



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

DISPOSICIÓN Nº **0258**

BUENOS AIRES, 16 ENE 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006506-12-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DUXETIN / DULOXETINA (CDMO CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON GRANULOS CON RECUBRIMIENTO ENTERICO 30 mg – 60 mg, aprobada por Certificado Nº 52.056.

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 Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

9

M/A



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

DISPOSICIÓN Nº **0258**

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 265 obra el Informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada **DUXETIN / OULOXETINA (COMO CLORHIDRATD)**, Forma farmacéutica y concentración: **CAPSULAS CON GRANULOS CON RECUBRIMIENTO ENTERICO 30 mg – 60 mg**, aprobada por Certificado Nº 52.056 y Disposición Nº 1425/05, propiedad de la firma **ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA)**, cuyos textos constan de fojas 191 a 214, 216 a 239 y 241 a 264.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1425/05 los prospectos autorizados por las fojas 191 a 214, de



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

DISPOSICIÓN Nº **0258**

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 52.056 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al Interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-006506-12-3

DISPOSICIÓN Nº

js

0258


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

① v3



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 0258 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.056 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1425/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014571-04-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4773/11.-	Prospectos de fs. 191 a 214, 216 a 239 y 241 a 264, corresponde desglosar de fs. 191 o 214.-

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

Handwritten marks and signatures at the bottom left of the page.



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), Titular del Certificado de Autorización N° 52.056 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días...**16 ENE 2013**.....del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-006506-12-3

DISPOSICIÓN N°

Js

MB

0258


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



significativos en el peso y/o apetito, insomnio o hipersomnia, retardo o agitación psicomotora, aumento de fatiga, sentimientos de culpa o desvalorización, torpeza para pensar o falta de concentración, o intento de suicidio o pensamientos suicidas.

458



Trastorno de ansiedad generalizada (DSM-IV)

DUXETIN está indicado para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (GAD por sus siglas en inglés). La eficacia de DUXETIN se estableció mediante tres ensayos de corto plazo y un ensayo de mantenimiento en adultos *véase Estudios clínicos*.

El DSM-IV define el trastorno de ansiedad generalizada como ansiedad y preocupación excesivas, presentes durante casi todos los días, en un período de al menos 6 meses. Debe ser difícil controlar la ansiedad y preocupación excesivas y deben además causar una angustia significativa o discapacidad para funcionar normalmente. Debe estar asociada a por lo menos 3 de los siguientes síntomas: inquietud o nerviosismo, sentirse cansado con facilidad, dificultad para concentrarse o lagunas mentales, irritabilidad, tensión muscular, y/o trastornos del sueño.

Dolor neuropático periférico de origen diabético

DUXETIN está indicado para el tratamiento del dolor neuropático asociado a la neuropatía diabética periférica (DPNP por sus siglas en inglés) *véase Estudio clínico*.

Fibromialgia

DUXETIN está indicado para el tratamiento de la fibromialgia (FM) *véase Estudios clínicos*.

Dolor musculoesquelético crónico

DUXETIN está indicado para el tratamiento del dolor musculoesquelético crónico. Esto fue establecido mediante estudios en pacientes con dolor crónico en la zona lumbar (CLB) por sus siglas en inglés y dolor crónico causado por la osteoartritis *véase Estudios clínicos*.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Aunque los mecanismos exactos de los antidepresivos, las acciones centrales inhibitorias 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.

Farmacodinámicas

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

DUXETIN 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 DUXETIN, debe considerarse la posibilidad de que ellos pueden estar relacionados con el fármaco.

Farmacocinética

La duloxetina tiene una vida media de eliminación de alrededor 12 horas (rango entre 8 y 17 horas) y su farmacocinética es proporcional a la dosis en el rango terapéutico. Por lo general, las concentraciones plasmáticas en el equilibrio (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 ocurren 6 horas después de la dosis. Los aumentos en la C_{max} de duloxetina, pero retrasan el tiempo que lleva alcanzar las concentraciones pico de 6 x 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 164L. 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 nitrilo, seguida de una conjugación y posterior oxidación. Tanto la CYP2D6 como la CYP1A2 catalizan la oxidación del anillo de nitrilo *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 cambios. La mayor parte (alrededor del 70%) de la dosis de duloxetina aparece en la orina en forma metabolitos de la duloxetina; cerca del 20% es excretado en las heces.

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Efectos teratogénicos, categoría de embarazo C. — 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 periodo de organogénesis, no hubo evidencia de teratogenicidad con dosis de hasta 45 mg/kg/día (7 veces la dosis máxima recomendada [MRMD, 60 mg/día] y 4 veces la dosis humana de 120 mg/día sobre una base de mg/m^2 , en ratas; 15 veces la MRMD y 7 veces la dosis humana de 120 mg/día sobre una base de mg/m^2 , en conejas hembras). No obstante, los pesos fetales disminuyeron con esta dosis, con una dosis sin efecto de 10 mg/kg/día (2 veces la MRMD y 1 vez la dosis humana de 120 mg/día sobre una base de mg/m^2 , en ratas; 3 veces la MRMD y 2 veces la dosis humana de 120 mg/día sobre una base de mg/m^2 , en conejas hembras).

Cuando se administró duloxetina de manera oral a ratas postparto durante el periodo 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 (5 veces la MRMD y 2 veces la dosis humana de 120 mg/día sobre una base de mg/m^2); 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 mancha sobresaltada a ruidos y pérdida del hábito a las actividades locomotoras, en crías después de la exposición materna son 30 mg/kg/día. El crecimiento posterior al destete y el rendimiento reproductivo de la progenie no se vieron afectados de manera adversa por el tratamiento con duloxetina de las madres.

No existen estudios adecuados y con buenos controles en mujeres embarazadas; por consiguiente, duloxetina debe ser usada durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial sobre el feto.

Efectos no teratogénicos. — Los neonatos expuestos a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de la serotonina y norepinefrina (IRSN), hacia finales del tercer trimestre desarrollaron complicaciones que requerían una hospitalización prolongada, soporte respiratorio, y alimentación mediante sonda. Tales complicaciones pueden suceder inmediatamente durante el parto. Los hallazgos clínicos reportados han incluido problemas respiratorios, eritema, apnea, convulsiones, inestabilidad en la temperatura, dificultad para comer, vómitos, hipoglucemia, hipotensión, hipertonia, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad, y ritmo constante. Estas características son consistentes con un efecto tóxico directo de los ISRS o IRSN o, posiblemente, un síndrome de discontinuación del fármaco. Se debe considerar que, en algunas ocasiones, el caso clínico es consistente con el síndrome de la serotonina (véase *Advertencias y Precauciones*).

Al tratar mujeres embarazadas con DUXETIN durante el tercer trimestre, el médico debe ser muy cuidadoso al considerar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento. El médico puede considerar reducir gradualmente la administración de DUXETIN en el tercer trimestre (véase *Dosis y Administración*).

Trabajo de parto y parto. — El efecto de duloxetina sobre el trabajo de parto y el parto en humanos es desconocido. La duloxetina debe ser usada durante el trabajo de parto y el parto sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial que existe sobre el feto.

Madres lactantes. — La duloxetina se excreta en la leche de mujeres lactantes. La dosis diaria estimada de un infante sobre una base de mg/kg es de aproximadamente 0.14% de la dosis materna. Puesto que la seguridad de duloxetina en infantes aún no se conoce, no es recomendable dar de lactar mientras se administra DUXETIN. No obstante, si el médico determina que el beneficio de la terapia con duloxetina para la madre supera cualquier riesgo potencial sobre el niño, no se requiere ningún ajuste en la dosis ya que la lactancia no tuvo influencia sobre la farmacocinética de la duloxetina.

