Eliminación - La Biotransformación y la disposición de la duloxetina en humanos han sido determinadas después de la administración oral de la duloxetina marcada con ¹⁴C. La duloxetina constituye cerca del 3% del material total radiomarcado en el plasma, indicando que ésta experimenta un extenso metabolismo hacia numerosos metabolitos. Las principales vías de biotransformación de la duloxetina incluyen la oxidación del anillo naftilo, seguido de una conjugación y posterior oxidación. Tanto la CYP2D6 como la CYP1A2 catalizan la oxidación del anillo de naftilo *in vitro*. Los 2 principales metabolitos encontrados en el plasma y orina son el glucurónido conjugado de 4-hidroxi duloxetina y el sulfato conjugado de 5-hidroxi, 6-metoxi duloxetina. Muchos metabolitos adicionales han sido identificados en la orina, algunos de ellos sólo representaban vías menores de eliminación. Los principales metabolitos de circulación no son farmacológicamente activos. En la orina sólo se encuentran trazas (<1% de la dosis) de duloxetina sin cambio. La mayor parte (alrededor del 70%) de la dosis de duloxetina aparece en la orina como metabolitos de la duloxetina; cerca del 20% es excretado en las heces.

Toxicología preclínica

Carcinogénesis, Mutagénesis, 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 (3 veces la dosis máxima recomendada para humanos (DMRH) de 120 mg/día dada a niños sobre una base de mg/m²), 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 (1

vez la DMRH dada a niños). La incidencia de tumores no aumentó en los ratones macho que recibieron duloxetine en dosis de hasta 100 mg/kg/día (2 veces la DMRH dada a niños).

En el caso de las ratas, las dosis dietéticas de duloxetine de hasta 27 mg/kg/día en hembras (1 vez la DMRH dada niños) y hasta 36 mg/kg/día en machos (1,4 veces la DMRH dada a niños) no aumentó la incidencia de tumores.

Mutagénesis — La duloxetine 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 duloxetine a ratas hembra o macho antes y durante el apareamiento en dosis de hasta 45 mg/kg/día (3 veces la DMRH dada a adolescentes sobre una base de mg/m²) no alteró el apareamiento o la fertilidad.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se ha establecido la eficacia de CYMBALTA® en los siguientes estudios adecuados y bien controlados:

- Trastorno Depresivo Mayor (MDD por sus siglas en inglés): 4 estudios de corta duración y 1 estudio de mantenimiento en adultos [véase Estudios Clínicos].
- Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD por sus siglas en inglés): 3 estudios de corta duración en adultos y 1 estudio de mantenimiento en adultos [véase Estudios Clínicos].
- Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético (DPNP por sus siglas en inglés): Dos estudios de 12 semanas en adultos [véase Estudios Clínicos].
- Fibromialgia (FM): Dos estudios en adultos (uno con 3 meses de duración y el otro con 6 meses de duración) [véase Estudios Clínicos].
- Dolor Musculoesquelético Crónico: Dos estudios de 12 a 13 semanas en pacientes adultos con dolor crónico en la zona lumbar (CLBP por sus siglas en inglés) y un estudio de 13 semanas en pacientes adultos con dolor crónico causado por la osteoartritis [véase Estudios Clínicos].

Trastorno Depresivo Mayor

La eficacia de CYMBALTA® como tratamiento para la depresión se determinó en 4 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo, de dosis fijas en pacientes adultos ambulatorios (18-83 años) que reunieran los criterios del Manual DSM-IV para la depresión mayor. En 2 estudios, los pacientes fueron seleccionados al azar para recibir CYMBALTA® 60 mg una vez al día (n=123 y n=128, respectivamente) o placebo (n=122 y n=139, respectivamente) durante 9 semanas; en el tercer estudio, los pacientes fueron seleccionados al azar para recibir CYMBALTA® 20 o 40 mg dos veces al día (n=86 y n=91, respectivamente) o placebo (n=89) durante 8 semanas; en el cuarto estudio, los pacientes fueron seleccionados al azar para recibir CYMBALTA® 40 o 60 mg dos veces al día (n=95 y n=93, respectivamente) o placebo (n=93) durante 8 semanas. No existe evidencia de que las dosis mayores a 60 mg/día ofrezcan más beneficios.

En los 4 estudios, CYMBALTA® demostró superioridad sobre el placebo según se midió en el puntaje total de la Escala de Depresión de Hamilton de 17 ítems (HAMD-17). (Estudios 1-4 en la Tabla 1). En todos estos estudios clínicos, los análisis de la relación entre el resultado del tratamiento y la edad, el género y la raza no sugirieron ninguna respuesta diferencial basadas en estas características de los pacientes.

Tabla 1: Resumen de los Resultados de Eficacia Primaria de los Estudios para el Trastorno Depresivo Mayor

Número del Estudio	Grupo de Tratamiento	Medida de Eficacia Primaria: HAMD-17		
		Puntaje Media Basal (DE)	Cambio desde la Basal en el promedio de los MC (EE)	Placebo – Sustraída la Diferencia ^a (IC del 95%)

Estudio 1	CYMBALTA® (60mg/día) ^b Placebo	21,5 (4,10) 21,1 (3,71)	-10,9 (0,70) -6,1 (0,69)	-4,9 (-6,8; -2,9) --
Estudio 2	CYMBALTA® (60mg/día) ^b Placebo	20,3 (3,32) 20,5 (3,42)	-10,5 (0,71) -8,3 (0,67)	-2,2 (-4,0; -0,3) --
Estudio 3	CYMBALTA® (20 mg BID) ^b CYMBALTA® (40 mg BID) ^b Placebo	18,6 (5,85) 18,1 (4,52) 17,2 (5,11)	-7,4 (0,80) -8,6 (0,81) -5,0 (0,81)	-2,4 (-4,7; -0,2) -3,6 (-5,9; -1,4) --
Estudio 4	CYMBALTA® (40 mg BID) ^b CYMBALTA® (60 mg BID) ^b Placebo	19,9 (3,54) 20,2 (3,41) 19,9 (3,58)	-11,0 (0,49) -12,1 (0,49) -8,8 (0,50)	-2,2 (-3,6; -0,9) -3,3 (-4,7; -1,9) --

DE: Desviación Estándar, EE: Error Estándar, Promedio de los MC: Promedio de los Mínimos Cuadrados (Least Square Means); IC: Intervalo de Confianza, no ajustado por multiplicidad de estudios en los que grupos de dosis múltiples fueron incluidos.

^a Diferencia (medicamento menos placebo) en promedio de los Mínimos Cuadrados del cambio desde el Basal.

^b Dosis estadísticamente significativa superior al placebo.

En otro estudio, 533 pacientes que reunían los criterios según el DSM-IV para MDD recibieron CYMBALTA® 60 mg una vez al día durante la fase inicial de un tratamiento de etiqueta abierta de 12 semanas. Doscientos setenta y ocho pacientes que respondieron al tratamiento de etiqueta abierta (definidos como quienes reunieron los siguientes criterios durante las semanas 10 y 12: puntaje final del HAMD-17 ≤ 9 , Impresiones clínicas globales de severidad (CGI-S) ≤ 2 , y quienes no reunieron los criterios del DSM-IV para MDD) fueron asignados al azar para continuar con CYMBALTA® en la misma dosis (n=136) o el placebo (n=142) durante 6 meses.

Los pacientes que recibieron CYMBALTA® experimentaron un tiempo estadísticamente significativo más prolongado para sufrir una recaída de depresión que los pacientes que recibían el placebo (Estudio 5 en la Figura 1). La recaída se definió como un aumento del resultado CGI-S de ≥ 2 puntos en comparación con el resultado obtenido en la semana 12, así como quienes reunieron los criterios del DSM-IV para MDD en 2 visitas consecutivas en un lapso de por lo menos 2 semanas, para el cual el criterio temporal de 2 semanas solo debía cumplirse en la segunda visita. La efectividad de CYMBALTA® en pacientes hospitalizados con trastorno depresivo mayor no ha sido estudiada.

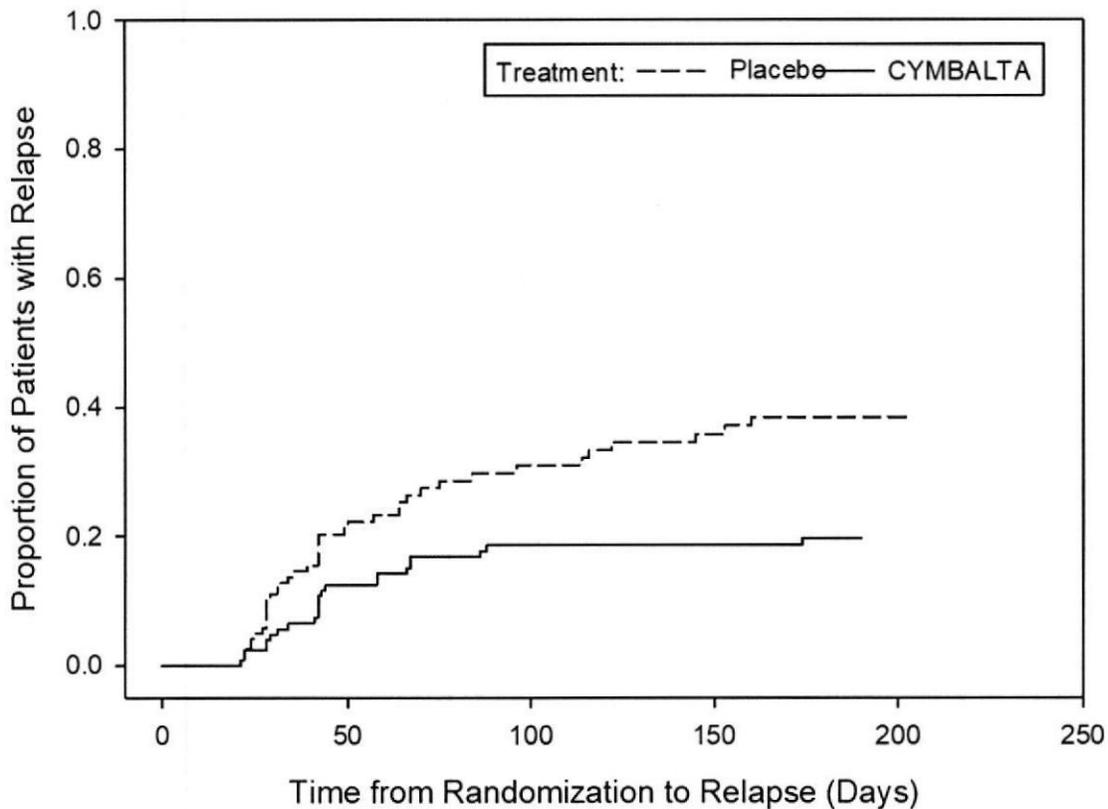
Figura 1: Estimación Kaplan-Meier de la Proporción Acumulativa de Pacientes con Recaída (Estudio 5 para MDD)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
12842850-APN_DGA#ANMAT
4/36

CDS05SEP2018
v2.0 (19FEB20)_ANMAT

-Confidencial-



Trastorno de Ansiedad Generalizada

La eficacia de CYMBALTA® en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada se estableció en 1 ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, de dosis fija y 2 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlado por placebo, de dosis flexible en pacientes adultos ambulatorios entre 18 y 83 años de edad que reunieron los criterios del DSM-IV para GAD.

En un estudio de dosis flexible y en el estudio de dosis fija, la dosis inicial fue de 60 mg una vez al día en que se permitió la titulación hasta 30 mg una vez al día por razones de tolerabilidad antes de aumentar a 60 mg una vez al día. El quince por ciento de los pacientes tuvieron sus dosis tituladas. Un estudio de dosis flexible tenía una dosis inicial de 30 mg una vez al día durante 1 semana antes de aumentarla a 60 mg una vez al día.

Los 2 estudios de dosis flexibles tuvieron titulación de dosis de CYMBALTA® con dosis que fueron desde 60 mg una vez al día para 120 mg una vez al día (N=168 y N=162) en comparación con placebo (N=159 y N=161) durante un periodo de tratamiento de 10 semanas. La dosis media para los pacientes que completaron el estudio hasta el punto final de los estudios de dosis flexibles fue 104,75 mg/día. El estudio de dosis fija evaluó dosis de CYMBALTA® de 60 mg una vez al día (N=168) y de 120 mg una vez al día (N=170) en comparación con placebo (N=175) durante 9 semanas de tratamiento. 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.

En los 3 estudios, CYMBALTA® demostró superioridad sobre el placebo de acuerdo al puntaje total de la medición de la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) (Estudios 1-3 en la Tabla 2) y al resultado global de insuficiencia funcional de la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS). La SDS es una medición compuesta del grado en el que los síntomas emocionales perturban el funcionamiento del paciente en 3 campos de la vida: trabajo/estudios, vida social/actividades placenteras, y vida familiar/responsabilidades en el hogar.

En otro estudio, 887 pacientes que reunieron los criterios de DSM-IV-TR para GAD recibieron CYMBALTA® 60 mg a 120 mg una vez al día durante la fase inicial del tratamiento de etiqueta abierta de 26 semanas. Cuatrocientos veintinueve pacientes que respondieron al tratamiento de etiqueta abierta (definidos como quienes reunieron los siguientes criterios en las semanas 24 y 26: una disminución del resultado total inicial de la HAM-A en por lo menos 50% a un puntaje no mayor de 11, y un puntaje de 1 o 2 en la Impresión Clínica Global de Mejora [CGI-Mejora]) fueron asignados al azar para continuar con CYMBALTA® en la misma dosis (n=216) o con el placebo (n=213) y eran observados ante posibles recaídas. De los pacientes seleccionados al azar, un 73% tenía un estatus de respondedor por al menos 10 semanas. La recaída se definió como el aumento del resultado de las CGI-Severidad en al menos 2 puntos a un puntaje de ≥ 4 y un diagnóstico MINI (Mini Entrevista Internacional Neuropsiquiátrica) de GAD (excluyendo la duración), o discontinuación debido a la falta de eficacia. Los pacientes que tomaron CYMBALTA® experimentaron un tiempo estadísticamente significativo más prolongado para sufrir una recaída de GAD que los pacientes que recibieron el placebo (Estudio 4 en la Figura 2).

Los análisis del subgrupo no indicaban que hubiese diferencias en los resultados del tratamiento como una función de la edad o el género.

