



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-869-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 26 de Enero de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000078-19-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000078-19-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BALIARDA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial DU 19.02.10 30 - DU 19.02.10 60 y nombre/s genérico/s DULOXETINA, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma BALIARDA S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 01/12/2020 11:50:22, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION06.PDF / 0 - 01/12/2020 11:50:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 02/09/2020 15:51:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 02/09/2020 15:51:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 02/09/2020 15:51:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 02/09/2020 15:51:07.

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

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

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000078-19-0

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.01.26 15:13:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



Proyecto

Información para el paciente

DU 19.02.10 30 / 60

DULOXETINA 30 mg / 60 mg

Cápsulas con microgránulos gastroresistentes

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Antes de comenzar a utilizar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguna de las reacciones adversas que sufre es grave o si tiene cualquier reacción adversa no mencionada en este prospecto, INFÓRMELA INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

¿Que contiene DU 19.02.10?

Contiene *duloxetina*, una sustancia perteneciente a la familia de los antidepresivos denominados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).

¿En qué pacientes está indicado el uso de DU 19.02.10?

DU 19.02.10 está indicado para el tratamiento de:

Trastorno depresivo mayor en adultos (según DSM IV).

Trastorno de ansiedad generalizada en adultos y pacientes pediátricos ≥ 7 años de edad (según DSM IV).

Dolor neuropático periférico de origen diabético en adultos.

Fibromialgia en adultos y adolescentes ≥ 13 años de edad.

Dolor musculoesquelético crónico en adultos.

¿En qué casos no debo tomar DU 19.02.10?

No debe tomarlo si usted:

-Es alérgico a duloxetina o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional").

-Se encuentra o se ha encontrado bajo tratamiento con algún fármaco perteneciente a la familia de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (como linezolida, azul de metileno intravenoso) en los últimos 14 días (en caso de dejar de tomar duloxetina, su médico le indicará cuánto tiempo debe esperar antes de comenzar a tomar un IMAO).

No debe administrarse en menores de 7 años.

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, usted debe informarle si:

-Ha tenido un empeoramiento de una depresión preexistente, ha pensado hacerse daño, ha sufrido un cambio inusual en su humor o en su comportamiento.



- Presenta síntomas como ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (sensación de intranquilidad que se acompaña de una necesidad imperiosa de moverse). Asegúrese que sus familiares o la persona encargada de cuidarlo conozcan estos síntomas, de modo que puedan llamar al médico si usted no puede buscar ayuda por sí mismo.
- Presenta dolor abdominal, hepatomegalia (agrandamiento del hígado), elevación de las transaminasas con o sin ictericia (alteraciones en el hepatograma).
- Tiene problemas de consumo habitual de cantidades importantes de alcohol.
- Presenta problemas hemorrágicos (tendencia a desarrollar hematomas, episodios de sangrado).
- Presenta hipotensión postural (disminución de la presión arterial al ponerse de pie, desde una posición sentada o acostada); ya que ello podría provocarle caídas y, en consecuencia, fracturas y otros traumatismos.
- Tiene riesgo de hipotensión postural (por ejemplo si está bajo tratamiento con antihipertensivos).
- Ha notado la aparición de ampollas, descamaciones y mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad (alergias).
- Tiene antecedentes de manía o hipomanía (estado de ánimo anormalmente excitado o irritado).
- Padece glaucoma de ángulo cerrado.
- Tiene antecedentes de convulsiones.
- Presenta un aumento de la tensión arterial.
- Presenta síntomas de hiponatremia (niveles bajos de sodio en sangre) como: dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, problemas de memoria, confusión, debilidad, inestabilidad, caídas.
- Padece diabetes.
- Padece alguna enfermedad cardíaca inestable o ha sufrido infarto agudo de miocardio.
- Tiene o ha tenido retención urinaria.

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?