La disposición de duloxetina fue estudiada en 6 madres lactantes que tenían por lo menos 12 semanas de post parto. Se les administró duloxetina 40 mg das veces al día durante 3.5 días. Como con cualquier otro fármaco, la duloxetina fue detectada en la leche materna, y las concentraciones en estado estable en la leche materna fueron de aproximadamente un cuarto en el plasma. La cantidad de duloxetina en la leche materna es de aproximadamente 7 $\mu\text{g}/\text{día}$ con una dosis de 40 mg BID. No se examinó la excreción de metabolitos de duloxetina en la leche materna. Ya que aún se desconoce la seguridad de duloxetina en infantes, no se recomienda dar de lactar mientras se toma DUXETIN (véase *Dosis y Administración*).

Uso pediátrico. — No se han establecido la seguridad y eficacia en la población pediátrica (véase *Advertencias y Precauciones*). Cualquier persona que considere el uso de DUXETIN en un niño o adolescente debe comparar los riesgos potenciales con la necesidad clínica.

Uso geriátrico. — Los análisis farmacocinéticos en la población adulta que los valores típicos para la depuración disminuyen aproximadamente un 1% cada año de edad entre los 25 y 75 años de edad; pero la edad como factor predictivo sólo cuenta por un pequeño porcentaje de variabilidad entre un paciente y otro. Los ajustes a las dosis en base a la edad del paciente no son necesarios (véase *Dosis y Administración*).

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

Fumadores.- La biodisponibilidad (AUC) de la duloxetina parece reducirse en aproximadamente un tercio en fumadores. Se recomiendan las modificaciones de las dosis en el caso de fumadores.

Raza.- No se ha realizado un estudio farmacocinético específica 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 DUXETIN, 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 a menos 3 veces más extensa [véase Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones].

Insuficiencia renal severa.- 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 disfunción renal (CrCl 30-80 mL/min estimado) no tienen un efecto significativo sobre la depuración aparente de la duloxetina [véase Dosis y Administración].

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, y daño a la fertilidad

Carcinogénesis Se administró duloxetina en la dieta de ratas y ratones durante 2 años. En los ratones hembra que recibieron duloxetina en una dosis de 140 mg/kg/día (11 veces la dosis máxima recomendada para humanos [DMRH, 60 mg/día] y 6 veces la dosis humana de 120 mg/día sobre una base de mg/m^2), 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 (4 veces la MRRH y 2 veces la dosis humana de 120 mg/día sobre una base de mg/m^2). La incidencia de tumores no aumentó en los ratones macho que recibieron duloxetina en dosis de hasta 100 mg/kg/día (8 veces la MRRH y 4 veces la dosis humana de 120 mg/día sobre una base de mg/m^2).

En el caso de las ratas, las dosis dietarias de duloxetina de hasta 27 mg/kg/día en hembras (4 veces la MRRH y 2 veces la dosis humana de 120 mg/día sobre una base de mg/m^2) y hasta 36 mg/kg/día en machos (6 veces la MRRH) y 3 veces la dosis humana de 120 mg/día sobre una base de mg/m^2) no aumentó la incidencia de tumores.

Mutagénesis - La duloxetina no demostró potencial mutagénico en un ensayo de mutación bacteriana reversa *in vitro* (prueba Ames) y no demostró ser clastogénica en una prueba de aberración cromosómica *in vivo* realizada a células de la médula ósea de ratones. Además, no resultó genotóxica en un ensayo *in vitro* de mutación genética manifiesta en células de linfoma de estirpe u 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 hamster chino *in vivo*.

Ovulación y fertilidad -- La administración oral de duloxetina a ratas hembra o macho antes y durante el apareamiento en dosis de hasta 45 mg/kg/día (7 veces la dosis máxima recomendada para humanos de 60 mg/día y 4 veces la dosis humana de 120 mg/día sobre una base de mg/m^2) no alteró el apareamiento o la fertilidad.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Trastorno depresivo mayor

La eficacia de DUXETIN como tratamiento para la depresión se determinó en 4 ensayos aleatorios, doble ciego, controlados por placebo, de dosis fijas en pacientes adultos ambulatorios (18-83 años) que reunieron los criterios del Manual DSM-IV para la depresión mayor. En 2 estudios, los pacientes fueron seleccionados al azar para recibir DUXETIN 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 DUXETIN 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 DUXETIN 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 40 mg/día ofrecen más beneficios.

En los 4 estudios, DUXETIN demostró superioridad sobre el placebo según se midió en el puntaje total de la Escala de Depresión de Hamilton de 17 secciones (HAM-D-17). 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 en base a estas características de los pacientes.

En otro estudio, 533 pacientes que reunían los criterios según el DSM-IV para MDI recibieron DUXETIN 60 mg una vez al día durante la fase inicial de un tratamiento de etiqueta abierta de 12 semanas. Diecisiete sesenta 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 HAM-D-17 ≤ 9 , Impresiones clínicas globales de severidad (CGI-S) ≤ 2 , y quienes no reunieron los criterios del DSM-IV para MDI) fueron asignados al azar para continuar con DUXETIN en la misma dosis (n=136) o el placebo (n=142) durante 6 meses.



Los pacientes que recibieron DUXETIN experimentaron un tiempo estadísticamente significativo más prolongado para sufrir una recaída de depresión que los pacientes que recibían el placebo. La recaída se definió como un aumento del resultado CGI-Severity 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 DUXETIN en pacientes hospitalizados con trastorno depresivo mayor no ha sido estudiada.

Trastorno de ansiedad generalizada

La eficacia de DUXETIN en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada se estableció en 3 ensayos aleatorio, doble ciego, controlado por placebo, de dosis fija y 2 ensayos aleatorios, doble ciego, controlado por placebo, flexible en pacientes adultos ambulatorios entre 18 y 83 años de edad que reunieron los criterios del DSM-IV para GAD.

En los 3 estudios, DUXETIN demostró superioridad sobre el placebo de acuerdo al puntaje total de la medición de la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) y al resultado global de insuficiencia funcional de la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS). La SDS es una escala ampliamente usada y muy bien validada que mide el grado en el que los síntomas emocionales perturbaban 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 DUXETIN 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 final inicial de la HAM-A en por lo menos 58% a un puntaje no mayor de 11, y un puntaje de 1 u 2 en las Impresiones Clínicas Globales de Mejora [CGI-Mejora]) fueron asignados al azar para continuar con DUXETIN 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 receptor por al menos 10 semanas. La recaída se definió como el aumento del resultado de las CGI-Severity 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 DUXETIN experimentaron un tiempo estadísticamente significativo más prolongado para sufrir una recaída de GAD que los pacientes que recibieron el placebo.

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

Dolor neuropático periférico de origen diabético

La eficacia de DUXETIN para el tratamiento del dolor neuropático asociado a la neuropatía diabética periférica fue establecida en 2 estudios de 12 semanas, aleatorios, de 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 593 (75%) completaron los estudios. Los pacientes enrolados tenían diabetes mellitus de tipo 1 y 0 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 DUXETIN. Los pacientes registraban su dolor diario en un cuaderno de notas.