La eficacia de CYMBALTA® en el tratamiento de pacientes de ≥ 65 años de edad con trastorno de ansiedad generalizada se estableció en un estudio de 10 semanas, de dosis flexible, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, en adultos de ≥ 65 años de edad que reunieron los criterios de DSM-IV-TR para GAD. En este estudio la dosis inicial fue de 30 mg una vez al día durante 2 semanas antes de que se les permitiera aumentos de dosis en incrementos de 30 mg en las semanas de tratamiento 2, 4 y 7, hasta 120 mg basado en el juicio del investigador de la respuesta clínica y tolerabilidad. La dosis media para los pacientes que completaron la fase del tratamiento agudo de 10 semanas fue 50,95 mg. Los pacientes tratados con CYMBALTA® (N=151) demostraron una mejoría significativamente mayor en comparación con el placebo (N=140) en el promedio del cambio desde el basal hasta el punto final, según lo medido por el puntaje total de la medición de la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) (Estudio 5 en la Tabla 2).

Tabla 2: Resumen de los Resultados de Eficacia Primaria de los Estudios para el Trastorno de Ansiedad Generalizada

Número del Estudio	Grupo de Tratamiento	Medida de Eficacia Primaria		
		Puntaje Media Basal (DE)	Cambio desde la Basal en el promedio de los MC (EE)	Placebo – Sustraída la Diferencia ^a (IC del 95%)
Estudio 1 (HAM-A)	CYMBALTA® (60mg/día) ^b	25,1 (7,18)	-12,8 (0,68)	-4,4 (-6,2; -2,5)
	CYMBALTA® (120mg/día) ^b	25,1 (7,24)	-12,5 (0,67)	-4,1 (-5,9; -2,3)
	Placebo	25,8 (7,66)	-8,4 (0,67)	--
Estudio 2 (HAM-A)	CYMBALTA® (60-120mg/día) ^b	22,5 (7,44)	-8,1 (0,70)	-2,2 (-4,2; -0,3)
	Placebo	23,5 (7,91)	-5,9 (0,70)	--
Estudio 3 (HAM-A)	CYMBALTA® (60-120mg/día) ^b	25,8 (5,66)	-11,8 (0,69)	-2,6 (-4,5; -0,7)
	Placebo	25,0 (5,82)	-9,2 (0,67)	--
Estudio 5 (Pacientes de edad avanzada) (HAM-A)	CYMBALTA® (60-120mg/día) ^b	24,6 (6,21)	-15,9 (0,63)	-4,2 (-5,9; -2,5)
	Placebo	24,5 (7,05)	-11,7 (0,67)	--

DE: Desviación Estándar, EE: Error Estándar, Promedio de los MC: Promedio de los Mínimos Cuadrados (Least Square Means); IC: Intervalo de Confianza, no ajustado por multiplicidad de estudios en los que grupos de dosis múltiples fueron incluidos.

^a Diferencia (medicamento menos placebo) en promedio de los Mínimos Cuadrados del cambio desde el Basal.

^b Dosis estadísticamente significativa superior al placebo.

IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

IF-2020-12842850-APN-DGA#ANMAT
6/36

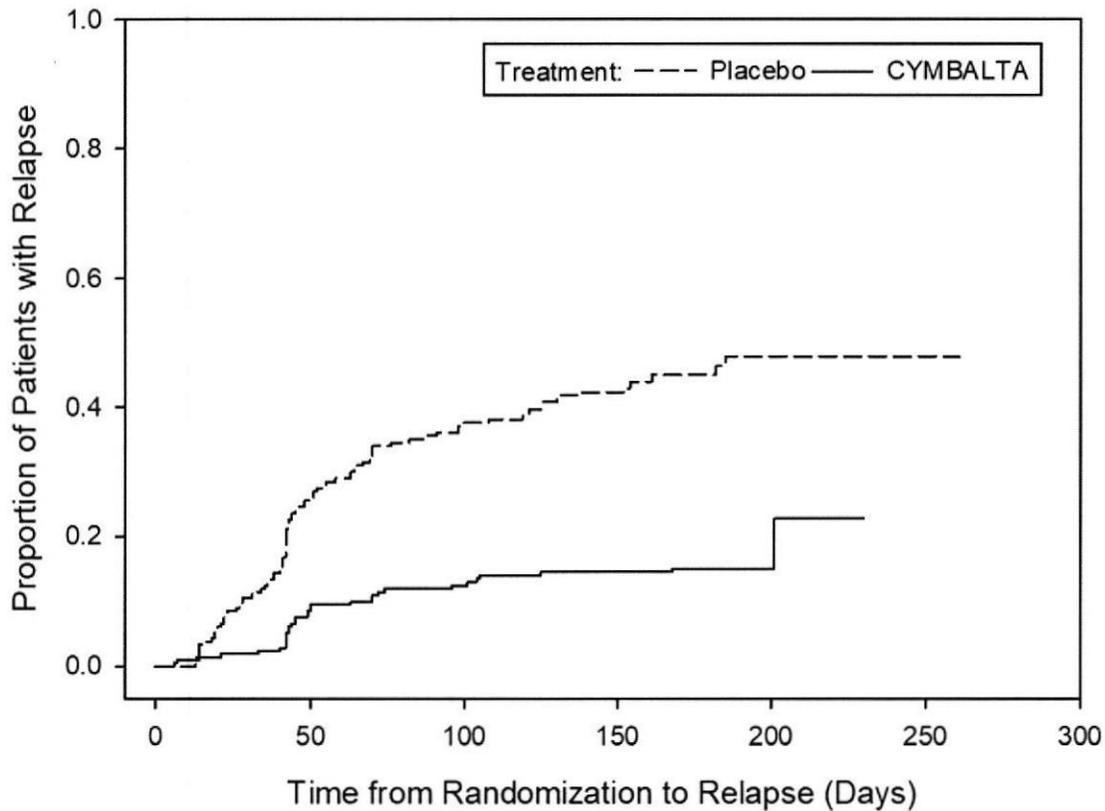
CDS05SEP2018
v2.0 (19FEB20)_ANMAT

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

Página 130 de 207

Figura 2: Estimación Kaplan-Meier de la Proporción Acumulativa de Pacientes con Recaída (Estudio 4 para GAD)



Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético

La eficacia de CYMBALTA® para el tratamiento del dolor neuropático asociado a la neuropatía diabética periférica fue establecida en 2 estudios de 12 semanas, aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo, de dosis fija, en pacientes adultos con dolor neuropático periférico de origen diabético durante al menos 6 meses. El estudio DPNP-1 y el estudio DPNP-2 enrolaron un total de 791 pacientes de los cuales 592 (75%) completaron los estudios. Los pacientes enrolados tenían diabetes mellitus de tipo I y II con un diagnóstico de polineuropatía sensoriomotriz, simétrica, distal, dolorosa, durante al menos 6 meses. Los pacientes tuvieron un puntaje inicial de dolor ≥ 4 sobre una escala de 11 puntos que iba de 0 (sin dolor) a 10 (peor dolor posible). A los pacientes se les permitió tomar hasta 4 g de acetaminofén por día según era necesario para calmar el dolor, además de CYMBALTA®. Los pacientes registraban su dolor diario en un cuaderno de notas.

Ambos estudios compararon CYMBALTA® 60 mg una vez al día o 60 mg dos veces al día con un placebo. El DPNP-1 además comparó CYMBALTA® 20 mg con un placebo. Un total de 457 pacientes (342 en CYMBALTA®, 115 en placebo) fueron enrolados en el DPNP-1 y un total de 334 pacientes (226 en CYMBALTA® y 108 en placebo) fueron enrolados en el DPNP-2. El tratamiento con CYMBALTA® 60 mg una o dos veces al día mejoró estadística y significativamente los puntajes finales promedio de dolor desde la basal y aumentó la proporción de pacientes con por lo menos un 50% de reducción de los puntajes de dolor desde la basal.

Para los distintos grados de mejoría en el dolor desde el inicio hasta el final del estudio, las Figuras 3 y 4 muestran la fracción de los pacientes que alcanzaran ese grado de mejoría. Las Figuras son acumulativas, de modo que los pacientes cuyo cambio desde la basal es, por ejemplo, el 50%, también se incluyen en todos los niveles de mejoría por debajo del 50%. Los pacientes que no terminaron el estudio recibieron una mejoría del 0%. Algunos pacientes experimentaron una disminución en el dolor tan pronto como en la semana 1, que persistió durante todo el estudio.

Figura 3: Porcentaje de Pacientes que Alcanzaran Varios Niveles de Alivio del Dolor Según la Severidad Promedio del Dolor en 24 horas – DPNP-1

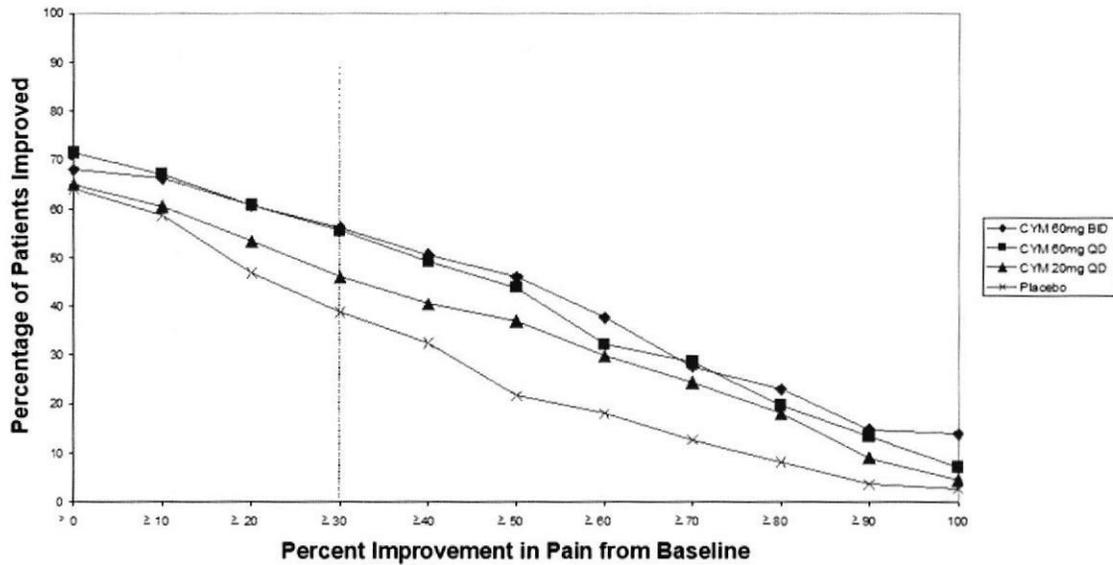
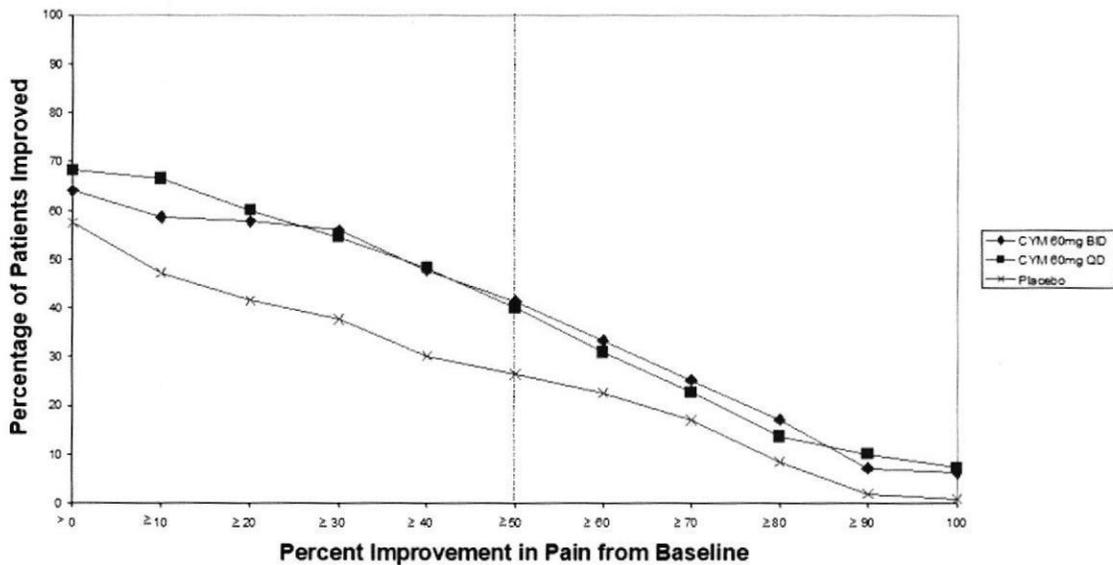


Figura 4: Porcentaje de Pacientes que Alcanzaran Varios Niveles de Alivio del Dolor Según la Severidad Promedio del Dolor en 24 horas – DPNP-2



Fibromialgia

La eficacia de CYMBALTA® en el tratamiento de la fibromialgia se estableció en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo, de dosis fija, en pacientes adultos que reunieron los criterios del Colegio Americano de Reumatología para la fibromialgia (un historial de dolor generalizado de 3 meses, y dolor presente en 11 o más de los 18 puntos sensibles específicos). El estudio FM-1 tuvo tres meses de duración y enroló solo a pacientes mujeres. El estudio FM-2 tuvo seis meses de duración y enroló a pacientes varones y mujeres. Aproximadamente un 25% de participantes tuvo un diagnóstico comórbido de trastorno depresivo mayor (MDD por sus siglas en inglés). El FM-1 y el FM-2 enrolaron un total de 874 pacientes de los cuales 541 (62%) completaron los estudios. Los pacientes tuvieron un puntaje inicial de dolor de 6.5 en una escala de 11 puntos que iba de 0 (sin dolor) a 10 (peor dolor posible).

Ambos estudios compararon CYMBALTA® 60 mg una vez al día o 120 mg diarios (administrados en dosis divididas en el FM-1 y como una sola dosis diaria en el FM-2) con el placebo. El FM-2 además comparó

CYMBALTA® 20 mg con el placebo durante los tres meses iniciales de un estudio de seis meses. Un total de 354 pacientes (234 con CYMBALTA®, 120 con placebo) fueron enrolados en el FM-1 y un total de 520 pacientes (376 con CYMBALTA®, 144 con placebo) fueron enrolados en el FM-2 (5% varones, 95% mujeres). El tratamiento con CYMBALTA® 60 mg o 120 mg diarios estadística y significativamente mejoró los puntajes finales promedio de dolor desde la basal y aumentó la proporción de pacientes con al menos un 50% de reducción del puntaje del dolor desde la basal. La reducción del dolor se observó en pacientes con y sin MDD comórbido. Sin embargo, el grado de reducción del dolor puede ser mayor en pacientes con MDD comórbido.