Sí. Antes de comenzar a tomar DU 19.02.10 debe informarle si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle si está amamantando.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, debe informarle todos los medicamentos que está tomando, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante ya que duloxetina, puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción del producto. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como:

- Fluvoxamina, cimetidina, ciprofloxacina, enoxacina.
- Paroxetina, fluoxetina, quinidina, fenotiazinas (como perfenazina, tioridazina), antiarrítmicos del tipo 1c (como propafenona, flecainida, encainida).
- Drogas que interfieren en la hemostasia (como antiinflamatorios, aspirina, warfarina).



-Drogas que afectan la acidez gástrica (como antiácidos, antiulcerosos).

-Drogas serotoninérgicas (como triptanos: medicamentos para el tratamiento de la migraña; antidepresivos tricíclicos, como: nortriptilina, amitriptilina, imipramina, desipramina, clomipramina; fentanilo; litio; tramadol; triptófano; buspirona; anfetaminas; hierba de San Juan).

-Drogas con acción sobre el sistema nervioso central (como diazepam, clonazepam, alprazolam, triazolam, zolpidem, fenobarbital, pentobarbital).

¿Qué dosis debo tomar de DU 19.02.10 y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Su médico decidirá su dosis inicial. La dosis diaria recomendada dependerá de su enfermedad y de sus necesidades, y podrá variar entre 30 - 120 mg/día.

¿En los pacientes de edad avanzada, es necesario modificar la dosis de DU 19.02.10?

No, no es necesario modificar la dosis en pacientes de edad avanzada. No obstante, se requiere una vigilancia particular de estos pacientes.

¿Cómo debo tomar DU 19.02.10?

Las cápsulas se deben ingerir enteras, no deben ser partidas, masticadas ni pueden abrirse para volcar su contenido sobre un alimento o mezclar con líquidos.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento con DU 19.02.10?

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura. La dosis debe reducirse gradualmente para evitar efectos no deseados (síntomas de retirada). No deje de tomar DU 19.02.10 sin consultar primero a su médico.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de DU 19.02.10?

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde; en caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis de DU 19.02.10 mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada de DU 19.02.10, consulte a su médico.

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 o del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

¿Debo adoptar alguna precaución con alimentos o bebidas durante el tratamiento con DU 19.02.10?

Se aconseja no tomar alcohol.

¿Cuáles son las reacciones adversas que puede ocasionarme el tratamiento con DU 19.02.10?

Como todos los medicamentos, DU 19.02.10 puede causar reacciones adversas en algunos pacientes.

Las reacciones adversas que se han observado con mayor frecuencia con duloxetina en pacientes adultos, incluyen: náuseas, dolor de cabeza, sequedad bucal, somnolencia, fatiga, insomnio (incluye insomnio inicial, insomnio medio y despertarse por la madrugada), constipación, mareo, diarrea, disminución del apetito, sudoración excesiva, dolor abdominal (incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor



abdominal superior, sensibilidad abdominal y dolor gastrointestinal), agitación (incluye sensación de temblores, nerviosismo, inquietud, tensión e hiperactividad psicomotriz).

Las reacciones adversas que se han observado con mayor frecuencia con duloxetina en pacientes pediátricos, incluyen: disminución de peso, disminución del apetito, náuseas, vómitos, fatiga, diarrea.

Si usted presenta cualquier otra reacción adversa no mencionada aquí, consulte a su médico.

¿Puede presentarse alguna otra reacción adversa seria?

Sí, puede presentarse síndrome serotoninérgico, que requiere inmediata asistencia médica. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir: agitación, alucinaciones, latidos rápidos del corazón, cambios rápidos en la presión arterial, mareo, rubor, aumento de la temperatura corporal, temblor, rigidez, movimientos musculares involuntarios, reflejos exagerados, pérdida de la coordinación, náuseas, vómitos, diarrea.

¿Pueden aparecer reacciones adversas después de interrumpido el tratamiento?