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

Fibromialgia

La eficacia de DUXETIN en el tratamiento de la fibromialgia se estableció en dos estudios aleatorios, de 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 DUXETIN 60 mg una vez al día o 120 mg diaria (administrada 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 DUXETIN 20 mg con el placebo durante los tres meses iniciales de un estudio de seis meses. Un total de 354 pacientes (234 con DUXETIN, 128 con placebo) fueron enrolados en el FM-1 y un total de 520 pacientes (376 con DUXETIN, 144 con placebo) fueron enrolados en el FM-2 (5% varones, 95% mujeres). El tratamiento con DUXETIN 60 mg o 120 mg diaria estadística y significativamente mejoró los puntajes finales promedio de dolor desde el punto inicial y aumentó la proporción de pacientes con al menos un 50% de reducción del puntaje del dolor en la etapa inicial. 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.

Asimismo, el beneficio de incrementar la dosis en participantes no receptores de DUXETIN con una dosis de 60 mg/día fue evaluado en un estudio urgente. Los pacientes fueron inicialmente tratados con DUXETIN 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 DUXETIN con una dosis de 60 mg una vez al día o 120 mg una vez al día. Aquellos pacientes considerados como no receptores, donde la respuesta estaba definida en al menos un 10% 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 DUXETIN 120 mg en comparación con los que continuaban en el ciego con DUXETIN con una dosis de 60 mg.

Dolor musculoesquelético crónico

DUXETIN 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 DUXETIN en el dolor crónico en la zona lumbar (CLBP por sus siglas en inglés) fue evaluada en dos ensayos clínicos aleatorios, 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 DUXETIN en el tratamiento del dolor crónico en la zona lumbar. Los pacientes de todos los estudios no mostraron señales de mielopatía o estenosis espinal.

Estudios en dolor crónico causado por la osteoartritis — La eficacia de DUXETIN en el dolor crónico causado por la osteoartritis fue evaluada en 2 ensayos 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 DUXETIN 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 DUXETIN aumentó a 60 mg una vez al día. Luego de 7 semanas de tratamiento con DUXETIN 60 mg una vez al día, los pacientes del OA-1 con una respuesta sub óptima 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 DUXETIN 60 mg una vez al día o incrementar su dosis a 120 mg una vez al día durante el tiempo restante del estudio. Las pacientes en los grupos tratados con placebo en ambos estudios recibieron un placebo (igual) para todo el tiempo que duraban los estudios. En el caso de ambos estudios, los análisis de eficacia se realizaron cuando datos de 13 semanas de los grupos de tratamiento combinado de DUXETIN 60 mg y 120 mg una vez al día en comparación con el grupo placebo.

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

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

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

Tratamiento inicial

Trastorno depresivo mayor — DUXETIN debe ser administrado en una dosis total de 40 mg/día (20 mg dos veces al día) 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 [véase Estudios clínicos].

Trastorno de ansiedad generalizada — Para la mayoría de pacientes, la dosis inicial recomendada de DUXETIN es 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, estos aumentos deben darse en incrementos de 30 mg una vez al día. No se ha evaluado de manera adecuada la seguridad de las dosis mayores a 120 mg/día [véase Estudios clínicos].

Dolor neuropático por síndrome de origen diabético — La dosis recomendada para tomar DUXETIN es 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, se debe considerar una dosis inicial baja y un aumento gradual de la misma en el caso de pacientes que sufren insuficiencia renal [véase Farmacología clínica y Dosis y Administración].

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



6258

Triptanigila — La dosis recomendada para tomar DUXETIN es 60 mg una vez al día. El tratamiento debe 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. Algunos pacientes pueden responder a las dosis iniciales, sin embargo, de que las dosis mayores a 60 mg ofrecen 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].

Tratamiento de mantenimiento/continuo/establecido — Generalmente se sabe que los episodios agudos de depresión mayor requieren varios o más meses de terapia farmacológica sostenida. El mantenimiento de la eficacia en casos de MAD queda demostrado con DUXETIN como monoterapia. DUXETIN debe ser administrado a una dosis total de 60 mg una vez al día. Los pacientes deben ser reevaluados de forma periódica a fin de determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento [véase Estudios clínicos].

Tratamiento de ansiedad generalizada — Generalmente se sabe que los episodios de trastorno de ansiedad generalizada requieren varios o más meses de terapia farmacológica sostenida. El mantenimiento de la eficacia en casos de GAD queda demostrado con DUXETIN como monoterapia. DUXETIN debe ser administrado a una dosis total de 60 mg una vez al día. Los pacientes deben ser reevaluados de forma periódica para el mismo [véase Estudios clínicos].

Tratamiento de migrañas — Ya que la progresión de la neuropatía diabética periférica es altamente variable y el manejo del dolor es crítico, la efectividad de DUXETIN debe ser evaluada de manera individual. No se ha estudiado sistemáticamente la eficacia en ensayos controlados por placebo. La eficacia de DUXETIN para el tratamiento de la fibromialgia ha sido demostrada en ensayos controlados por placebo hasta por 3 meses. La eficacia de DUXETIN no se umen en ensayos más extensos. En un ensayo, el tratamiento continuo se debe basar en respuestas individuales de los pacientes. No se ha establecido la eficacia de DUXETIN en estudios controlados por placebo por más de 13 semanas.

Pruebas en poblaciones especiales — Se recomienda no administrar DUXETIN ordinariamente a pacientes con alguna insuficiencia hepática [véase Advertencias y Precauciones, Uso en poblaciones especiales]. Insuficiencia renal severa — No se recomienda DUXETIN en pacientes con una enfermedad renal severa en etapa terminal (depuración de creatinina estimada < 30 mL/min). Véase [uso en poblaciones especiales]. Pacientes ancianos — No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes ancianos en base a su edad. Como con cualquier otro fármaco, se debe tener sumo cuidado al tratar a personas ancianas. Al individualizar la dosis en pacientes ancianos, se debe tener cuidado adicional cuando se aumenta la dosis [véase [uso en poblaciones especiales]. Mujeres embarazadas — No existen estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas; por ello, solo se debe usar DUXETIN durante el embarazo cuando el beneficio potencial justifique el riesgo potencial sobre el feto [véase Uso en poblaciones especiales].

Mujeres lactantes — Puesto que no se conoce la seguridad de la dioxetina en lactantes, no es recomendable dar de lactar mientras se toma DUXETIN [véase Uso en poblaciones especiales].

Discontinuaon de DUXETIN — Se han reportado síntomas asociados a la discontinuaon de DUXETIN y otros ISRS e IRSN. Se recomienda una reducon gradual de la dosis en lugar de una suspensón abrupta cuando sea posible [véase Advertencias y Precauciones].

Pacientes que cambian desde o hacia un inhibidor de la Monoamina oxidasa — Deben transcurrir un mínimo de 14 días entre la discontinuaon de un MAOI y el inicio de la terapia con DUXETIN. Además, se deben procurar al menos 5 días posteriores a la suspensón de DUXETIN antes de comenzar a tomar un MAOI [véase Contraindicaciones y Advertencias].

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad — Alergia a la dioxetina o a cualquiera de sus componentes de la fórmula.

Los inhibidores de la monoaminooxidasa — El uso concomitante de DUXETIN en pacientes que toman inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOs) está contraindicado debido al riesgo de serias, fatales e veces, interacciones neurofarmacológicas con fármacos serotoninérgicos. Estas interacciones pueden ocurrir al menos 5 días posteriores a la suspensón de DUXETIN antes de comenzar a tomar un MAOI [véase Contraindicaciones y Advertencias].