Para los distintos grados de mejoría en el dolor desde la basal hasta el final del estudio, las Figuras 5 y 6 muestran la fracción de los pacientes que alcanzan ese grado de mejoría. Las Figuras son acumulativas, de modo que los pacientes cuyo cambio desde el inicio es, por ejemplo, el 50%, también se incluyen en todos los niveles de mejoría por debajo del 50%. Los pacientes que no terminaron el estudio recibieron una mejoría del 0%. Algunos pacientes experimentaron una disminución en el dolor tan pronto como en la semana 1, que persistió durante todo el estudio. También se ha demostrado una mejoría de las medidas de función (cuestionarios de impacto de fibromialgia) y la impresión global de cambio en el paciente (PGI, por sus siglas en inglés). Ninguno de los estudios mostró un beneficio de 120 mg en comparación con 60 mg, y una dosis más alta se asoció con más reacciones adversas e interrupciones prematuras del tratamiento.

Figura 5: Porcentaje de Pacientes que Alcanzaran Varios Niveles de Alivio del Dolor Según la Severidad Promedio del Dolor en 24 horas – FM-1

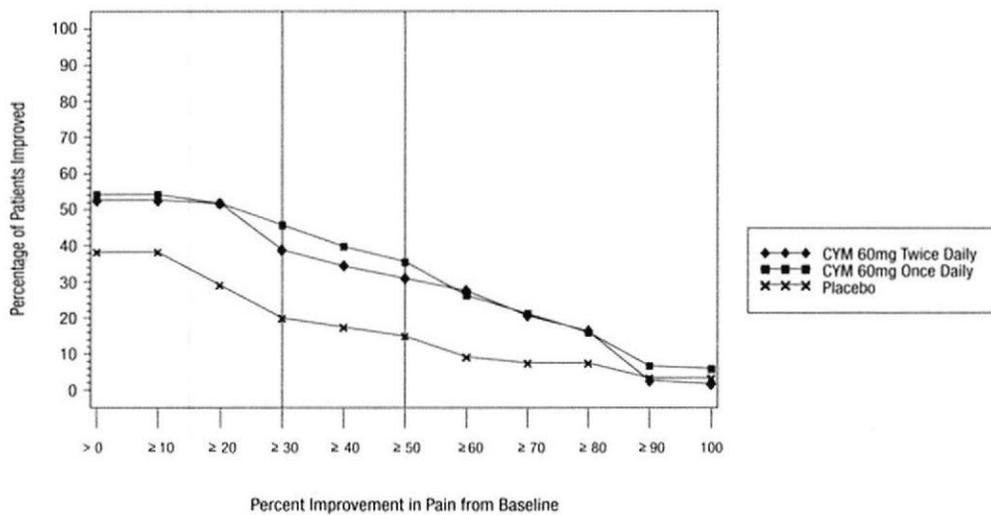


Figura 6: Porcentaje de Pacientes que Alcanzaran Varios Niveles de Alivio del Dolor Según la Severidad Promedio del Dolor en 24 horas – FM-2

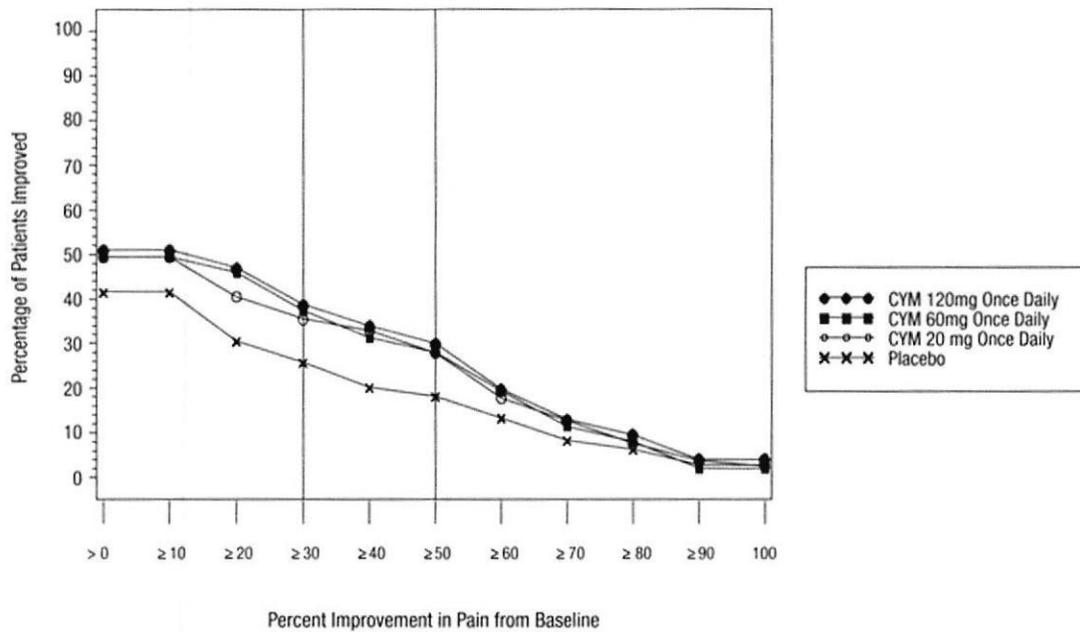
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS05SEP2018
v2.0 (19FEB20)_ANMAT

IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

IE-2020-12842850-APN-DGA#ANMAT
9/36



Asimismo, el beneficio de incrementar la dosis en participantes no respondedores a CYMBALTA® con una dosis de 60 mg/día fue evaluado en un estudio aparte. Los pacientes fueron inicialmente tratados con CYMBALTA® 60 mg una vez al día durante ocho semanas en un estudio de etiqueta abierta. Posteriormente, quienes completaron el estudio en esta fase fueron seleccionados al azar para recibir un tratamiento doble ciego con CYMBALTA® con una dosis de 60 mg una vez al día o 120 mg una vez al día. Aquellos pacientes considerados como no respondedores, donde la respuesta estaba definida en al menos un 30% de reducción del puntaje de dolor desde el inicio hasta el final del tratamiento de 8 semanas, tenían pocas probabilidades de reunir los criterios de respuesta al final de las 60 semanas de tratamiento, si en el ciego se les ajustaba a CYMBALTA® 120 mg en comparación con los que continuaban en el ciego con CYMBALTA® con una dosis de 60 mg.

Dolor Musculoesquelético Crónico

CYMBALTA® está indicado para el tratamiento del dolor musculoesquelético crónico. Esto se estableció en estudios con pacientes con dolor crónico en la zona lumbar y dolor crónico causado por la osteoartritis.

Estudios en el dolor crónico en la zona lumbar — La eficacia de CYMBALTA® en el dolor crónico en la zona lumbar (CLBP por sus siglas en inglés) fue evaluada en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo, de 13 semanas de duración (estudio CLBP-1 y estudio CLBP-2), y uno de 12 semanas de duración (CLBP-3). El CLBP-1 y el CLBP-3 demostraron la eficacia de CYMBALTA® en el tratamiento del dolor crónico en la zona lumbar. Los pacientes de todos los estudios no mostraron señales de radiculopatía o estenosis espinal.

Estudio CLBP-1: 236 pacientes adultos (N=115 con CYMBALTA®, N=121 con placebo) enrolados y 182 (77%) completaron la fase de tratamiento de 13 semanas. Tras 7 semanas de tratamiento, los pacientes con CYMBALTA® con menos del 30% de reducción en el dolor promedio diario y que fueron capaces de tolerar CYMBALTA® 60 mg una vez al día tenían su dosis de CYMBALTA®, de un modelo doble-ciego, aumentada a 120 mg una vez al día para el resto del estudio. Los pacientes tenían un puntaje inicial de dolor promedio de 6 sobre una escala de calificación numérica que iba de 0 (sin dolor) a 10 (peor dolor posible). Después de 13 semanas de tratamiento, los pacientes que tomaron CYMBALTA® de 60-120 mg diarios tenían una reducción del dolor significativamente mayor en comparación con el placebo. La aleatorización se estratificó con base en el estatus inicial del uso de AINEs por los pacientes. El análisis de subgrupos no indicó que hubiera diferencias en los resultados del tratamiento en función del uso de AINEs.

Estudio CLBP-2: 404 pacientes enrolados para recibir dosis fijas de CYMBALTA® diarios o el equivalente en placebo (N=59 con CYMBALTA® 20 mg, N=116 con CYMBALTA® 60 mg, N=112 con CYMBALTA® 120

mg, N=117 con placebo) y 267 (66%) completaran el estudio de 13 semanas. Tras 13 semanas de tratamiento, ninguna de las tres dosis de CYMBALTA® ha mostrado una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de dolor en comparación con el placebo.

Estudio CLBP-3: 401 pacientes enrolados para recibir dosis fijas de CYMBALTA® 60 mg diarios o placebo (N=198 con CYMBALTA®, N=203 con placebo) y 303 (76%) completaran el estudio. Los pacientes tenían un puntaje inicial de dolor promedio de 6 en una escala de calificación numérica que iba de 0 (sin dolor) a 10 (peor dolor posible). Después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes que tomaran CYMBALTA® 60 mg diarios tuvieron una reducción de dolor significativamente mayor en comparación con el placebo.

Para los distintos grados de mejoría en el dolor desde el inicio hasta el final del estudio, las Figuras 7 y 8 muestran la fracción de los pacientes en CLBP-1 y CLBP-3 a alcanzar ese grado de mejoría. Las Figuras son acumulativas, de modo que los pacientes cuyo cambio desde el inicio es, por ejemplo, el 50%, también se incluyen en todos los niveles de mejoría por debajo del 50%. A los pacientes que no terminaron el ensayo se les asignó el valor de una mejoría del 0%.

Figura 7: Porcentaje de Pacientes que Alcanzaran Varios Niveles de Alivio del Dolor Según la Severidad Promedio del Dolor en 24 horas – CLBP-1

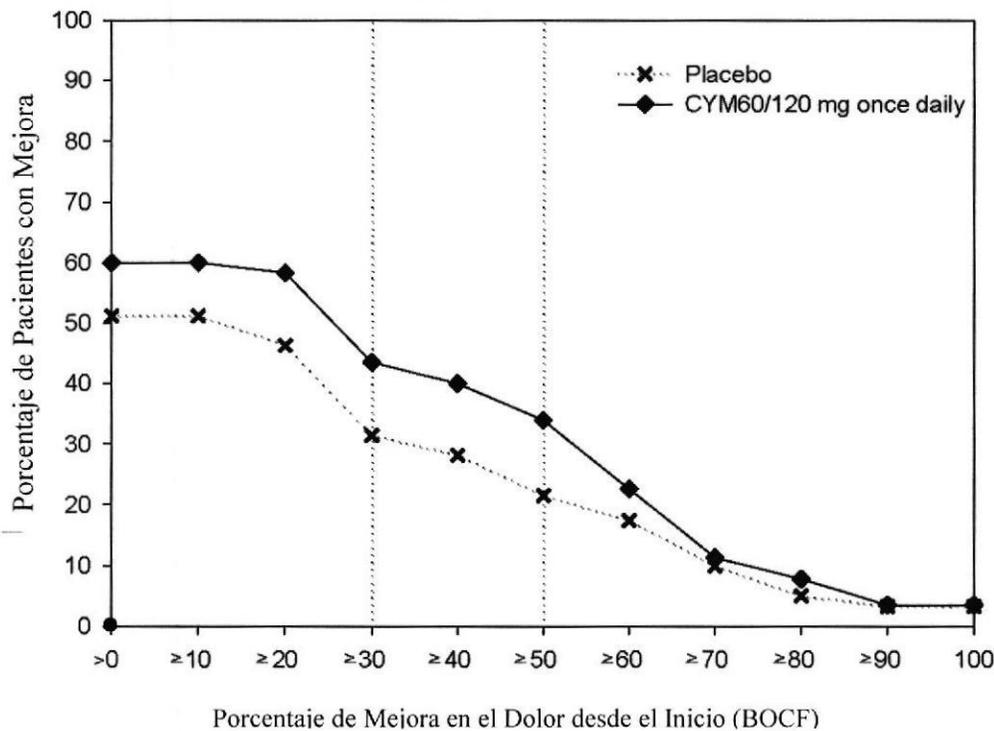
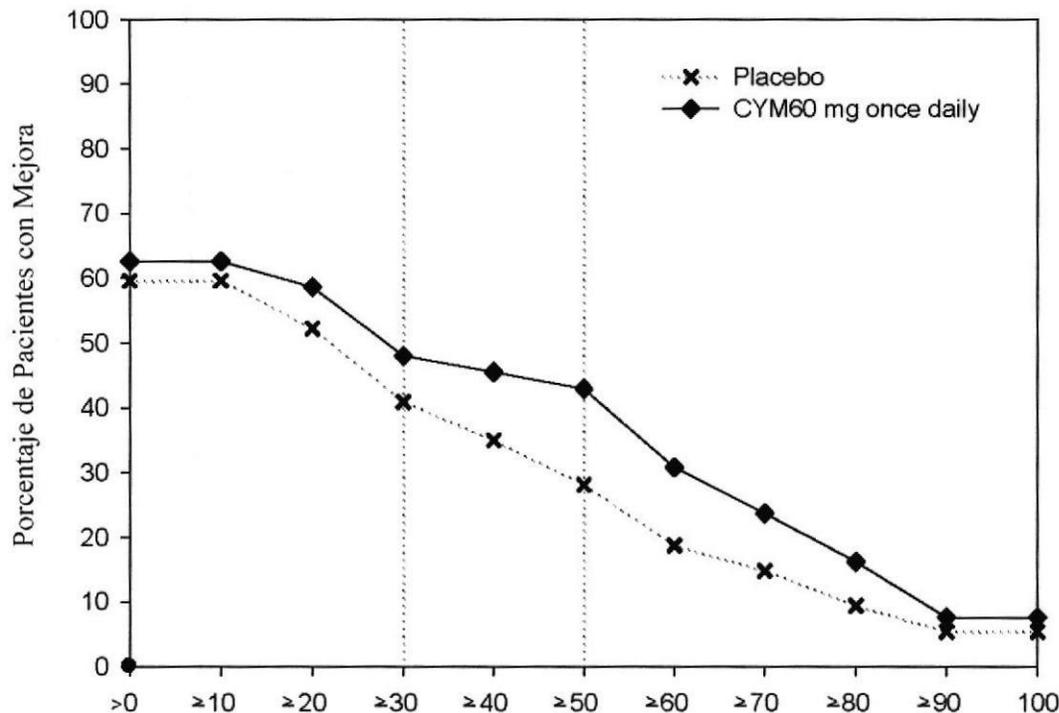


Figura 8: Porcentaje de Pacientes que Alcanzaran Varios Niveles de Alivio del Dolor Según la Severidad Promedio del Dolor en 24 horas – CLBP-3


ROMINA LAURINO
 APODERADA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


IGNACIO SPOTTI
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
 IP-2020-12842850-APN-DGA#ANMAT
 11/36



F Porcentaje de Mejora en el Dolor desde el Inicio (BOCF)

Estudios en dolor crónico causado por la osteoartritis — La eficacia de CYMBALTA® en el dolor crónico causado por la osteoartritis fue evaluada en 2 estudios clínicos aleatorios, doble ciego, controlados por placebo de 13 semanas de duración (estudio OA-1 y estudio OA-2). Todos los pacientes de ambos estudios cumplieron con los criterios clínicos y radiográficos del ACR para la clasificación de la osteoartritis idiopática de la rodilla. La aleatorización fue estratificada por el estatus de uso inicial de AINE de los pacientes. Los pacientes asignados a CYMBALTA® comenzaron el tratamiento en ambos estudios con una dosis de 30 mg una vez al día durante una semana. Después de la primera semana, la dosis de CYMBALTA® aumentó a 60 mg una vez al día. Luego de 7 semanas de tratamiento con CYMBALTA® 60 mg una vez al día, los pacientes del OA-1 con una respuesta subóptima al tratamiento (<30% reducción del dolor) y que toleraron la duloxetina 60 mg una vez al día aumentaron su dosis a 120 mg. No obstante, en el OA-2, todos los pacientes, independientemente de su respuesta al tratamiento después de 7 semanas, fueron seleccionados al azar para continuar recibiendo CYMBALTA® 60 mg una vez al día o incrementar su dosis a 120 mg una vez al día durante el tiempo restante del estudio. Los pacientes en los grupos tratados con placebo en ambos estudios recibieron un placebo igual por todo el tiempo que duraron los estudios. En el caso de ambos estudios, los análisis de eficacia se realizaron usando datos de 13 semanas de los grupos de tratamiento combinado de CYMBALTA® 60 mg y 120 mg una vez al día en comparación con el grupo placebo.