La interrupción demasiado rápida del tratamiento puede causar mareo, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, parestesias (sensación o conjunto de sensaciones anormales de cosquilleo, calor o frío que se experimentan en la piel), irritabilidad, vómitos, insomnio, ansiedad, sudoración excesiva y fatiga. Asimismo, luego de discontinuado el tratamiento, puede aparecer humor disfórico (estado de ánimo desagradable), irritabilidad, agitación, mareo, disturbios sensoriales, ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo (leve reducción en el estado de alerta o leve confusión mental), labilidad emocional, insomnio, hipomanía (estado de ánimo anormalmente excitado o irritado), zumbidos en el oído, convulsiones.

¿Cómo debo conservar DU 19.02.10?

Debe conservarse a temperatura ambiente no superior a 30°C, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad.

No utilice DU 19.02.10 después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada cápsula con microgránulos gastroresistentes de DU 19.02.10 30 contiene:

Duloxetina (como Duloxetina clorhidrato 33,68 mg) 30,0 mg

Excipientes: manitol, sacarosa, almidón de maíz, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa pftalato, alcohol cetílico, dióxido de titanio c.s.p 1 cápsula.

(contenido de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio, agua)

Cada cápsula con microgránulos gastroresistentes de DU 19.02.10 60 contiene:

Duloxetina (como Duloxetina clorhidrato 67,36 mg) 60,0 mg

Excipientes: manitol, sacarosa, almidón de maíz, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa pftalato, alcohol cetílico, dióxido de titanio c.s.p 1 cápsula.

(contenido de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio, agua)

Contenido del envase

Envases conteniendo 14 y 28 cápsulas con microgránulos gastroresistentes.



“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

Si necesitara mayor información sobre reacciones adversas, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de DU 19.02.10 en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Si lo desea, puede comunicarse con Baliarda S.A. vía email a farmacovigilancia@baliarda.com.ar o con nuestro centro de atención telefónica: 4122-5818

Certificado Nro.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...



FERREYRA Margarita Estela
CUIL 27149502594



TASSONE Marcelo Gustavo
CUIL 20175464841



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de Prospecto
DU 19.02.10 30 / 60
DULOXETINA 30 mg / 60 mg
Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

FORMULA:

Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes de DU 19.02.10 30 contiene:

Duloxetina (como Duloxetina clorhidrato 33,68 mg) 30,0 mg

Excipientes: manitol, sacarosa, almidón de maíz, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa pftalato, alcohol cetílico, dióxido de titanio c.s.p. 1 cápsula.

(contenido de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio, agua)

Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes de DU 19.02.10 60 contiene:

Duloxetina (como Duloxetina clorhidrato 67,36 mg) 60,0 mg

Excipientes: manitol, sacarosa, almidón de maíz, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa pftalato, alcohol cetílico, dióxido de titanio c.s.p. 1 cápsula.

(contenido de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio, agua)

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antidepresivo (Código ATC: N06AX21).

INDICACIONES:

Trastorno depresivo mayor en adultos (según DSM IV).

Trastorno de ansiedad generalizada en adultos y en pacientes pediátricos ≥ 7 años de edad (según DSM IV).

Dolor neuropático periférico de origen diabético en adultos.

Fibromialgia en adultos y en adolescentes ≥ 13 años de edad.

Dolor musculoesquelético crónico en adultos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLÓGICA

Si bien se desconoce el mecanismo exacto de acción de duloxetina, se cree que sus actividades antidepresiva, inhibidora del dolor y ansiolítica están relacionadas con la potenciación de la actividad serotoninérgica y noradrenérgica en el Sistema Nervioso Central (SNC). Estudios preclínicos han demostrado que duloxetina es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina neuronal, y un inhibidor débil de la recaptación de dopamina. *In vitro*, duloxetina carece de afinidad significativa por los receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos, opioides, glutamatérgicos y gabaérgicos. Duloxetina no inhibe a la monoaminoxidasa (MAO).

FARMACOCINÉTICA

Absorción: tras la administración por vía oral, duloxetina es bien absorbida. Existe un lapso de tiempo de

2,5 horas hasta que comienza la absorción (T_{lag}). La C_{max} se alcanza, en promedio, luego de 6 horas de la toma. La ingesta simultánea con alimentos no afectó significativamente la C_{max} de duloxetine pero retrasó el t_{max} de 6 a 10 horas y disminuyó un 10% la extensión de la absorción (ABC). Luego de la administración de duloxetine, por la noche, se observa un retraso de 3 horas en su absorción y un incremento de un tercio en el clearance aparente de duloxetine, en comparación con la administración por la mañana.