13 MAR 11

VS.0 (28SEP12)



incluir hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad automática con rápidas fluctuaciones de los signos vitales, y cambios en el estado mental que incluye agitación extrema progresando hacia el delirio o coma. También se han reportado estas reacciones en pacientes que recientemente discontinuaron los inhibidores de la recaptación de la serotonina y luego comenzaron a tomar un triazolam (MAO). Algunos casos se presentaron con características parecidas al síndrome neuroléptico maligno (véase *Dosis y administración y Advertencias y Precauciones*).

Glaucoma de ángulo estrecho no controlado

En los ensayos clínicos, DUXETIN estuvo asociada a un incremento del riesgo de miopías; por consiguiente, se debe evitar su uso en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no controlado (véase *Advertencias y Precauciones*).

Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática

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

Menores de 18 años de edad

Inhibidores potenciales de la CYP1A2

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

Hipersensión no controlada

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Empoeramiento en crisis y riesgo de suicidio

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

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

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, acetasia (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 mantener 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 *Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones*) para conocer las descripciones de los riesgos de la discontinuación de DUXETIN).

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

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) a 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 estas reacciones son los principales factores pronósticos del suicidio. Sin embargo, por mucho tiempo ha habido gran preocupación respecto a si los antidepresivos

0258



pueden tener un papel de inducción del empeoramiento de la depresión y la emergencia de la tendencia al suicidio en 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 estas 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 MDD, 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 MDD u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 195 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, pero una tendencia al incremento en pacientes jóvenes en el caso de casi todos los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de la tendencia al suicidio entre las diferentes indicaciones, con una mayor incidencia en el caso del MDD. 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 el Cuadro 1.

Cuadro 1

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	3 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. Si 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, y/o 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 precursoras 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 DUXETIN deben ser por el menor número de cápsulas que sea consistente con el buen tratamiento del paciente, o fin de reducir el riesgo de una sobredosis.

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

Hepatoxicidad

Ha habido reportes de insuficiencia hepática, a veces fatal, en pacientes tratados con DUXETIN. 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 DUXETIN 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 colestásica 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.

0258



DUXETIN 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% (9/31,268) de pacientes tratados con DUXETIN. En la mayoría de pacientes, el tiempo promedio para la detección de la elevación de la transaminasa fue de aproximadamente dos meses. En los ensayos controlados por placebo para cualquier indicación, en pacientes con valores normales anuales ALT en el punto de inicio, se produjo un incremento de ALT de más de 3 veces el límite superior normal en 1.32% (135/10,244) de los pacientes tratados con DUXETIN en comparación con un 0.49% (37/7556) de los pacientes tratados con placebo. En los estudios controlados por placebo usando un diseño de dosis fija, hubo evidencia de una relación de respuesta a la dosis respecto al aumento de los valores de ALT y AST de más de 3 veces el límite superior normal y de más de 5 veces el límite superior normal, respectivamente.

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

Hipotensión ortostática y síncope

Se han reportado casos de hipotensión ortostática y síncope con dosis terapéuticas de duloxetina. El síncope y la hipotensión ortostática tienden a ocurrir dentro de la primera semana de terapia pero pueden también ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con duloxetina, especialmente después de incrementar las dosis. El riesgo de disminución de la presión arterial puede ser mayor en pacientes que toman simultáneamente medicamentos que inducen la hipotensión ortostática (tales como antihipertensivos) o son potentes inhibidores del CYP1A2 [véase Advertencias y Precauciones e Interacciones] y en pacientes que toman duloxetina en dosis superiores a 60 mg al día. Se debe considerar discontinuar la duloxetina en pacientes que experimentan hipotensión ortostática sintomática y/o síncope durante la terapia con duloxetina.

Reacciones tipo Síndrome de serotonina o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Se ha reportado el desarrollo de reacciones tipo síndrome de la serotonina o tipo síndrome neuroléptico maligno (SNM) que representan un peligro potencial para la vida solo con el uso de IRSN e IRS, incluyendo el tratamiento con DUXETIN, pero principalmente con el uso combinado de fármacos serotoninérgicos (incluyendo triptanos) con fármacos que dificultan el metabolismo de la serotonina (incluyendo IMAO), o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (p.ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (p.ej., taquicardia, presión arterial labil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p.ej., náusea, vómitos, diarrea). El síndrome de la serotonina, en su forma más severa, puede parecerse al síndrome neuroléptico maligno, el cual incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, y cambios en el estado mental. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar la emergencia de señales y síntomas tipo SNM o síndrome de la serotonina.

El uso concomitante de DUXETIN con IMAO está contraindicado para el tratamiento de la depresión [véase Contraindicaciones].

Si clínicamente se garantiza el tratamiento concomitante de DUXETIN con un agonista de los receptores 5-hidroxitriptamina (triptano), se debe observar muy rigurosamente al paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y cuando se aumenten las dosis [véase Interacciones].

No se recomienda el uso concomitante de DUXETIN con precursores de la serotonina (como triptanos) [véase Interacciones].

El tratamiento con duloxetina y cualquier serotoninérgico o agente antidopaminérgico, incluyendo los antipsicóticos, debe ser discontinuado de inmediato en caso ocurriera los eventos antes mencionados e iniciar un tratamiento sintomático de soporte.

Sangrado anormal

Los IRS e IRSN, incluyendo la duloxetina, pueden elevar el riesgo de episodios de sangrado. El uso concomitante del ácido acecil salicílico, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, warfarina y otros anticoagulantes pueden sumarse a este riesgo. Los reportes de casos y los estudios epidemiológicos (caso-control y diseño de cohorte) han demostrado una asociación entre el uso de fármacos que interfieren con la recaptación de la serotonina y la ocurrencia de hemorragias gastrointestinales. Los episodios de hemorragia relacionados al uso de IRS e IRSN van desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias potencialmente fatales.

Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de hemorragias asociadas al uso concomitante de duloxetina y AINE, ácido acecil salicílico, u otros fármacos que afectan la coagulación.

Reacciones dermatológicas severas

Durante el tratamiento con DUXETIN 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 DUXETIN 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 DUXETIN ante la primera aparición de ampollas, erupciones cutáneas con descamación, erupciones mucosas, o cualquier otra señal de hipersensibilidad en caso no se haya identificada otra etiología.

Discontinuación del tratamiento con DUXETIN

MS

0258



Los síntomas que causan la discontinuación se han evaluado de manera sistemática en pacientes que toman duloxetine. Los síntomas que causan la discontinuación abrupta o reducción gradual 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 duloxetine en comparación con los que fueran discontinuados del placebo: mareos, náusea, cefalea, parestesia, fatiga, vómito, irritabilidad, insomnio, distreia, ansiedad e hiperhidrosis.

Durante la comercialización de otros ISRS e IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina), ha habido reportes espontáneos de eventos adversos que ocurren luego de la discontinuación de estas 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, linfatis, y convulsiones. Aunque estos eventos son normalmente espontáneos, algunos han sido reportados como severos.

Los pacientes deben ser monitoreados para estos síntomas al discontinuar el tratamiento con DUXETIN. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una suspensión abrupta siempre que sea posible. Si ocurriese 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 Dosis y Administración)*.