Estudio OA-1: 256 pacientes (N=128 con CYMBALTA®, N=128 con placebo) enrolados y 204 (80%) completaron el estudio. Los pacientes tenían un puntaje inicial de dolor promedio de 6 sobre una escala de calificación numérica que iba de 0 (sin dolor) a 10 (peor dolor posible).

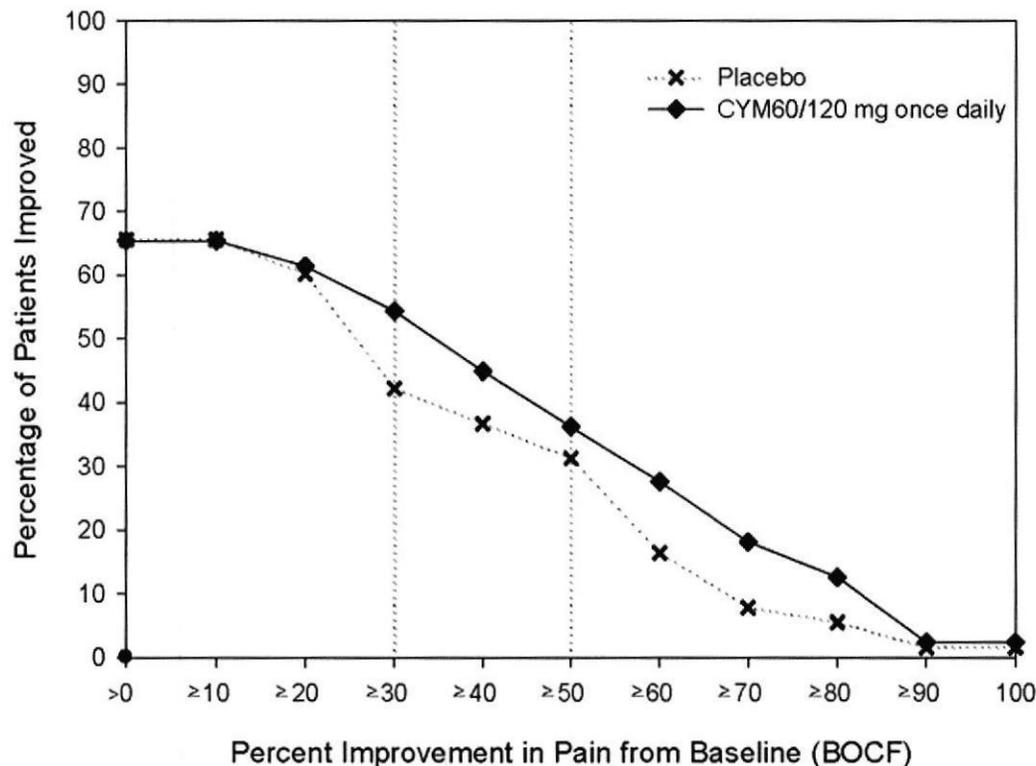
Después de 13 semanas de tratamiento, los pacientes que tomaban CYMBALTA® mostraron una reducción del dolor significativamente mayor. Los análisis de subgrupo no indicaron que se observaran diferencias en los resultados de tratamiento como efecto del uso de AINES.

Estudio OA-2: 231 pacientes (N=111 con CYMBALTA®, N=120 con placebo) enrolados y 173 (75%) completaron el estudio. Los pacientes tenían un puntaje inicial de dolor promedio de 6 sobre una escala de calificación numérica que iba de 0 (sin dolor) a 10 (el peor dolor posible). Después de 13 semanas de tratamiento, los pacientes que tomaban CYMBALTA® no mostraron una reducción del dolor significativamente mayor.

En el estudio OA-1, para los distintos grados de mejoría en el dolor desde el inicio hasta el final del estudio, la Figura 9 muestra la fracción de los pacientes que alcanzaron ese grado de mejoría. La Figura es acumulativa,

de modo que los pacientes cuyo cambio desde el inicio es, por ejemplo, el 50%, también se incluyen en todos los niveles de mejoría por debajo del 50%. A los pacientes que no terminaron el estudio se les asignó el valor de una mejoría del 0%.

Figura 9: Porcentaje de Pacientes que Alcanzaran Varios Niveles de Alivio del Dolor Según la Severidad Promedio del Dolor en 24 horas – OA-1



DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ingerir la cápsula de CYMBALTA® entera. No masticar o triturar. No abrir la cápsula y esparcir su contenido sobre los alimentos o mezclarlo con líquidos. Todo esto puede afectar el recubrimiento entérico. CYMBALTA® puede ser administrado independientemente de los alimentos. Si olvidó tomar una dosis de CYMBALTA®, tome la dosis omitida tan pronto como se acuerde. Si es casi la hora para la próxima dosis, no tome la dosis omitida y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome dos dosis de CYMBALTA® a la vez.

Dosis para el Tratamiento de Trastorno Depresivo Mayor

Administrar CYMBALTA® 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 tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento [véase Estudios Clínicos].

Dosis para el Tratamiento de Trastorno de Ansiedad Generalizada

Para la mayoría de los pacientes, iniciar con CYMBALTA® 60 mg una vez al día. En el caso de otros 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, aumentar la dosis 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 [véase Estudios Clínicos].

Pacientes de edad avanzada – Iniciar CYMBALTA® 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, aumentar la dosis 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 [véase Estudios Clínicos].

Dosis para el tratamiento de Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético

Administrar CYMBALTA® 60 mg una vez al día. No hay evidencia, sin embargo, de que las dosis superiores a 60 mg ofrezcan beneficios adicionales significativos y que la dosis más alta sea menos tolerada [véase 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, considerar una dosis inicial baja y un aumento gradual de la misma en el caso de pacientes que sufren insuficiencia renal [véase Dosificación y Modo de Administración, Propiedades Farmacológicas y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso – Uso en Poblaciones Específicas].

Dosis para el tratamiento de Fibromialgia

Administrar CYMBALTA® 60 mg una vez al día. Comenzar el tratamiento 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 [véase Estudios Clínicos].

Dosis para el tratamiento de Dolor Musculoesquelético Crónico

Administrar CYMBALTA® 60 mg una vez al día. Comenzar el tratamiento 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 [véase Estudios Clínicos].

Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática – se recomienda no administrar Cymbalta ordinariamente a pacientes con alguna insuficiencia hepática (ver Advertencias y Precauciones, Uso en poblaciones específicas).

Insuficiencia renal severa – no se recomienda Cymbalta en pacientes con una enfermedad renal o insuficiencia renal severa en etapa terminal (depuración de creatinina aproximada <30 mL/min) (ver Uso en poblaciones específicas).

Discontinuación de CYMBALTA®

Reacciones adversas tras la discontinuación abrupta o gradual de CYMBALTA® incluyen: mareos, dolor de cabeza, náusea, diarrea, parestesia, irritabilidad, vómitos, insomnio, ansiedad, hiperhidrosis, y fatiga. Se recomienda una reducción gradual en la dosificación en lugar de una suspensión abrupta cuando sea posible [véase Advertencias y Precauciones Especiales de Uso].

Paciente que cambia desde o hacia un Inhibidor de la Monoaminoxidasa (IMAO) que intenta tratar un Desorden Psiquiátrico

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 CYMBALTA®. En cambio, se deben procurar al menos 5 días posteriores a la suspensión de CYMBALTA® antes de comenzar a tomar un IMAO que intenta tratar un Desorden Psiquiátrico [véase Contraindicaciones].

Uso de CYMBALTA® con otros IMAOs tales como Linezolid o Azul de metileno

No inicie tratamiento con CYMBALTA® 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 CYMBALTA® podría requerir un tratamiento urgente con linezolida o azul de metileno intravenoso. Si no están disponibles alternativas aceptables para linezolida o azul de metileno intravenoso y los beneficios potenciales del tratamiento con linezolida o azul de metileno intravenoso son ponderados para sopesar los riesgos de síndrome serotoninérgico en un paciente en particular, entonces CYMBALTA® deberá suspenderse rápidamente para que la linezolida 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 linezolida o azul de metileno intravenoso lo que ocurra primero. La terapia con CYMBALTA® puede ser retomada 24 horas después de la última dosis de linezolida o azul de metileno intravenoso [ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*].

El riesgo de administrar azul de metileno por vías no intravenosas (tal como tabletas orales o inyección local) o en dosis intravenosa mucho menor a 1 mg/kg con CYMBALTA® 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 Especiales de Uso*].

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad

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

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

El uso de IMAOs (que intentan tratar desórdenes psiquiátricos) con CYMBALTA® o dentro de los 5 días luego de haber detenido el tratamiento con CYMBALTA® está contraindicado debido al riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico. El uso de CYMBALTA® dentro de los 14 días luego de haber detenido un IMAO que intenta tratar desórdenes psiquiátricos también está contraindicado [ver *Dosificación y Modo de Administración y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*].

Iniciar tratamiento con CYMBALTA® en pacientes que están siendo tratados con IMAOs tales como linezolida o azul de metileno intravenoso también está contraindicado debido al riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico [ver *Dosificación y Modo de Administración y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*].

Glaucoma de ángulo estrecho no controlado

En los ensayos clínicos, Cymbalta estuvo asociada a un incremento del riesgo de midriasis; por consiguiente, se debe evitar su uso en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no controlado [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*].

Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática

Insuficiencia Renal severa (Aclaramiento o Depuración de Creatinina < 30 ml/min)

Menores de 18 años de edad

Inhibidores potentes de la CYP1A2

Cymbalta no debe utilizarse en combinación con fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino dado que la combinación da lugar a concentraciones plasmáticas de duloxetina elevadas (ver *Interacciones - Potencial de que CYMBALTA® se vea afectada por otros fármacos*).

Hipertensión no controlada

El inicio del tratamiento con Cymbalta está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada, ya que esta situación podría exponer a los pacientes a un riesgo potencial de crisis hipertensiva (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas*).

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo historia familiar y personal de suicidios y trastorno bipolar. Úsese sólo por indicación y bajo vigilancia médica.

Pensamientos y conductas suicidas en Adolescentes y Adultos jóvenes

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

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

Se han reportado los siguientes síntomas en pacientes adultos que están siendo tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor, así como para otras indicaciones, psiquiátricas y no psiquiátricas, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotriz), hipomanía y manía. Si bien no se ha establecido un vínculo entre la aparición de dichos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que dichos síntomas pueden ser considerados precursores de comportamientos suicidas emergentes.

Las familias 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 estar prevenidos sobre la necesidad de monitorear a los pacientes y estar atentos ante la emergencia de síntomas como agitación, irritabilidad, cambios inusuales en la conducta, y los demás síntomas antes descritos, así como la aparición de la tendencia al suicidio, y reportarlos de inmediato a los profesionales de la salud. Dicho monitoreo debe incluir la observación diaria por parte de las familias y los responsables del cuidado de los pacientes.

Si se ha decidido discontinuar el tratamiento, el medicamento debe ser reducido gradualmente tan pronto como sea posible, pero teniendo en cuenta que la discontinuación puede estar asociada a ciertos síntomas (véase *Dosificación y Modo de Administración y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso para conocer las descripciones de los riesgos de la discontinuación de CYMBALTA®*).

La seguridad y eficacia de CYMBALTA® no ha sido establecida en pacientes pediátricos menores de 18 años y su uso no está dirigido a este grupo etario. (*Ver Contraindicaciones y Dosificación y Modo de Administración – Dosis en poblaciones especiales*).

Los pacientes con trastorno depresivo mayor, adultos y pediátricos 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 algunos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos son los principales factores pronóstico 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 emergencia 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 77,000 pacientes. Hubo una variación considerable en el riesgo de la tendencia al suicidio entre los fármacos, aunque 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 3.

Tabla 3

Rango de Edad	Diferencia entre Fármaco-Placebo en cuanto al Número de Casos de Tendencia al Suicidio por 1000 Pacientes Tratados
	Aumentos comparados con Placebo
<18	14 casos adicionales
18-24	5 casos adicionales
	Disminuciones comparadas con 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.

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.

Las prescripciones entregadas de CYMBALTA® 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.

Evaluación 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 maniaco 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 CYMBALTA® 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 CYMBALTA®. Estos casos se han presentado como hepatitis con dolor abdominal, hepatomegalia, y elevación de los niveles de transaminasa 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 CYMBALTA® 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 transaminasa. 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.

CYMBALTA® 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 CYMBALTA®. En la mayoría de los pacientes, el tiempo promedio para la detección de la elevación de la transaminasa 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 1.25% (144/11,496) de los pacientes tratados con CYMBALTA® en comparación con un 0.45% (39/8716) 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 CYMBALTA® y el alcohol interactúen produciendo un daño hepático o que CYMBALTA® agrave las enfermedades hepáticas pre-existentes, CYMBALTA® no debe ser prescrito 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 CYMBALTA®. 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 CYMBALTA®, especialmente después de incrementar las dosis. El riesgo de caída parece estar relacionado con el grado de disminución ortostática de la tensión arterial, así como otros factores que pueden aumentar el riesgo subyacente de caídas.

En un análisis de los pacientes de todos los estudios controlados estudios, los pacientes tratados con CYMBALTA® reportaron una mayor tasa de caídas en comparación con los pacientes tratados con placebo. El riesgo parece estar relacionado con la presencia disminución ortostática de la tensión arterial. El riesgo de disminución de la tensión arterial puede ser mayor en pacientes que toman simultáneamente medicamentos que inducen la hipotensión ortostática (tales como antihipertensivos) o son potentes inhibidores del CYP1A2 [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso e Interacciones*] y en pacientes que toman CYMBALTA® en dosis superiores a 60 mg al día. Se debe considerar la disminución de la dosis o discontinuar CYMBALTA® en pacientes que experimentan hipotensión ortostática sintomática, caídas y/o síncope durante la terapia con CYMBALTA®.

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, como fracturas óseas y hospitalizaciones [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Hipotensión ortostática, caídas*

y síncope y Reacciones Adversas - Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación de ensayos clínicos antes y después de la comercialización de duloxetina].

Síndrome Serotoninérgico

Se ha reportado desarrollo de síndrome serotoninérgico que representan un peligro potencial para la vida con el uso de IRSN e ISRS, incluyendo el tratamiento solo con CYMBALTA[®], pero principalmente con el uso combinado de otros 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 (particularmente IMAO, tanto aquellos que intentan tratar desórdenes psiquiátricos y también otros como la linezolida y el azul de metileno intravenoso).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (p.ej., agitación, alucinaciones, delirium y coma), inestabilidad autónoma (p.ej., taquicardia, tensión arterial lábil, mareos, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), síntomas neuromusculares (p. ej., temblores, rigidez, mioclonus, hiperreflexia, descoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (p.ej., náusea, vómitos, diarrea). Los pacientes deben ser monitoreados para detectar la aparición del síndrome serotoninérgico.

El uso concomitante de CYMBALTA[®] con IMAOs que intentan tratar desórdenes psiquiátricos está contraindicado. CYMBALTA[®] tampoco debe ser iniciado en pacientes que están siendo tratados con IMAOs tales como linezolida 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 1mg/kg a 8 mg/kg. No hay reportes que indiquen administración de azul de metileno por otras vías (tal como tabletas orales o inyección tisular local) o a dosis menores. Podría haber circunstancias donde sea necesario iniciar un tratamiento con un IMAO tal como linezolida o azul de metileno intravenoso en un paciente que está tomando CYMBALTA[®]. CYMBALTA[®] debe ser discontinuado antes de iniciar el tratamiento con el IMAO [ver *Dosificación y Modo de Administración y Contraindicaciones*].

Si el uso concomitante de CYMBALTA[®] con otras drogas serotoninérgicas incluyendo triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, triptófano, anfetaminas y Hierba de San Juan está clínicamente justificado, 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 [véase *Interacciones*].

El tratamiento con CYMBALTA[®] y cualquier agente serotoninérgico debe ser discontinuado de inmediato en caso de que ocurriesen los eventos antes mencionados e iniciar un tratamiento sintomático de soporte.

Aumento del riesgo de Sangrado

Los fármacos que interfieren con la inhibición de la recaptación de serotonina, incluyendo CYMBALTA[®], pueden elevar el riesgo de episodios de sangrado. 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. Un estudio post-comercialización mostró una mayor incidencia de hemorragia posparto en madres que toman duloxetina. Otros episodios de hemorragia relacionados al uso de ISRS e IRSN van desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias potencialmente fatales. El uso concomitante del ácido acetil salicílico, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), warfarina y otros anticoagulantes pueden sumarse a este riesgo

Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de sangrados asociados al uso concomitante de CYMBALTA[®] y AINEs, ácido acetil salicílico, u otros fármacos que afectan la coagulación (Ver *Interacciones - Fármacos que interfieren con la hemostasia* (p.ej., AINE, ácido acetil salicílico y warfarina).

Reacciones dermatológicas severas

Durante el tratamiento con CYMBALTA[®] pueden producirse reacciones dermatológicas severas, incluyendo el eritema multiforme y el síndrome Stevens-Johnson (SJS por sus siglas en inglés). El índice de reporte de SJS asociado al uso de CYMBALTA[®] 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 CYMBALTA® ante la primera 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 CYMBALTA®

Los síntomas que causan la discontinuación se han evaluado de manera sistemática en pacientes que toman CYMBALTA®. 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 CYMBALTA® en comparación con los que fueron discontinuados del placebo: mareos, náusea, cefalea, parestesia, fatiga, vómito, irritabilidad, insomnio, diarrea, ansiedad e hiperhidrosis.

Durante la comercialización de otros ISRS e IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina), han 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, mareo, disturbios sensoriales (p.ej., parestesias tales como sensación de shocks eléctricos), ansiedad, confusión, cefalea, 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 CYMBALTA®. 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 [véase *Dosificación 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% (4/3779) de pacientes tratados con CYMBALTA® y un 0.04% (1/2536) 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, CYMBALTA® debe ser usado cuidadosamente en pacientes con un historial de manía.

Convulsiones

CYMBALTA® no se ha evaluado de manera sistemática en pacientes con un trastorno de 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 CYMBALTA® y un 0,01% (1/9513) de pacientes tratados con placebo. CYMBALTA® debe ser prescrito con cuidado en pacientes con un historial de trastorno de convulsiones.

Efectos sobre la tensión arterial

En ensayos clínicos en adultos controlados por placebo por indicaciones desde el inicio hasta el final, el tratamiento con CYMBALTA® estuvo asociado a aumentos promedio de 0.5 mm Hg para la tensión arterial sistólica y 0.8 mm Hg para la tensión arterial diastólica en comparación con la reducción promedio de 0.6 mm Hg en la sistólica y 0.3 mm Hg en la diastólica en pacientes tratados con placebo. No hubo ninguna diferencia significativa en la frecuencia de la tensión arterial alta sostenida (3 visitas consecutivas). En un estudio clínico farmacológico diseñado para evaluar los efectos de CYMBALTA® sobre varios parámetros, incluyendo la presión sanguínea en dosis supraterapéuticas con una titulación acelerada de la dosis, hubo evidencia de aumentos en la tensión 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 tensión arterial promedio fueron de 4.7 a 6.8 mm Hg (sístole) y 4.5 a 7 mm Hg (diástole) hasta 12 horas después de administrada la dosis.

Se debe tomar la tensión arterial antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica durante el mismo [véase *Reacciones Adversas*].

Interacciones medicamentosas clínicamente importantes

Tanto el CYP1A2 como el CYP2D6 son responsables del metabolismo de CYMBALTA®.

Potencial de que CYMBALTA® se vea afectada por otros fármacos

- *Inhibidores del CYP1A2* — Se debe evitar la coadministración de CYMBALTA® con potentes inhibidores del CYP1A2 [véase *Interacciones*].
- *Inhibidores del CYP2D6* — Ya que el CYP2D6 está involucrado en el metabolismo de la duloxetina, se espera que el uso concomitante de CYMBALTA® con potentes inhibidores del CYP2D6 dé como resultado, y así sucede, mayores concentraciones (en un promedio de 60%) de CYMBALTA® [véase *Interacciones*].

Potencial de CYMBALTA® para afectar a otros fármacos

- *Fármacos metabolizados por CYP2D6* — Se debe tener sumo cuidado al coadministrar CYMBALTA® 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 (p.ej., 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 CYMBALTA®. Debido al riesgo de serias arritmias ventriculares y muerte súbita potencialmente asociadas a los altos niveles de plasma en la tioridazina, CYMBALTA® y tioridazina no deben ser administrados en combinación [véase *Interacciones*].

Otras interacciones medicamentosas clínicamente importantes

- *Alcohol* — El uso concomitante de CYMBALTA® con el consumo constante de alcohol puede estar asociado a un daño hepático severo. Por esta razón, CYMBALTA® no debe ser prescrito a pacientes que consuman alcohol de manera considerable [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso e Interacciones*].
- *Fármacos que actúan sobre el SNC* — Considerando los efectos primarios de CYMBALTA® sobre el SNC, éste debe ser usado con cautela cuando es combinado con otros fármacos en el tratamiento del sistema nervioso central, incluyendo aquéllos con un mecanismo de acción similar [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso e Interacciones*].

Hiponatremia

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS e IRSN, incluyendo CYMBALTA®. 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 CYMBALTA®. 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 [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Uso en poblaciones específicas*]. La discontinuación de CYMBALTA® se debe considerar en pacientes con hiponatremia sintomática y se debe implementar además una apropiada intervención médica.

Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen cefalea, 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, paros respiratorios, y muerte.

Uso en pacientes con una enfermedad concomitante

La experiencia clínica de CYMBALTA® 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 CYMBALTA®. En condiciones extremadamente ácidas, CYMBALTA®, sin la protección de su recubrimiento entérico, puede sufrir una hidrólisis y formar naftol. Se

debe tener mucho cuidado al usar CYMBALTA® en pacientes con condiciones que puedan retrasar el vaciado gástrico (p.ej., algunos diabéticos).

CYMBALTA® no ha sido evaluado 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 — Cymbalta no debería ser usado ordinariamente en pacientes con insuficiencia hepática (ver Dosificación y Modo de Administración, Advertencias y Precauciones, Uso en poblaciones específicas).

Insuficiencia renal severa — Cymbalta no debería ser usado ordinariamente en pacientes con una enfermedad renal o insuficiencia renal severa en su etapa final (depuración 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 Dosificación y Uso en poblaciones específicas)

Glaucoma controlado de ángulo estrecho - En ensayos clínicos, Cymbalta estuvo asociado a un mayor riesgo de midriasis; por ello, debe ser usado con cuidado en pacientes con glaucoma controlado de ángulo estrecho (ver Contraindicaciones).

Control glucémico de pacientes con diabetes — Tal como se observó en ensayos Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético, el tratamiento con CYMBALTA® perjudica el control glucémico de algunos pacientes diabéticos. En tres ensayos clínicos de CYMBALTA® 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_{1c} (HbA_{1c}) promedio en un inicio era 7,8%. En la semana 12 de la fase del tratamiento agudo de estos estudios, CYMBALTA® estuvo asociado 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 CYMBALTA® y disminuyó 11,5 mg/dL en el grupo de atención de rutina. La HbA_{1c} aumentó en 0,5% en el grupo CYMBALTA® y 0,2% en los grupos de atención de rutina.

Retención y Vacilación urinaria

CYMBALTA® pertenece a una clase de fármacos de los cuales se sabe que afectan la resistencia uretral. Si se desarrollan síntomas de vacilación urinaria durante el tratamiento con CYMBALTA®, debe considerarse la posibilidad de que puedan estar relacionados al fármaco.

En la experiencia post comercial, se observaron casos de retención urinaria. En algunos casos de retención urinaria asociada al uso de CYMBALTA®, se necesitó hospitalizar al paciente o realizar un cateterismo.

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen de Riesgos—Los datos de un estudio de cohorte retrospectivo posterior a la comercialización indican que el uso de duloxetina en el mes anterior al parto puede estar asociado con un aumento del riesgo de hemorragia posparto. Los datos de la bibliografía publicada y de un estudio de cohorte retrospectivo posterior a la comercialización no han identificado un riesgo claro relacionado con el medicamento de defectos congénitos mayores u otros eventos adversos del desarrollo (*ver Datos*). Existen riesgos asociados con la depresión y la fibromialgia no tratadas en el embarazo, y con la exposición a los IRSN y los ISRS, incluido CYMBALTA, durante el embarazo (*ver Consideraciones clínicas*).

En ratas y conejos tratados con duloxetina durante el periodo de organogénesis, los pesos fetales disminuyeron, pero no hubo evidencia de efectos en el desarrollo a dosis orales administradas hasta 3 y 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 120 mg/día respectivamente administrada a adolescentes sobre una base de mg/m². Cuando se administró duloxetina por vía oral a una dosis de 2 veces la DMRH, dadas a adolescentes sobre una base de mg/m² 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.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de nacimiento defectuoso, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Enfermedad asociada a el riesgo maternal y/o embrionario/fetal

Mujeres que discontinúan antidepresivos durante el embarazo tienen mayor probabilidad de experimentar una recaída de la depresión grave que las mujeres que continúan con antidepresivos. Este hallazgo es de un estudio prospectivo y longitudinal que siguió a 201 mujeres embarazadas con antecedentes de trastornos depresivos graves que fueron eutímicas y estaban tomando antidepresivos al comienzo del embarazo. Se debe considerar el riesgo de depresión no tratada cuando se suspende o cambia el tratamiento con una medicación antidepresiva durante el embarazo y el posparto.

Las mujeres embarazadas con fibromialgia tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas materno-infantiles incluyendo la ruptura prematura de membranas, parto prematuro, producto pequeño para la edad gestacional, restricción de crecimiento intrauterino, disrupción placentaria y trombosis venosa. Se desconoce si estos efectos adversos maternos y fetales son resultado de fibromialgia u de otros factores de comorbilidad.

Reacciones adversas maternales

El uso de duloxetina en el mes antes del parto puede estar asociado con un aumento del riesgo de hemorragia posparto (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

Reacción adversa fetal/neonatal

Neonatos expuestos a CYMBALTA® y otros IRSNs o ISRSs tarde en el tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requirieron hospitalización prolongada, soporte respiratorio, y alimentación por sonda. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente tras el nacimiento. Los hallazgos clínicos reportados han incluido problemas respiratorios, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad en la temperatura, dificultad para comer, vómitos, hipoglicemia, hipotonía, hipertonia, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad, y llanto constante. Estos hallazgos son consistentes sea con un efecto tóxico directo de los ISRS o IRNS o, posiblemente, un síndrome de discontinuación del fármaco. Se debe considerar que, en algunas ocasiones, el cuadro clínico es consistente con el síndrome serotoninérgico [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*].

Datos

Datos en humanos- Datos de un periodo post comercialización de un estudio retrospectivo de cohortes basado en reclamaciones encontró un aumento del riesgo de hemorragia posparto entre 955 mujeres embarazadas expuestas a duloxetina en el último mes de embarazo en comparación con 4.128,460 mujeres embarazadas no expuestas (riesgo relativo ajustado: 1,53; IC del 95%: 1,08 – 2,18). El mismo estudio no encontró un incremento clínicamente significativo en el riesgo de defectos congénitos importantes en la comparación de 2.532 mujeres expuestas a duloxetina en el primer trimestre del embarazo con 1.284,827 mujeres no expuestas después de ajustarse a varios factores de confusión. Las limitaciones de metodológica incluyen posibles confusiones residuales, clasificación errónea de la exposición y los resultados, la falta de medidas directas de gravedad de la enfermedad y la falta de información sobre el uso de alcohol, la nutrición y la exposición a medicamentos sin receta médica.