Activación de manía/hipomanía

En los ensayos controlados por placebo entre pacientes con trastorno depresivo mayor, se reportó la activación de casos de manía o hipomanía en un 0.1% (3/3007) de pacientes tratados con duloxetine y un 0.1% (1/1883) de pacientes tratados con placebo. No se reportó ninguna activación de manía o hipomanía en casos de ensayos controlados por placebo para pacientes con GAD, fibromialgia, o dolor musculoesquelético crónico. En una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo, tratados con otros fármacos somatocínicos efectivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, se reportó la activación de casos de manía o hipomanía. Como con estos otros agentes, DUXETIN debe ser usado cuidadosamente en pacientes con un historial de manía.

Convulsiones

La duloxetine 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, las convulsiones ocurrieron en un 0.03% (3/11,305) de pacientes tratados con duloxetine y un 0.01% (1/8224) de pacientes tratados con placebo. DUXETIN debe ser prescrito con cuidado en pacientes con un historial de trastorno de convulsiones.

Efectos sobre la presión arterial

En ensayos clínicos controlados por placebo por indicaciones desde el inicio hasta el final, el tratamiento con duloxetine estuvo asociado a aumentos promedio de 0.5 mm Hg para la presión arterial sistólica y 0.8 mm Hg para la presión 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 presión arterial alta sostenida (3 visitas consecutivas). En un estudio clínico farmacológico diseñado para evaluar los efectos de la duloxetine sobre varios parámetros, incluyendo la presión sanguínea en dosis supratérmicas con una titulación acelerada de la dosis, hubo evidencia de aumentos en la presión arterial supina en dosis superiores a 200 mg dos veces al día. Con la dosis diaria más alta de 240 mg dos veces al día, el aumento en el índice promedio del pulso fue de 5.0 a 6.8 latidos y los aumentos de la presión arterial promedio fueron de 4.7 a 6.8 mm Hg (sistólica) y 4.3 a 7 mm Hg (diastólica) hasta 12 horas después de administrada la dosis.

Se debe tomar la presión arterial antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica durante el mismo *(véase Reacciones Adversas)*.

Interacciones medicamentosas clínicamente importantes

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

Potencial de que DUXETIN se vea afectada por otros fármacos

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

Potencial de DUXETIN para afectar a otros fármacos

- *Fármacos metabolizados por CYP2D6* - Se debe tener suma cuidado al coadministrar DUXETIN 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 antirritmicos del tipo IC (p.ej., propafenona flecaínida). 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 DUXETIN. Debido al riesgo de serias arritmias

MS
CDS:MMAR:1
CDS:1855812

ventriculares y muerte súbita potencialmente asociadas a los altos niveles de plasma en la tiaridazina, DUXETIN y tiaridazina no deben ser administrados en combinación [véase *Interacciones*].

Otras interacciones medicamentosas clínicamente importantes

- *Aleohol* — El uso concomitante de DUXETIN con el consumo constante de alcohol puede estar asociado a un daño hepático severo. Por esta razón, DUXETIN no debe ser prescrito a pacientes que consuman alcohol de manera considerable [véase *Advertencias y Precauciones e Interacciones*].
- *Fármacos que actúan sobre el SNC* — Considerando los efectos primarios de DUXETIN 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 sinófar [véase *Advertencias y Precauciones e Interacciones*].

Hiponatremia

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con IRSR e IRSN, incluyendo DUXETIN. En muchos casos, esta hiponatremia aparece como el resultado del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIHAD). Se han reportado casos de sodio en el suero a niveles menores de 115 mmol/L que aparentemente eran reversibles al discontinuar DUXETIN. Los pacientes ancianos pueden encontrarse en un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con IRSR e IRSN. Asimismo, los pacientes que toman diuréticos o que por otras razones poseen volúmenes menores pueden encontrarse en un mayor riesgo [véase *Uso en poblaciones específicas*]. La discontinuación de DUXETIN 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 DUXETIN 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 DUXETIN. En condiciones extremadamente ácidas, DUXETIN, sin la protección de su recubrimiento entérico, puede sufrir una hidrólisis y formar naltal. Se debe tener mucha cuidado al usar DUXETIN en pacientes con condiciones que puedan retrasar el vaciado gástrico (p.ej., algunos diabéticos).

DUXETIN 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 — DUXETIN no debería ser usado ordinariamente en pacientes con insuficiencia hepática [véase *Dosis y Administración, Advertencias y Precauciones y Uso en poblaciones específicas*].

Insuficiencia renal severa — DUXETIN 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 [véase *Dosis y Administración y Uso en poblaciones específicas*].

Glaucoma controlado de ángulo estrecho — En ensayos clínicos, DUXETIN estuvo asociado a un mayor riesgo de midriasis; por ello, debe ser usado con cuidado en pacientes con glaucoma controlado de ángulo estrecho [véase *Contraindicaciones*].

Control glucémico de pacientes con diabetes — Tal como se observó en ensayos DPNP, el tratamiento con DUXETIN perjudica el control glucémico de algunos pacientes diabéticos. En tres ensayos clínicos de DUXETIN 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, DUXETIN 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 usó DUXETIN y disminuyó 11.5 mg/dL en el grupo de atención de rutina. La HbA_{1c} aumentó en 0.5% en el grupo DUXETIN y 0.2% en los grupos de atención de rutina.

Retención y Vacilación urinaria

DUXETIN 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 DUXETIN, 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 duloxetina, se necesitó hospitalizar al paciente o realizar un cateterismo.

Pruebas de laboratorio

No se ha recomendado ninguna prueba específica de laboratorio.

INTERACCIONES

0258



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 al menos 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 quinolonas tales como eprofloxacina y enoxacina [véase *Advertencias y Precauciones*].

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*].

Inhibición dual del CYP1A2 y el CYP2D6.- La administración concomitante de duloxetina 40 mg dos veces al día con fluvoxamino 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 vaso control y del diseño de la cohorte que demostraron una asociación entre el uso de fármacos psicotrópicos que interfieren con la reaptación de serotonina y la ocurrencia de hemorragia gastrointestinal superior también han demostrado que el uso simultáneo de AINE o ácido acetil salicílico puede potenciar el riesgo de hemorragias. Se han reportado efectos alterados de los anticoagulantes, incluyendo una mayor hemorragia, al administrar ISRS e IRSN junto con warfarina. La administración concomitante de warfarina (2-9 mg una vez al día) bajo condiciones de estado estable con duloxetina de 60 o 120 mg una vez al día por un periodo 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 8,05 a 18,87). La farmacocinética (AUC_{0-12h}, C_{max} , $t_{1/2}$ o $t_{1/2}$ total de la warfarina (golpe presteico 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*].

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 (38 mg cada noche), la farmacocinética de la duloxetina no se vio afectada por la coadministración.

Fármacos que afectan la acidez gástrica.- DUXETIN 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, DUXETIN, sin la protección del recubrimiento entérico, puede sufrir una hidrólisis y formar nifedipina. Se debe tener cuidado al usar DUXETIN 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 DUXETIN con antiácidos que contienen aluminio y magnesio (51 mEq) o DUXETIN con ranitidina, no tuvo un efecto significativo sobre el índice o el grado de absorción de la duloxetina después de administrar una dosis oral de 40 mg. Se desconoce si la administración concomitante de inhibidores elevadores del pH afecta la absorción de la duloxetina [véase *Advertencias y Precauciones*].

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 del isómero 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*].

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., anticoncepcionales 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 monoaminooxidasa.- [Véase *Dosis y Administración, Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones*].