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

Cuando de manera oral se administró duloxetina a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis, no hubo evidencia de mal formación o variaciones de desarrollo con dosis de hasta 45 mg/kg/día (43 y 6 veces, respectivamente, la DMRH de 120 mg/día dada a adolescentes sobre una base de

mg/m²). 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 y 2 veces la DMRH en conejos hembra).

Cuando se administró duloxetine de manera oral a ratas preñadas durante el período de gestación y lactancia, la sobrevivencia de las crías en la etapa post parto 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 dada a adolescentes sobre una base de mg/m²); 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 locomotoras, en crías después de la exposición materna con 30 mg/kg/día. El crecimiento posterior al destete y el rendimiento reproductivo de la prole no se vieron afectados de manera adversa por el tratamiento con duloxetine de las madres.

Lactancia

Resumen de Riesgos

Datos publicados en la bibliografía reportan la presencia de duloxetine en la leche humana (*Ver Sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso-Datos*). Se han notificado casos de sedación, mala alimentación y poco aumento de peso en lactantes expuestos a duloxetine a través de la leche materna (*Ver Sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso – Consideraciones Clínicas*). Los beneficios del amamantamiento para la salud y el desarrollo deben considerarse junto con la necesidad clínica de CYMBALTA® para la madre y cualquier efecto adverso potencial del medicamento o de la condición materna subyacente sobre el lactante.

Consideraciones Clínicas

Se debe monitorear los lactantes expuestos a CYMBALTA® para su sedación, mala alimentación y pobre ganancia de peso.

Datos

La disposición de CYMBALTA® fue estudiada en 6 mujeres en periodo de lactancia que tenían por lo menos 12 semanas de post parto y que habían escogido destetar a sus infantes. Se les administró 40 mg de CYMBALTA® dos veces al día durante 3.5 días. En una media de 3 horas después de la dosis se produjo la concentración pico medida en la leche materna. La cantidad de CYMBALTA® en la leche materna fue de aproximadamente 7mcg/día con esta dosis; la dosis diaria estimada para el infante fue de aproximadamente 2 mcg/Kg/día, que es menos del 1% de la dosis materna. No se examinó la presencia de metabolitos de CYMBALTA® en la leche materna. Ya que aún se desconoce la seguridad de duloxetine en infantes, no se recomienda dar de lactar mientras se toma Cymbalta.

Uso pediátrico

No se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años.

Trastorno Depresivo Mayor – No fue demostrada eficacia en 2 estudios controlados por placebo de 10 semanas de duración en 800 pacientes pediátricos con Trastorno Depresivo Mayor con edades comprendidas entre 7 a 17 años. Ni CYMBALTA® ni un control activo (indicado para el tratamiento de depresión en pacientes pediátricos), fue superior al placebo. Por lo tanto, no se ha establecido la seguridad y eficacia de CYMBALTA® en pacientes pediátricos menores de 18 años con trastorno depresivo mayor.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos incluyeron náusea, dolor de cabeza, disminución de peso y dolor abdominal. Se han observado disminución de apetito y pérdida de peso en asociación con el uso de IRSNs y ISRSs. Se debe realizar monitoreo regular de peso y talla en niños y adolescentes tratados con IRSN tal como CYMBALTA® [*véase Reacciones Adversas*].

Datos en Animales – La administración de duloxetine a ratas jóvenes desde el día 21 (destete) hasta el día 90 (adulto) resultó en una disminución del peso corporal que persistió hasta su adultez, pero se recuperó cuando el tratamiento fue discontinuado; ligero retraso en la maduración sexual en hembras sin ningún efecto en la fertilidad y retraso en el aprendizaje de tareas complejas en la adultez lo cual no fue observado luego que el tratamiento fue discontinuado. Estos efectos fueron observados a altas dosis de 45 mg/kg/día (2 veces la DMRH para un niño); el nivel de no efecto fue a 20 mg/kg/día (\approx 1 vez la DMRH para un niño).

Uso geriátrico

De los 2.418 pacientes en estudios clínicos para Trastorno Depresivo Mayor previos a la comercialización de CYMBALTA®, un 5,9% (143) tenían 65 años de edad o más. De los 1.041 pacientes en estudios previos a la comercialización para Dolor Crónico en la Zona Lumbar, un 21,2% (221) tenían 65 años de edad o más. De los 487 pacientes en estudios previos a la comercialización para Osteoartritis, un 40,5% (197) tenían 65 años de edad o más. De los 1,074 pacientes en estudios previos a la comercialización para Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético, un 33% (357) tenían 65 años de edad o más. De los 1,761 pacientes en estudios previos a la comercialización para Fibromialgia un 7,9% (140) tenían 65 años de edad o más. Diferencias generales en la seguridad o efectividad no fueron comúnmente observadas entre estos sujetos y sujetos más jóvenes en los estudios para Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno 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 CYMBALTA® con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada, así que pueden tener un mayor riesgo de presentar este evento adverso [véase Advertencias y Precauciones Especiales de Uso].

En un análisis de datos de todos los estudios controlados por placebo, los pacientes tratados con CYMBALTA® reportaron una mayor tasa de caídas en comparación con los pacientes tratados con placebo. El aumento del riesgo parece ser proporcional al riesgo subyacente de un paciente de caídas. El riesgo subyacente parece aumentar progresivamente con la edad. Como los pacientes de edad avanzada tienden a tener una mayor prevalencia de factores de riesgos de caídas, tales como medicamentos, comorbilidad médica y trastornos de la marcha, el impacto del aumento de la edad por sí solo para las caídas durante el tratamiento con CYMBALTA® no está claro. Se han reportado caídas con consecuencias graves, como fracturas óseas y hospitalizaciones [véase Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas].

Se compararon las farmacocinéticas de la duloxetina después de una dosis única de 40 mg en mujeres sanas de edad avanzada (de 65 a 77 años de edad) y en mujeres sanas de mediana edad (de 32 a 50 años de edad). No hubo diferencia en la C_{max} , sin embargo, la AUC de la duloxetina fue un poco (cerca de 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 solo cuenta para un pequeño porcentaje de variabilidad entre un paciente y otro. Los ajustes a las dosis con base en la edad del paciente no son necesarios.

Género

La vida media de la duloxetina es similar en hombres y mujeres. No son necesarios los ajustes a las dosis con base en el 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 CYMBALTA®, 6 pacientes cirróticos con una insuficiencia hepática moderada (escala de Child-Pugh, clases 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 [véase Dosificación y Modo de Administración y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso].

Insuficiencia renal severa

CDS05SEP2018
v2.0 (19FEB20)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
-Confidencial-

IF-2020-12842850-APN-DGA#ANMAT
25/36

IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Página 149 de 207
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Existe información limitada sobre los efectos de la duloxetina en pacientes con deficiencia 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 insuficiencia renal (CICr 30-80 mL/min estimado) no tienen un efecto significativo sobre la depuración aparente de la duloxetina [véase *Dosificación y Modo de Administración*].

INTERACCIONES

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_{max} aumentaron alrededor de 2.5 veces, y la duloxetina $t_{1/2}$ incrementó aproximadamente 3 veces. Otros fármacos que inhiben el metabolismo del CYP1A2 incluyen cimetidina y antimicrobianos quinolónicos tales como ciprofloxacina y enoxacina [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*].

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 (p.ej., fluoxetina, quinidina) [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*].

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_{max} .

Fármacos que interfieren con la hemostasia (p.ej., 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 con diseño de cohortes 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 un 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 o 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 ($AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$ o $t_{max,ss}$) total de la warfarina (golpe proteico 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 [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*].

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 - CYMBALTA® 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, CYMBALTA®, sin la protección del recubrimiento entérico, puede sufrir una hidrólisis y formar naftol. Se debe tener cuidado al usar CYMBALTA® en pacientes con condiciones que puedan retrasar el vaciado gástrico (p.ej., algunos diabéticos). Los fármacos que elevan el pH gastrointestinal pueden causar una liberación prematura de la duloxetina. No obstante, la coadministración de CYMBALTA® con antiácidos que contienen aluminio y magnesio (51 mEq) o CYMBALTA® 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 de bombeo de protones afecta la absorción de la duloxetina [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*].

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 (p.ej., 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 - 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 [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*].

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 [véase *Interacciones*].

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 (p.ej., anticonceptivos orales y otros agentes esteroideos) 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 (IMAOs) - [Véase *Dosificación y Modo de Administración, Contraindicaciones y Advertencias Especiales de Uso*].

Fármacos serotoninérgicos - [Véase *Dosificación y Modo de Administración, Contraindicaciones y Advertencias Especiales de Uso*].

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

En la base de datos de los ensayos clínicos de CYMBALTA®, tres pacientes tratados con CYMBALTA® sufrieron un daño hepático manifestado por elevaciones de ALT y la bilirrubina total, con evidencia de obstrucción. El uso intercurrente sustancial de etanol estuvo presente en cada uno de estos casos, y esto pudo haber contribuido a las anomalías observadas [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*].

Fármacos que actúan a nivel del Sistema Nervioso Central - [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*].

Fármacos fuertemente unidos a la proteína plasmática - Puesto que la duloxetina está fuertemente unida a la proteína plasmática, la administración de CYMBALTA® a un paciente que está tomando otro fármaco altamente vinculado a la proteína 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 o 120 mg) con warfarina (2-9 mg), un fármaco altamente vinculado a la proteína no produjo cambios significativos en el INR y en la farmacocinética de la S- o R-warfarina total (vinculada a la proteína más fármaco libre) [véase *Interacciones*].

REACCIONES ADVERSAS

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

- Pensamientos y Comportamientos Suicidas en Adolescentes y Jóvenes Adultos [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*]
- Hepatotoxicidad [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*]
- Hipotensión Ortostática, Caídas y Síncope [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*]
- Síndrome Serotoninérgico [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*]
- Sangrado Anormal [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*]
- Reacciones Dermatológicas Severas [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*]

- Discontinuación del tratamiento con CYMBALTA® [véase Advertencias y Precauciones Especiales de Uso]
- Activación de Manía/Hipomanía [véase Advertencias y Precauciones Especiales de Uso]
- Glaucoma de Ángulo Estrecho [véase Advertencias y Precauciones Especiales de Uso]
- Convulsiones [véase Advertencias y Precauciones Especiales de Uso]
- Efectos sobre la Tensión Arterial [véase Advertencias y Precauciones Especiales de Uso]
- Interacciones Medicamentosas Clínicamente Importantes [véase Advertencias y Precauciones Especiales de Uso]
- Hiponatremia [véase Advertencias y Precauciones Especiales de Uso]
- Retención y Vacilación Urinaria [véase Advertencias y Precauciones Especiales de Uso]

Experiencias en estudios clínicos

Ya que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones sumamente variantes, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Las frecuencias establecidas de las reacciones adversas representan la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, una reacción adversa como producto del tratamiento del tipo enumerado. Se consideró que una reacción era producto del tratamiento si ocurría por primera vez o empeoraba al recibir la terapia después de la evaluación inicial. Las reacciones reportadas durante los estudios no fueron causadas necesariamente por la terapia, y las frecuencias no reflejan la impresión del investigador (evaluación) de causalidad.

Adultos - La información descrita a continuación refleja la exposición a duloxetine en estudios controlados por placebo para Trastorno Depresivo Mayor (N=3779), Trastorno de Ansiedad Generalizada (N=1018), OA (N=503), Dolor Crónico en la zona Lumbar (N=600), Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético (N=906), y FM (N=1294). La población estudiada tenía entre 17 y 89 años de edad; 65,7%, 60,8%, 60,6%, 42,9%, y 94,4% mujeres; y 81,8%, 72,6%, 85,3 %, 74,0%, y 85,7% de raza blanca para Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno de Ansiedad Generalizada, OA y Dolor Crónico en la zona Lumbar, Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético, y FM, respectivamente. La mayoría de los pacientes recibió dosis totales de 60 a 120 mg diarias [véase Estudios Clínicos].

La información a continuación no incluye los resultados de los ensayos para la evaluación de la eficacia de CYMBALTA® en pacientes ≥65 años de edad para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada; sin embargo las reacciones adversas observadas en la muestra geriátrica, fueron comúnmente similares a las reacciones adversas en la población adulta general.

Reacciones Adversas Reportadas como Razones para Discontinuar el Tratamiento en Estudios en Adultos Controlados por Placebo

Trastorno Depresivo Mayor — Aproximadamente un 8,4% (319/3779) de los pacientes que recibieron CYMBALTA® en ensayos controlados por placebo para Trastorno Depresivo Mayor discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 4,6% (117/2536) de los pacientes que recibieron placebo. Las náuseas (1,1% con CYMBALTA®, 0,4% con placebo) fueron la única reacción adversa común reportada como razón para discontinuar el tratamiento y se consideró que estaba relacionada al fármaco (es decir, la discontinuación ocurrió en al menos un 1% de los pacientes tratados con CYMBALTA® y a un índice de por lo menos el doble del placebo).

Trastorno de Ansiedad Generalizada — Aproximadamente un 13,7% (139/1018) de los pacientes que recibieron CYMBALTA® en los estudios controlados por placebo para Trastorno de Ansiedad Generalizada discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 5,0% (38/767) que recibió el placebo.

Las reacciones adversas comunes reportadas como razón para discontinuar el tratamiento y que se consideraron que estaban relacionadas al fármaco (según definición anterior) incluyen náuseas (3,3% con CYMBALTA®, 0,4% con placebo), mareos (1,3% con CYMBALTA®, 0,4% con placebo).

Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético — Aproximadamente un 12,9% (117/906) de los pacientes que recibieron CYMBALTA® en estudios controlados por placebo para el Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético discontinuó el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 5,1% (23/448) que recibió el placebo. Las reacciones adversas comunes reportadas como razón para discontinuar el tratamiento y que se consideraron que estaban relacionadas al fármaco (según definición anterior) incluyen náuseas (3,5% con CYMBALTA®, 0,7% con placebo), mareos (1,2% con CYMBALTA®, 0,4% con placebo) y somnolencia (1,1% con CYMBALTA®, 0,0% con placebo).

Fibromialgia — Aproximadamente un 17,5% (227/1294) de los pacientes que recibió CYMBALTA® en estudios de 3 a 6 meses controlados por placebo para la FM discontinuó el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 10,1% (96/955) que recibió placebo. Las reacciones adversas comunes reportadas como razón para discontinuar el tratamiento y que se consideraron que estaban relacionadas al fármaco (según definición anterior) incluyen náuseas (2,0% con CYMBALTA®, 0,5% con placebo), cefaleas (1,2% con CYMBALTA®, 0,3% con placebo), somnolencia (1,1% con CYMBALTA®, 0,0% con placebo), y fatiga (1,1% con CYMBALTA®, 0,1% con placebo).

Dolor Crónico causado por la Osteoartritis — Aproximadamente un 15,7% (79/503) de los pacientes que recibió CYMBALTA® en estudios de 13 semanas controlados por placebo para el dolor crónico causado por la OA discontinuó el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 7,3% (37/508) que recibió placebo. Las reacciones adversas comunes reportadas como razón para discontinuar el tratamiento y que se consideraron que estaban relacionadas al fármaco (según definición anterior) incluyen náuseas (2,2% con CYMBALTA®, 1,0% con placebo).

Dolor Crónico en la Zona Lumbar — Aproximadamente un 16,5% (99/600) de los pacientes que recibió CYMBALTA® en estudios de 13 semanas controlados por placebo para el Dolor Crónico en la Zona Lumbar discontinuó el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 6,3% (28/441) que recibió placebo. Las reacciones adversas comunes reportadas como razón para discontinuar el tratamiento y que se consideraron que estaban relacionadas al fármaco (según definición anterior) incluyen náuseas (3,0% con CYMBALTA®, 0,7% con placebo), y somnolencia (1,0% con CYMBALTA®, 0,0% con placebo).

Reacciones Adversas Más Comunes en Adultos

Estudios combinados para todas las indicaciones aprobadas — Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con CYMBALTA® (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 CYMBALTA® (según definición anterior) fueron náuseas, somnolencia, pérdida de apetito, estreñimiento, hiperhidrosis, y boca seca.

Fibromialgia — Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con CYMBALTA® (según definición anterior) 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 CYMBALTA® (según definición anterior) fueron náuseas, fatiga, estreñimiento, boca seca, insomnio, somnolencia y mareos.

Dolor Crónico en la zona Lumbar — Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con CYMBALTA® (según definición anterior) fueron náuseas, boca seca, insomnio, somnolencia, estreñimiento, mareo, y fatiga.

Reacciones adversas que ocurren con una incidencia de 5% o más entre pacientes tratados con CYMBALTA® en estudios controlados por placebo

La Tabla 4 muestra la incidencia de las reacciones adversas que emergen durante el tratamiento en estudios controlados por placebo ante indicaciones aprobadas que ocurrieron en un 5% de pacientes, o más, tratados con CYMBALTA® y con una incidencia mayor que con el placebo.

Tabla 4: Reacciones adversas emergentes en el tratamiento: Incidencia de un 5% o más y mayor que en placebo en estudios controlados por placebo de indicaciones aprobadas^a

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportan una reacción	
	CYMBALTA® (N=8100)	Placebo (N=5655)
Náuseas ^c	23	8
Cefalea	14	12
Boca seca	13	5
Somnolencia ^c	10	3
Fatiga ^{b,c}	9	5
Insomnio ^d	9	5
Estreñimiento ^c	9	4
Mareo ^c	9	5
Diarrea	9	6
Pérdida del apetito ^c	7	2
Hiperhidrosis ^c	6	1
Dolor abdominal ^f	5	4

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

^b También incluye astenia.

^c 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.

^d También incluye insomnio inicial, insomnio medio y despertarse por la madrugada.

^e También incluye hipersomnia y sedación.

^f 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 tratados con CYMBALTA® en estudios en adultos controlados por placebo

Estudios combinados para Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno de Ansiedad Generalizada — La Tabla 5 presenta la incidencia de las reacciones adversas que emergen durante el tratamiento en estudios 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 duloxetine y con una incidencia mayor que con el placebo.

Tabla 5: Reacciones adversas emergentes en el tratamiento: Incidencia de un 2% o más y mayor que en placebo en estudios controlados por placebo para MDD y GAD^{a,b}

Grupo sistémico / Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron una reacción	
	CYMBALTA® (N= 4797)	Placebo (N= 3303)
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	2	1
Trastornos visuales		
Visión borrosa	3	1

Trastornos gastrointestinales		
Náuseas ^c	23	8
Boca seca	14	6
Estreñimiento ^c	9	4
Diarrea	9	6
Dolor abdominal ^d	5	4
Vómitos	4	2
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Fatiga ^c	9	5
Trastornos metabólicos y de nutrición		
Pérdida del apetito ^c	6	2
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	14	14
Mareo ^c	9	5
Somnolencia ^f	9	3
Temblores	3	1
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio ^g	9	5
Agitación ^h	4	2
Ansiedad	3	2
Trastornos del sistema reproductivo y de los senos		
Disfunción eréctil	4	1
Eyaculación retrasada ^c	2	1
Disminución de la libido ⁱ	3	1
Orgasmo anormal ^j	2	<1
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Bostezo	2	<1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	6	2

- ^a La inclusión de un evento en la tabla está determinada por los porcentajes antes de redondearlos; sin embargo, los porcentajes mostrados en la tabla han sido redondeados al número entero más cercano.
- ^b Para GAD, no hubo eventos adversos que fueron significativamente diferentes entre los tratamientos en adultos ≥ 65 años que también no fueron significativos en adultos < 65 años.
- ^c Eventos para los cuales hubo una relación significativa dosis-dependiente en estudios con dosis fijas, excluyendo a tres estudios de MDD que no tenían un período inicial de placebo o ajuste de la dosis.
- ^d También incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal, y dolor gastrointestinal.
- ^e También incluye astenia.
- ^f También incluye hipersomnio y sedación.
- ^g También incluye insomnio inicial, insomnio medio y despertarse por la madrugada.
- ^h También incluye sensación de temblores, nerviosismo, inquietud, tensión e hiperactividad psicomotriz.
- ⁱ También incluye pérdida de la libido
- ^j También incluye anorgasmia

DPNP, FM, OA, y CLBP — La Tabla 6 presenta la incidencia de los eventos adversos que emergen durante el tratamiento que ocurrieron en un 2% de pacientes, o más, tratados con CYMBALTA[®] (determinados antes del redondeo) en la fase aguda pre comercialización de DPNP, FM, OA y CLBP, y estudios controlados por placebo de CLBP y con una incidencia mayor que con el placebo.

Tabla 6: Reacciones adversas emergentes en el tratamiento: Incidencia de un 2% o más y mayor que en placebo en estudios controlados por placebo para DPNP, FM, OA y CLBP^a

Grupo sistémico / Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron una reacción	
	CYMBALTA [®] (N=3303)	Placebo (N=2352)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	23	7
Boca seca ^b	11	3
Estreñimiento ^b	10	3
Diarrea	9	5
Dolor abdominal ^c	5	4
Vómitos	3	2
Dispepsia	2	1
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Fatiga ^d	11	5
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	4	4
Infección respiratoria del tracto superior	3	3
Influenza	2	2
Trastornos metabólicos y de nutrición		
Disminución de apetito ^b	8	1
Tejido musculoesquelético y conectivo		
Dolor musculoesquelético ^e	3	3
Espasmos musculares	2	2
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	13	8
Somnolencia ^{b,f}	11	3
Mareos	9	5
Parestesia ^g	2	2
Temblores ^b	2	<1
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio ^{b,h}	10	5
Agitación ⁱ	3	1
Trastornos del sistema reproductivo y de los senos		
Disfunción eréctil ^b	4	<1
Trastorno de la eyaculación ^j	2	<1
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	2	2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	6	1
Trastornos vasculares		
Rubor ^k	3	1
Aumento de la tensión arterial ^l	2	1

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

^b La incidencia de 120 mg/día es significativamente mayor que la incidencia de 60 mg/día.

- ° También incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal, y dolor gastrointestinal.
- d También incluye astenia.
- e También incluye mialgia y dolor de cuello.
- f También incluye hipersomnia y sedación.
- g También incluye hipoestesia, hipoestesia facial, hipoestesia genital y parestesia oral.
- h También incluye insomnio inicial, insomnio medio, y despertarse por la madrugada.
- i También incluye sensación de temblores, nerviosismo, inquietud, tensión e hiperactividad psicomotriz.
- j También incluye fallas en la eyaculación.
- k También incluye sofocos.
- l 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 cambios en el deseo sexual, rendimiento y satisfacción sexuales a menudo ocurren como manifestaciones de trastornos psiquiátricos, pero también pueden ser producto de un tratamiento farmacológico. Ya que se presume que las reacciones adversas sexuales no son debidamente reportadas de forma voluntaria, la Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX, por sus siglas en Ingles), una medición validada diseñada para identificar los efectos secundarios sexuales fue usada de forma potencial en 4 estudios de MDD controlados por placebo. En estos estudios, tal como se muestra en la Tabla 7 a continuación, los pacientes tratados con CYMBALTA® experimentaron de manera significativa más disfunciones sexuales, según los resultados de la medición de ASEX, que los pacientes tratados con un placebo. El análisis de género mostró que esta diferencia ocurrió solo en varones. Los varones tratados con CYMBALTA® experimentaron una mayor dificultad para poder alcanzar el orgasmo (punto 4 de ASEX) que los varones tratados con un placebo. Las mujeres no experimentaron una mayor disfunción sexual cuando eran tratadas con CYMBALTA® que con un placebo según el resultado final de ASEX. Los números negativos significan una mejora del nivel inicial de la disfunción, la cual se observa comúnmente en pacientes depresivos. Los médicos por rutina deben indagar sobre posibles efectos secundarios sexuales.

Tabla 7: Cambio promedio en los resultados de ASEX por género en ensayos de MDD controlados por placebo

	Pacientes varones ^a		Pacientes mujeres ^a	
	CYMBALTA® (n=175)	Placebo (n=83)	CYMBALTA® (n=241)	Placebo (n=126)
Total ASEX (Puntos 1-5)	0,56 ^b	-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 (varones); lubricación (mujeres)	0,03	-0,25	-0,17	-0,18
Punto 4 — Facilidad para lograr un orgasmo	0,40 ^c	-0,24	-0,09	-0,13
Punto 5 — Satisfacción del orgasmo	0,09	-0,13	-0,11	-0,17

^a n = Número de pacientes con un puntaje de cambio completo en el total de la ASEX

^b p=0,013 versus placebo

^c p<0,001 versus placebo

Cambios en los signos vitales en adultos

En los estudios clínicos por indicaciones aprobadas para realizar cambios del inicio al final, el tratamiento con CYMBALTA® estuvo asociado a los aumentos promedio de 0,23 mm Hg en la tensión arterial sistólica y 0,73 mm Hg en la tensión arterial diastólica en comparación con las disminuciones promedio de 1,09 mm HG sístole y 0,55 mm Hg diástole en pacientes tratados con placebo. No hubo diferencia significativa en la frecuencia de la tensión arterial alta sostenida (3 visitas consecutivas) [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*].

CDS05SEP2018
v2.0 (19FEB20)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA S.A.S. ARGENTINA

-Confidencial-


IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICANA S.A.S. ARGENTINA

IF-2020-12842850-APN-DGA#ANMAT

33/36

Página 15 de 207

El tratamiento con CYMBALTA[®], hasta 26 semanas en estudios controlados por placebo por indicaciones aprobadas, producían normalmente un ligero aumento en la frecuencia cardíaca para cambiar del inicio al final en comparación con el placebo hasta 1,37 latidos por minuto (incremento de 1,2 latidos por minuto en pacientes tratados con CYMBALTA[®], 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 CYMBALTA[®] en ensayos controlados por placebo para indicaciones aprobadas estuvo asociado a ligeros aumentos promedio desde el inicio hasta el final en términos de ALT, AST, CPK, y fosfatasa alcalina; se observaron, además, valores infrecuentes, bajos, temporales, anormales para estos análisis en pacientes tratados con CYMBALTA[®] al compararlos con pacientes tratados con un placebo [véase *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*]. Altos valores de bicarbonato, colesterol, y valores anormales (altos y bajos) de potasio fueron observados más frecuentemente en pacientes tratados con CYMBALTA[®] que en los pacientes tratados con placebo.

Cambios en el electrocardiograma en adultos

El efecto de CYMBALTA[®] (160mg y 200mg administrados dos veces al día) sobre el estado estable fue evaluado en un estudio aleatorizado, doble ciego, de dos brazos en 117 mujeres sanas. No se detectó prolongación del intervalo QT. Parece ser que CYMBALTA[®] está asociada con acortamiento, concentración dependiente pero no clínicamente significativo, del intervalo QT.

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación de ensayos clínicos antes y después de la comercialización de CYMBALTA[®] en adultos

A continuación, se detalla una lista de las reacciones adversas emergentes durante el tratamiento, reportadas por los pacientes tratados con CYMBALTA[®] en ensayos clínicos. En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, 34,756 pacientes fueron tratados con CYMBALTA[®]. De estos, un 26,9% (9337) tomaron CYMBALTA[®] durante al menos 6 meses, y un 12,4% (4317) durante al menos un año. La siguiente lista no tiene como fin incluir reacciones: (1) ya incluidas en tablas anteriores ni en indicaciones que figuran en alguna otra parte del etiquetado, (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 a las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes son aquéllas que ocurren en al menos 1/100 pacientes; reacciones adversas no frecuentes 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; *No frecuente*: infarto del miocardio, taquicardia y cardiomiopatía de Takotsubo.

Trastornos del oído y laberinto — *Frecuente*: vértigo; *No frecuente*: dolor de oído y tinnitus.

Trastornos endocrinos — *No frecuente*: hipotiroidismo.

Trastornos de la visión — *Frecuente*: visión borrosa; *No frecuente*: diplopia, ojo seco, y dificultad visual.

Trastornos gastrointestinales — *Frecuente*: flatulencia; *No frecuente*: disfagia, eructos, gastritis, hemorragia gastrointestinal, halitosis, y estomatitis; *Rara*: úlcera gástrica.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración — *Frecuente*: escalofríos; *No frecuente*: caídas, sensación de anormalidad, sensación de calor y/o frío, malestar general, y sed; *Rara*: trastornos en la marcha.

Infecciones e infestaciones — *No frecuente*: gastroenteritis y laringitis.

Investigaciones — *Frecuente*: aumento de peso, pérdida de peso; *No frecuente*: aumento del colesterol en la sangre.

Trastornos metabólicos y de nutrición — *No frecuente*: deshidratación e hiperlipidemia; *Rara*: dislipidemia.

Trastorno del tejido musculoesquelético y conectivo — *Frecuente*: dolor musculoesquelético; *No frecuente*: rigidez muscular y contracción muscular.