Fármacos serotoninérgicos.- Considerando el mecanismo de acción de IRSN e ISRS, incluyendo DUXETIN, y el potencial del síndrome de la serotonina, se recomienda tener cuidado cuando se coadministra DUXETIN junto con otros fármacos que puedan afectar los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos, tales como triptano, linezolid (un antibiótico que es un IMAO no selectivo reversible), litio, tramadol, o hierba de San Juan. No se recomienda el uso concomitante de DUXETIN con otros ISRS, IRSN o triptófano [véase *Advertencias y Precauciones*].

Triptanos.- Ha habido pocos reportes posteriores a la comercialización sobre el síndrome de la serotonina con el uso de un ISRS y un triptano. Si clínicamente se garantiza el tratamiento concomitante de DUXETIN con un triptano, el paciente debe ser observado con cuidado, particularmente durante el inicio del tratamiento y cuando se incrementan las dosis [véase *Advertencias y Precauciones*].

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

En la base de datos de los ensayos clínicos de DUXETIN, los pacientes tratados con DUXETIN 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*].

Fármacos fuertemente unidos a la proteína plasmática.- Puesto que la duloxetina está fuertemente unida a la proteína plasmática, la administración de DUXETIN 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

Fuentes de información de los ensayos clínicos

La información describe a continuación refleja la exposición a duloxetina en ensayos controlados por placebo para MDD (N=3017), GAD (N=910), OA (N=239), CLBP (N=601), DPNP (N=906), y FM (N=1139). La población estudiada tenía entre 17 y 91 años de edad; 65.6%, 62.5%, 61.5%, 42.9%, y 94.4% mujeres, y 82.7%, 81.2%, 86.2%, 74.0%, y 85.7% de raza blanca para MDD, GAD, OA y CLBP, DPNP, y FM, respectivamente. La mayoría de los pacientes recibió dosis totales de 60 a 120 mg diarias [véase *Estudios clínicos*].

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 enmascado. Se consideró que una reacción en producto del tratamiento si ocurría por primera vez a comienzos 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.

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.

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

Trastorno depresivo mayor Aproximadamente un 8.5% (256/3007) de los pacientes que recibieron duloxetina en ensayos controlados por placebo para MDD discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 4.8% (91/1883) de los pacientes que recibieron placebo. Las náuseas (1.2% con duloxetina, 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 duloxetina y a un índice de por lo menos el doble del placebo).

Trastorno de ansiedad generalizada — Aproximadamente un 13.8% (126/910) de los pacientes que recibieron duloxetina en los ensayos controlados por placebo para GAD discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 5.3% (35/665) respecto al 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 duloxetina, 0.5% con placebo), mareo (1.0% con duloxetina, 0.5% con placebo), y vómitos (1.9% con duloxetina, 0.2% con placebo).

Dolor neuropático periférico de origen diabético — Aproximadamente un 12.9% (117/906) de los pacientes que recibieron duloxetina en ensayos controlados por placebo para el DPNP 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 duloxetina, 0.7% con placebo), mareo (1.2% con duloxetina, 0.4% con placebo), y somnolencia (1.1% con duloxetina, 0.0% con placebo).

Fibromialgia Aproximadamente un 18.7% (213/1139) de los pacientes que recibió duloxetina en ensayos de 3 a 6 meses controlados por placebo para la FM discontinuó el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 10.8% (87/802) 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 (2.1% con duloxetina, 0.5% con

0258



placebo), cefalea (1.2% con duloxetina, 0.2% con placebo), somnolencia (1.2% con duloxetina, 0.0% con placebo), y fatiga (1.1% con duloxetina, 0.1% con placebo).

Dolor crónico causado por la osteoartritis — Aproximadamente un 16.3% (39/239) de los pacientes que recibieron duloxetina en ensayos 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 5.6% (14/248) 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 (2.9% con duloxetina, 0.8% con placebo), y astenia (1.3% con duloxetina, 0.0% con placebo).

Dolor crónico en la zona lumbar — Aproximadamente un 16.5% (99/600) de los pacientes que recibieron duloxetina en ensayos 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 duloxetina, 0.7% con placebo), y somnolencia (1.0% con duloxetina, 0.0% con placebo).

Reacciones adversas más comunes

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

Dolor neuropático periférico de origen diabético — Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con DUXETIN (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 DUXETIN (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 DUXETIN (según definición anterior) fueron náuseas, fatiga, y estreñimiento.

Dolor crónico en la zona lumbar — Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con DUXETIN (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 duloxetina en ensayos controlados por placebo

El Cuadro 2 muestra la incidencia de las reacciones adversas que emergen durante el tratamiento en ensayos controlados por placebo ante indicaciones aprobadas que ocurrieron en un 5% de pacientes, o más, tratados con duloxetina y con una incidencia mayor que con el placebo.

Cuadro 2: Reacciones adversas emergentes en el tratamiento; incidencia de un 5% o más en ensayos controlados por placebo de indicaciones aprobadas^a

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportó una reacción	
	DUXETIN (N=6801)	Placebo (N=4487)
Náuseas	24	8
Cefalea	14	13
Boca seca	13	5
Fatiga ^{b,c}	10	5
Somnolencia ^{c,d}	10	3
Insomnio ^e	10	6
Estreñimiento ^f	10	4
Mareo ^g	10	5
Diarrea	9	6
Pérdida del apetito ^{h,i}	7	2
Hiperhidrosis	6	2
Dolor abdominal ^j	5	5

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

^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 MDD que no tenían un periodo inicial de placebo o ajuste de la dosis.

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

^e También incluye hipersomnia y sedación.

^f También incluye anorexia.

* 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 tratadas con duloxetina en ensayos controlados por placebo

Ensayos combinados para MDD y GAD — El Cuadro 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas que ocurrieron durante el tratamiento en ensayos controlados por placebo para MDD y GAD ante indicaciones aprobadas que ocurrieron en un 2% de pacientes, o más, tratados con duloxetina y con una incidencia mayor que con el placebo

Cuadro 3: Reacciones adversas emergentes en el tratamiento; incidencia de un 2% o más en ensayos controlados por placebo para MDD y GAD^a

Grupos sistémico / Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportan una reacción	
	DULOXETIN (N=3917)	Placebo (N=2548)
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	2	2
Trastornos visuales		
Visión borrosa	3	1
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	24	8
Boca seca	14	6
Estreñimiento ^b	9	4
Diarrea	9	7
Dolor abdominal ^c	5	5
Vómitos	4	2
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Fatiga ^d	9	5
Trastornos metabólicos y de nutrición		
Pérdida del apetito ^{b,c}	7	2
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo ^b	10	6
Somnolencia ^c	4	3
Temblores	3	<1
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio ^b	10	6
Agitación ^b	5	3
Disminución de la libido ^c	3	1
Ansiedad	3	2
Oligomanía anormal ^{b,c}	2	<1
Sueños anormales ^b	2	1
Trastornos del sistema reproductivo y de los senos		
Dysfunción erectil ^c	4	1
Eyacuación retrazada ^{b,c}	3	<1
Trastorno de la eyacuación ^{b,c}	2	<1
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Flebotomía	5	<1
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	6	2
Trastornos vasculares		
Rubor ^b	2	1

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

^b 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 periodo inicial de placebo o ajuste de la dosis.

^c También incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal, y dolor gastrointestinal.

^d También incluye asenia

MS
G12530brAR11
v. 0 (2556913)

Mario M. ...

0258



- ^a También incluye anorexia.
- ¹ También incluye hipertensión y sedación
- ⁴ También incluye insomnio medio, despertarse por la madrugada, e insomnio inicial.
- ^h También incluye sensación de temblores, nerviosismo, inquietud, tensión e hiperactividad psicomotriz.
- ^l También incluye pérdida de la libido
- ^l También incluye anorgasmia
- ^l También incluye pesadillas
- ^l Solo en el caso de pacientes hombres
- ^m También incluye insuficiencia en la eyaculación y disfunción en la eyaculación
- ⁿ También incluye bochornos

DPNP, FM, OA, y CLBP — El Cuadro 4 presenta la incidencia de los eventos adversos que emergen durante el tratamiento que ocurrieron en un 2% de pacientes, o más, tratados con DUXETIN (determinados antes del redondeo) en la fase aguda pre comercialización de DPNP, FM, OA y CLBP, y ensayos controlados por placebo de CLBP y con una incidencia mayor que en el placebo.

Cuadro 4: Reacciones adversas emergentes en el tratamiento: incidencia de un 2% o más en ensayos controlados por placebo para DPNP, FM, OA y CLBP^a

Grupos sistémicos / Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron una reacción	
	DUXETIN (N=2884)	Placebo (N=1939)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	24	8
Boca seca ^h	11	3
Estreñimiento ^h	11	3
Diarrea	9	5
Dolor abdominal ^l	5	4
Vómitos	4	2
Dispepsia ^d	2	1
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Fatiga ^c	11	5
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	4	4
Infección respiratoria del tracto superior	4	4
Influenza	2	2
Trastornos metabólicos y de nutrición		
Falta de apetito ¹	9	1
Tejidos musculoesquelético y conectivos		
Dolor musculoesquelético ^{b,2}	4	4
Espasmos musculares	3	2
Dolor de espalda	2	3
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	13	9
Somnolencia ^{bh}	12	3
Mareos	10	5
Parestesia ^l	2	2
Temblores ^h	2	<1
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio ^b	11	6
Agitación ^l	4	<1
Trastornos del sistema reproductivo y de los senos		
Disfunción eréctil ^{bl}	4	<1
Trastorno de la eyaculación ^m	2	<1
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	3	2
Dolor articular ^o	2	2



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Hiperhidrosis	6	1
Trastornos vasculares Rubor ^a	3	<1

- ^a La inclusión de un evento en el cuadro está determinada por los porcentajes antes de redondearlos; sin embargo, los porcentajes mostrados en el cuadro han sido redondeados al número entero más cercano.
- ^b La incidencia de 120 mg/día es significativamente mayor que la incidencia de 60 mg/día.
- ^c También incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal, y dolor gastrointestinal.
- ^d También incluye malestar estomacal.
- ^e También incluye astenia.
- ^f También incluye anorexia.
- ^g También incluye mialgia y dolor de cuello.
- ^h También incluye hipersomnia y sedación.
- ⁱ También incluye hipostesia, hipostesia facial, hipostesia genital y parestesia oral.
- ^j También incluye insomnio asedado, despertarse por la madrugada, e insomnio inicial.
- ^k También incluye sensación de temblores, nerviosismo, inquietud, tensión e hiperactividad psicomotriz.
- ^l Solo en el caso de pacientes hombres.
- ^m Solo en el caso de pacientes hombres. También incluye insuficiencia en la eyaculación.
- ⁿ También incluye hechemas.

Efectos sobre la función sexual masculina y femenina

Los cambios en el deseo sexual, el rendimiento sexual y la satisfacción sexual 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 reparadas de forma voluntaria, la Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX), una medición validada diseñada para identificar los efectos secundarios sexuales, fue usada de forma potencial en 4 ensayos de MDD controlados por placebo. En estos ensayos, tal como se muestra en el Cuadro 5 a continuación, los pacientes tratados con DUXETIN 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 DUXETIN 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 DUXETIN 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.

Cuadro 5: Cambio promedio en los resultados de ASEX por género en ensayos de MDD controlados por placebo

	Pacientes varones ^a		Pacientes mujeres ^a	
	DUXETIN (n=175)	Placebo (n=83)	DUXETIN (n=241)	Placebo (n=126)
Total ASEX (Puntos 1-5)	0.56 ^b	-0.07	-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=0.003 versus placebo

^c p<0.001 versus placebo

Cambios en los signos vitales

En los ensayos clínicos por indicaciones aprobadas para realizar cambios del inicio al final, el tratamiento con duloxetine estuvo asociado a los aumentos promedio de 0.17 mm Hg en la presión arterial sistólica y 0.70 mm Hg en la presión arterial diastólica en comparación con las disminuciones promedio de 1.16 mm Hg sistólica y 0.54 mm Hg diastólica en pacientes tratados con

0258



un placebo. No hubo diferencia significativa en la frecuencia de la presión arterial alta sostenida (3 visitas consecutivas) (*Advertencias y Precauciones*).

El tratamiento con duloxetina, hasta 26 semanas en ensayos 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 1.36 latidos por minuto.

Cambios en el peso

En ensayos controlados por placebo, los pacientes de MDD y GADJ tratados con DUKETTIN por un periodo de hasta 10 semanas experimentaron una pérdida de peso promedio de aproximadamente 0.5kg, en comparación con un aumento promedio de peso de aproximadamente 0.5kg en pacientes tratados con un placebo. En estudios de DPNP, EM, OA y CLAP, los pacientes tratados con DUKETTIN por un periodo de hasta 26 semanas experimentaron una pérdida de peso promedio de aproximadamente 0.6kg en comparación con un aumento de peso promedio de 0.2kg en el caso de pacientes tratados con un placebo. En un estudio no controlado de fibromialgia a largo plazo de 60 semanas, los pacientes de duloxetina tuvieron un aumento promedio de peso de 0.7kg. En un estudio de CLAP a largo plazo de 54 semanas (13 semanas en la fase aguda controlada por placebo y 41 semanas en la fase no controlada de extensión), los pacientes de duloxetina tuvieron una pérdida de peso promedio de 0.6kg en las 13 semanas de la fase aguda en comparación con su peso de ingreso al estudio, luego tuvieron un aumento de peso promedio de 1.4kg en las 41 semanas de la fase de extensión en comparación con la fase aguda.

Cambio en los resultados de análisis de laboratorio

El tratamiento con DUKETTIN 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, fosfatasa alcalina, y potasio; se observaron, además, valores infrecuentes, bajas, temporales, anormales para estas análisis en pacientes tratados con DUKETTIN al compararlos con pacientes tratados con un placebo (*véase Advertencias y Precauciones*).

Cambios en el electrocardiograma

Los electrocardiogramas se realizaron a pacientes tratados con duloxetina y pacientes tratados con un placebo en ensayos clínicos que duraron hasta 13 semanas. No se observaron diferencias significativas en los intervalos de QTc, QT, PR y QRS entre los pacientes tratados con duloxetina y los pacientes tratados con placebo. Tampoco hubo diferencias en aumentos clinicamente significativos del QTc entre la duloxetina y el placebo. En un estudio de ensayos positivos entre voluntarios sanos que usaron duloxetina hasta 200 mg dos veces al día, no se observó una prolongación del intervalo corregido del QT.