Trastornos del sistema nervioso — *Frecuente*: disgeusia, letargo, y parestesia/hipoestesia; *No frecuente*: disturbios de atención, disquinesia, mioclonos, y sueño de calidad deficiente; *Rara*: disartria.

Trastornos psiquiátricos — *Frecuente*: sueños anormales y trastorno del sueño; *No frecuente*: apatía, bruxismo, desorientación/estado de confusión, irritabilidad, cambios de estado de ánimo, e intento de suicidio; *Rara*: suicidio.

Trastornos renales y urinarios — *Frecuente*: frecuencia urinaria; *No frecuente*: disuria, urgencia para orinar, nicturia, poliuria, y olor anormal de la orina.

Trastornos del aparato reproductor y de los senos — *Frecuente*: anorgasmia/orgasmos anormales; *No frecuente*: síntomas menopáusicos, disfunción sexual y dolor testicular; *Rara*: desorden menstrual.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino — *Frecuente*: bostezo, dolor orofaríngeo; *No frecuente*: estrechez o sensación de opresión en la garganta.

Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo — *Frecuente*: prurito; *No frecuente*: sudor frío, dermatitis de contacto, eritema, mayor tendencia a hematomas, sudoración nocturna, y reacción fotosensible; *Rara*: equimosis.

Trastornos vasculares — *Frecuente*: sofocos; *No frecuente*: enrojecimiento, hipotensión ortostática, y frío periférico.

Experiencia post comercialización

Durante el uso posterior a la aprobación de CYMBALTA® se identificaron las siguientes reacciones adversas. Ya que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente por una población de un tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición al fármaco.

Las reacciones adversas reportadas desde su introducción en el mercado temporalmente relacionadas a la terapia con CYMBALTA® y que no han sido mencionadas en otras secciones 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 asociadas con compromiso sistémico), trastorno extrapiramidal, galactorrea, hemorragia ginecológica, alucinaciones, hiperglucemia, hiperprolactinemia, hipersensibilidad, crisis hipertensiva, espasmo muscular, sarpullido, síndrome de las piernas inquietas, convulsiones luego de discontinuar el tratamiento, arritmia supraventricular, tinnitus (luego de discontinuar el tratamiento), trismo y urticaria.

SOBREDOSIS

Signos y síntomas

En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado resultados fatales debido a sobredosis aguda, principalmente por la combinación de sobredosis, pero también con duloxetina sola, en dosis tan pequeñas como de 1000mg. 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 para CYMBALTA®, pero si el síndrome serotoninérgico persiste, se puede considerar un tratamiento específico (p.ej., con 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 Cmax 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 CYMBALTA® 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 [véase Advertencias y Precauciones Especiales de Uso e Interacciones].

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

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones

ABUSO Y DEPENDENCIA DE FÁRMACOS

Abuso

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

Si bien CYMBALTA® no ha sido estudiado 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 con base en 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 el Sistema Nervioso Central 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 CYMBALTA® (p.ej., 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.

CONSERVACIÓN

Consérvese en lugar fresco y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Mantener las cápsulas en su envase original.

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

No repita el tratamiento sin indicación médica.

No recomiende este medicamento a otra persona.

Fabricado por: Lilly del Caribe Inc. Km 12,6 65th Infantry Road, Carolina, Puerto Rico – EUA.

Acondicionado por Lilly S.A. Alcobendas, España.

Lilly® y Cymbalta® son marcas comerciales propiedad de, o licenciadas por Eli Lilly and Company, sus subsidiarias o afiliadas.

ARGENTINA:

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

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

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

Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Diego Prieto, Farmacéutico.

Fecha de última revisión ANMAT: / /

Presentaciones:

Cymbalta® 30mg: Envase por 7, 14, 21, 28 y 56 cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico.

Cymbalta® 60mg: Envase por 7, 14, 21, 28 y 56 cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico

CDS05SEP2018
v2.0 (19FEB20)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


IGNACIO POSADAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
36/36

-Confidencial-



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-12598547 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.09 11:23:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.09 11:23:34 -03:00

(Proyecto de información al paciente)

CYMBALTA[®]
DULOXETINA (como Clorhidrato)

Cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico

Venta bajo receta archivada. Industria Estadounidense.

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

1. QUÉ ES CYMBALTA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

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

Sólo un médico puede prescribir Cymbalta.

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

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

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

Cada cápsula con gránulos con recubrimiento entérico de CYMBALTA 30mg contiene:

Duloxetina base (como clorhidrato) 30 mg.

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

Cada cápsula con gránulos con recubrimiento entérico de CYMBALTA 60mg contiene:

Duloxetina base (como clorhidrato) 60 mg.

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

2. QUIÉN NO DEBE TOMAR CYMBALTA

Ud. no debe tomar CYMBALTA si:

- es alérgico (hipersensible) a la duloxetina o a cualquiera de los demás componentes de CYMBALTA.

- está tomando un Inhibidor de la Monoaminoxidasa (IMAO). Consulte a su médico si no está seguro de si está tomando un IMAO, incluyendo el antibiótico linezolid o azul de metileno por vía intravenosa.

- No tome un IMAO dentro de 5 días tras interrumpir CYMBALTA[®] a menos que se lo indique su médico.

- No comience CYMBALTA[®] si ha dejado de tomar un IMAO en los últimos 14 días, a menos que se lo indique su médico.

Las personas que toman CYMBALTA[®] en un momento próximo a tomar un IMAO pueden tener un problema grave llamado Síndrome Serotoninérgico (ver sección *Posibles Efectos Adversos*).

- padece de glaucoma de ángulo estrecho no controlado.

- tiene alguna insuficiencia hepática.

- tiene alguna insuficiencia renal severa.

- si presenta hipertensión no controlada

- es menor de 18 años.

- está tomando fluvoxamina, que se utiliza normalmente para tratar la depresión, ciprofloxacino o enoxacino, que se utilizan en el tratamiento de algunas infecciones.

3. INFORME A SU MÉDICO DE LAS SIGUIENTES SITUACIONES:

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

- tiene problemas cardíacos o la tensión arterial alta,
- tiene diabetes (el tratamiento con CYMBALTA® hace que sea más difícil para algunas personas con diabetes controlar los niveles de azúcar en la sangre),
- tiene problemas en el hígado,
- tiene problemas en los riñones,
- tiene glaucoma,
- tiene o ha tenido crisis convulsivas o convulsiones,
- tiene trastorno bipolar o manía,
- tiene bajos niveles de sodio en la sangre,
- tiene retraso del vaciamiento gástrico,
- tiene o ha tenido problemas de sangrado,

Embarazo y lactancia

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

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

Conducción y uso de máquinas:

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

Información importante sobre algunos de los componentes de CYMBALTA:

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

Dígale a su médico todos los medicamentos que está tomando, incluidos los medicamentos de venta bajo receta médica y de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios. CYMBALTA® puede interactuar con algunos medicamentos, puede no funcionar tan bien, o puede causar efectos adversos graves.

Dígale a su médico especialmente si toma:

- triptanos usados para tratar el dolor de cabeza migrañoso,
- medicamentos usados para tratar los trastornos de estado de ánimo, ansiedad, psicóticos o mentales, incluidos los tricíclicos, litio, buspirona, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y norepinefrina (IRSN) o IMAOs,
- tramadol y fentanilo,
- anfetaminas,
- cimetidina,
- los antibióticos ciprofloxacina, enoxacina,
- medicamentos para tratar el ritmo cardíaco irregular (como propafenona, flecainida, quinidina)
- teofilina,
- el diluyente de la sangre, warfarina
- medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (como el ibuprofeno, naproxeno o aspirina)
- suplementos de venta libre como triptófano o Hierba de San Juan,
- tioridazina junto con CYMBALTA® puede causar trastornos graves del ritmo cardíaco o muerte súbita.

Pídale a su médico una lista de estos medicamentos si no está seguro.

No tome CYMBALTA® con cualquier otro medicamento que contenga duloxetina.

Consulte con su médico antes de tomar cualquier medicamento.

4. COMO DEBO TOMAR CYMBALTA

CDS05SEP18

v2.0 (19FEB20)_ANMAT_Inf. Paciente

Confidencial-

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

2/5
IF-2020-12842850-APN-DGA#ANMAT

IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Página 102 de 207
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

- Tome CYMBALTA® exactamente tal como se lo indique su médico. Su médico puede necesitar ajustar la dosis de CYMBALTA® hasta que sea la dosis adecuada para usted.
- Trague la cápsula de CYMBALTA® entera. No mastique o triture la cápsula de CYMBALTA®.
- No abra la cápsula para esparcir sobre el alimento o mezclar con líquidos. La apertura de la cápsula puede afectar qué tan bien que funcione CYMBALTA®.
- CYMBALTA® se puede tomar con o sin alimentos.
- Si se olvida de tomar una dosis de CYMBALTA®, 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 CYMBALTA® a la vez.
- Si toma CYMBALTA® en exceso, llame a su médico de inmediato, o busque tratamiento de emergencia.
- Cuando cambie de otro antidepresivo a CYMBALTA® puede que su médico primero quiera reducir la dosis del antidepresivo inicial para potencialmente evitar efectos adversos.

5. ¿QUÉ DEBO EVITAR MIENTRAS TOMO CYMBALTA®?

CYMBALTA® puede causar somnolencia o puede afectar a su capacidad de tomar decisiones, pensar claramente o reaccionar rápidamente. No conduzca ni maneje maquinaria pesada, o haga otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo le afecta CYMBALTA®.

El uso de CYMBALTA® concomitantemente con el consumo excesivo de alcohol puede estar asociado con lesión grave en el hígado. Evite el consumo excesivo de alcohol mientras esté tomando CYMBALTA®.

6. CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE CYMBALTA

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

Los posibles efectos adversos frecuentes en personas que toman CYMBALTA® incluyen:

1- Daño hepático. Los síntomas pueden incluir:

- picazón
- dolor abdominal superior derecha
- orina oscura
- piel u ojos amarillos
- agrandamiento del hígado
- aumento de las enzimas hepáticas

2- Cambios en la tensión arterial y caídas. Monitoree su tensión arterial antes de iniciar y durante el tratamiento. CYMBALTA® puede:

- incrementar su tensión arterial
- disminuir su tensión arterial al ponerse en pie y causar mareo o desmayo, sobre todo cuando se empieza a tomar CYMBALTA® por primera vez o cuando se incrementa la dosis
- incrementar el riesgo de caídas, especialmente en las personas de edad avanzada

3- Síndrome Serotoninérgico: Esta condición puede poner en peligro la vida y los síntomas pueden incluir:

- agitación, alucinaciones, coma, u otras alteraciones del estado mental
- problemas de coordinación o contracciones musculares (reflejos hiperactivos)
- latido cardíaco rápido, tensión arterial alta o baja
- sudoración o fiebre
- náuseas, vómitos o diarrea
- rigidez muscular
- mareos
- rubor
- temblor
- convulsiones.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS05SEP18
v2.0 (19FEB20)_ANMAT_Inf. Paciente

-Confidencial-


IGNACIO SPIGOLON
CO-DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

3/5
CDS05SEP18-APN-DGA#ANMAT

4- Sangrado anormal: CYMBALTA® y otros medicamentos antidepresivos pueden incrementar su riesgo de sangrado o hematomas, sobre todo si usted toma el anticoagulante de sangre warfarina, un medicamento antiinflamatorio no esteroide (AINE, como ibuprofeno, naproxeno) o aspirina.

5- Reacciones cutáneas graves: CYMBALTA® puede producir reacciones cutáneas graves que pueden exigir la interrupción de su uso. Puede que eso necesite tratamiento en un hospital y ponga en peligro la vida. Llame a su médico de inmediato o busque ayuda de emergencia si presenta ampollas en la piel, erupción cutánea con descamación, llagas en la boca, urticaria o cualquier otra reacción alérgica.

6- Síntomas de discontinuación: No deje de tomar CYMBALTA® sin antes consultar con su médico. La interrupción de CYMBALTA® demasiado rápido o el cambio desde otro antidepresivo demasiado rápido pueden resultar en síntomas graves que incluyen:

- ansiedad
- irritabilidad
- sensación de cansancio o dificultad para dormir
- dolor de cabeza
- sudoración
- mareo
- sensaciones similares a un choque eléctrico
- vómito o náuseas
- diarrea

7- Episodios maníacos:

- gran incremento de energía
- dificultades graves para dormir
- pensamientos rápidos
- comportamiento imprudente
- ideas inusualmente grandiosas
- felicidad o irritabilidad excesiva
- hablar más o más rápido de lo usual

8- Trastornos visuales:

- dolor en los ojos
- alteraciones visuales
- hinchazón o enrojecimiento del ojo o alrededor del ojo

9- Crisis convulsivas o convulsiones

10- Bajos niveles de sal (sodio) en la sangre. Las personas de edad avanzada pueden presentar un mayor riesgo a esto. Los síntomas pueden incluir:

- dolor de cabeza
- debilidad o sensación de tambaleo
- confusión, dificultad de concentración, o problemas de pensamiento o memoria

11- Dificultad para orinar. Los síntomas pueden incluir:

- flujo reducido de orina
- incapacidad total para orinar

Los efectos adversos más frecuentes de CYMBALTA® incluyen:

- náusea
- boca seca
- somnolencia
- fatiga
- estreñimiento

CDS05SEP18

v2.0 (19FEB20)_ANMAT_Inf. Paciente


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


IGNACIO PROTEFI
COORDINADOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

4/5

IP-2020-12842850-APN-DGA#ANMAT

- pérdida del apetito
- incremento de la sudoración
- mareo

Dígale a su médico si presenta algún efecto adverso que le moleste o que no desaparezca. Esos no son todos los posibles efectos adversos de CYMBALTA®. Para más información consulte a su médico. Llame a su médico para consejo médico sobre efectos adversos.

En Argentina: Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

7. COMO DEBO CONSERVAR CYMBALTA

Consérvese en lugar fresco y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C y fuera del alcance y de la vista de los niños.

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

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

**Fabricado por: Lilly del Caribe Inc. Km 12,6 65th Infantry Road, Carolina, Puerto Rico – EUA.
Acondicionado por Lilly S.A. Alcobendas, España.**

ARGENTINA:

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

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

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

Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires.

Dirección Técnica: Diego Prieto, Farmacéutico.

Fecha de última revisión ANMAT: __/__/__

Presentaciones:

Cymbalta® 30mg: Envase por 7, 14, 21, 28 y 56 cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico.

Cymbalta® 60mg: Envase por 7, 14, 21, 28 y 56 cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-12598547 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.09 11:22:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.09 11:22:25 -03:00