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

A continuación se detalla una lista de las reacciones adversas emergentes durante el tratamiento, reportadas por los pacientes tratados con duloxetina en ensayos clínicos. En las ensayos clínicos de todas las indicaciones, 31,268 pacientes fueron tratados con duloxetina. De estos, un 29.5% (9222) tomaron duloxetina durante al menos 6 meses, y un 13.8% (4317) durante al menos un año. La siguiente lista no tiene como fin incluir reacciones: (1) ya incluidas en cuadros anteriores ni en indicaciones que figuran en alguna otra parte del etiquetado, (2) donde el fármaco era una causa remota, (3) muy genéricas 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 aquellas que ocurren en al menos 1/100 pacientes; reacciones adversas no frecuentes son aquellas que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; reacciones esporádicas son aquellas que ocurren en menos de 1/1000 pacientes.

Trastornos cardíacos — *Frecuente*: palpitaciones; *Infrecuente*: infarto del miocardio y taquicardia.

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

Trastornos endocrinos — *Infrecuente*: hipotiridismo.

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

Trastornos gastrointestinales — *Frecuente*: flatulencia; *Infrecuente*: eructos, gastritis, hemorragia gastrointestinal, hilitosis, y estomatitis; *Esporádica*: úlcera gástrica.

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

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

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

Trastornos metabólicos y de nutrición — *Infrecuente*: deshidratación e hiperlipidemia; *Esporádica*: dislipidemia.

Trastorno del tejido musculoesquelético y conectiva — *Frecuente*: dolor musculoesquelético; *Infrecuente*: rigidez muscular y contracción muscular.

Trastornos del sistema nervioso — *Frecuente*: disgeusia, letargo, y parosustabli, inestabilidad; *Infrecuente*: trastornos de atención, disquinesia, mucilón, y sueño deficiente; *Esporádica*: disritmia.

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

Trastornos renales y urinarios — *Infrecuente*: disuria, urgencia para orinar, nocturia, poliuria, y olor anormal de la orina.

0258

Trastornos del aparato reproductor y de los senos — *Frecuente:* anorgasmo/orgasmo anómalo; *Infrecuente:* síntomas menopáusicos y disfunción sexual; *Esporádico:* desorden menstrual.

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

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

Trastornos vasculares — *Frecuente:* sofocos (bochornos); *Infrecuente:* calores, hipotensión ortostática, y frío periférico.



Reportes espontáneos post comercialización:

Durante el uso posterior a la aprobación de DUXETIN 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 duloxetina y que no han sido mencionadas en otros espacios incluyen: reacción anaafiláctica, agresión y enojo (particularmente en la fase inicial del tratamiento o después de la discontinuación del tratamiento), edema angioedemático, trastorno extrapiramidal, galactorrea, glaucoma, hemorragia ginecológica, alucinaciones, hiperglucemia, hiperprolactinemia, hipersensibilidad, crisis hipertensiva, espasmo muscular, sarpullido, síndrome de las piernas inquietas, convulsiones luego de discontinuar el tratamiento, arritmias supraventricular, tinnitus (luego de discontinuar el tratamiento), trismo y artralgias.

SOBREDOSIS

Señales y síntomas

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

Manejo de la sobredosis

No existe un antídoto específico para DUXETIN, pero si el síndrome de la serotonina 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 ingestión en pacientes sintomáticos.

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

Al tratar una sobredosis, se debe considerar la posibilidad de la participación de múltiples fármacos. Debe haber mucho cuidado cuando se trata de pacientes que están tomando o recientemente han tomado DUXETIN y pueden consumir cantidades excesivas de un AIC. En tal caso, una menor depuración del triciclíco 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 e Interacciones*).

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

[En Argentina: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4-962-6666. Hospital Dr. Alejandro Posadaz: (011) 4-656-6645. Oportunamente 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 DUXETIN 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 en base a la experiencia de la pre-comercialización el grado de mal uso, desvío, y/o abuso que se le puede dar a un fármaco SNC activo una vez que sea

CDS30MAR11
54 (2009) 11

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 DUXETIN (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.



RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

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

Manténgase fuera del alcance de los niños

Mantener las cápsulas en su envase original.

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

No repita el tratamiento sin indicación médica.

No recomiende este medicamento a otra persona.

Fabricado por: Eli Lilly and Company – Indianapolis IN 46221, USA.

Acondicionado por Lilly S.A. Alcobendas, España.

ARGENTINA:

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 52.056.

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

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

Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12 (C1434DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Dr. Livio Centanni. Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.

Distribuido por GADOR S.A.

Fecha de última revisión ANMAT:

Presentaciones:

DUXETIN® 30mg: Envase por 7, 14, 21, 28, 56, 500 y 1000 (siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo) cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico.

DUXETIN® 60mg: Envase por 7, 14, 21, 28, 56, 500 y 1000 (siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo) cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico.



Folleto de información al paciente

**DUXETIN®
DULOXETINA (como Clorhidrato)**

Cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico

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

1. QUÉ ES DUXETIN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

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

Solo un médico puede prescribir DUXETIN.

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

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

La cápsula de DUXETIN 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 esta podría afectar el recubrimiento entérico.

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

Duloxetina base (como clorhidrato) 30 mg.

Excipientes c.s.: Sacarosa, Esferas de Azúcar, Talco, Hipromelosa, Acetato Succinato de Hipromelosa, Dióxido de titanio y Citrato de Trietilo. Las cápsulas de gelatina contienen, además de ésta, Índigo Carmín (FD&C N°2), Óxido de hierro negro, Óxido de Hierro amarillo, Dióxido de Titanio y Lauril Sulfato de Sodio.

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

Duloxetina base (como clorhidrato) 60 mg.

Excipientes c.s.: Sacarosa, Esferas de Azúcar, Talco, Hipromelosa, Acetato Succinato de Hipromelosa, Dióxido de titanio y Citrato de Trietilo. Las cápsulas de gelatina contienen, además de ésta, Índigo Carmín (FD&C N°2), Óxido de hierro amarillo, Dióxido de Titanio y Lauril Sulfato de Sodio.

2. QUIÉN NO DEBE TOMAR DUXETIN

Ud. no debe tomar DUXETIN si:

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

3. INFORME A SU MÉDICO DE LAS SIGUIENTES SITUACIONES:

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



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

Embarazo y lactancia

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

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

Conducción y uso de máquinas:

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

Información importante sobre algunos de los componentes de DUXETIN:

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

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

4. COMO DEBO TOMAR DUXETIN

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

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

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

Debe tragar la cápsula entera con agua.

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

DUXETIN se puede tomar con o sin comida.

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

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

5. PUEDE TOMAR DUXETIN CON OTROS MEDICAMENTOS

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

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

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO): no debe tomar DUXETIN si está tomando o ha tomado recientemente dentro de los últimos 14 días, otro medicamento antidepresivo llamado inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO). Tomar un IMAO junto con otros muchos medicamentos de prescripción médica,



incluido DUXETIN, puede provocar efectos adversos graves o incluso poner en peligro su vida. Debe esperar al menos 14 días tras la interrupción de un tratamiento con un IMAO antes de tomar DUXETIN. De igual modo, debe esperar al menos 5 días después de dejar el tratamiento con DUXETIN antes de comenzar el tratamiento con un IMAO.

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

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

6. CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE DUXETIN

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

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

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

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

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

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

7. COMO DEBE CONSERVAR DUXETIN

DUXETIN deberá conservarse, en su envase original, a temperatura ambiente no mayor a 30°C y fuera del alcance y de la vista de los niños.

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

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