Duloxetine presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutico.

La concentración de duloxetine en el estado estacionario se alcanza luego de los 3 días de iniciado el tratamiento.

Distribución: dado que duloxetine presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (>90%), principalmente a la albúmina y a la glicoproteína ácida-1, la unión no se ve afectada por el deterioro hepático o renal. El volumen medio de distribución aparente es de 1640 litros.

Metabolismo y eliminación: duloxetine sufre un extenso metabolismo. Las principales vías de biotransformación incluyen la oxidación del anillo naftilo, seguido de conjugación y posterior oxidación. De acuerdo con estudios *in vitro*, las isoenzimas CYP1A2 y CYP2D6 son las responsables de la oxidación del anillo de naftilo. Los principales metabolitos hallados en plasma y en orina son el glucurónido conjugado de 4-hidroxi-duloxetine y el sulfato conjugado de 5-hidroxi,6-metoxi-duloxetine. Dichos metabolitos no contribuyen significativamente a la actividad farmacológica de duloxetine. Aproximadamente un 70% y un 20% de la dosis administrada es excretada en forma de metabolitos en orina y heces, respectivamente. Menos del 1% de duloxetine es excretado sin cambios en la orina.

La vida media de eliminación es de 12 horas (rango: 8-17 horas).

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: luego de la administración de una dosis de 40 mg en pacientes de edad avanzada (65-77 años), no se observaron cambios en la C_{max} de duloxetine pero el ABC promedio se incrementó un 25% y la vida media se prolongó aproximadamente 4 horas, en comparación con pacientes de mediana edad (32-50 años).

Insuficiencia hepática: en pacientes con cirrosis con insuficiencia hepática moderada (Clase B - Child-Pugh) tratados con 20 mg de duloxetine, el ABC de duloxetine fue 5 veces superior y su clearance plasmático fue de aproximadamente un 15% del observado en voluntarios sanos de igual sexo y edad. Si bien la C_{max} fue similar a la observada en voluntarios sanos, la vida media de eliminación se prolongó aproximadamente 3 veces.

Insuficiencia renal: la información disponible acerca de la farmacocinética en pacientes con enfermedad renal en su etapa terminal es limitada. Luego de la administración de una dosis de 60 mg de duloxetine en pacientes con enfermedad renal en su etapa terminal y bajo hemodiálisis crónica intermitente, se observó un incremento del 100% en la C_{max} y el ABC, en comparación con individuos con función renal normal. El ABC de los principales metabolitos fue 7-9 veces superior y se estima un incremento mayor con la dosificación múltiple. No obstante, la vida media de eliminación fue similar en ambos grupos. Si bien no se

ha estudiado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal moderada, se estima que una disfunción leve de la función renal no afecta de manera significativa el clearance aparente de duloxetina.

Pacientes fumadores: en dichos pacientes puede observarse una reducción de aproximadamente un tercio en el ABC de duloxetina.

Género: la vida media de duloxetina es similar en hombres y mujeres.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Trastorno depresivo mayor en adultos:

La eficacia de duloxetina fue establecida en estudios clínicos placebo controlados de 8 y 9 semanas de duración en pacientes ambulatorios con trastorno depresivo mayor (según DSM IV). La eficacia de duloxetina en pacientes hospitalizados con trastorno depresivo mayor no ha sido adecuadamente estudiada.

La dosis recomendada es de 60 mg/día, (administrados en una o en dos tomas diarias de 30 mg). No obstante, algunos pacientes pueden beneficiarse con una dosis inicial de 30 mg una vez al día durante una semana, la cual podrá ser luego titulada a 60 mg/día.

Si bien dosis de 120 mg/día han resultado efectivas, dosis superiores a 60 mg/día no mostraron beneficios adicionales. Se debe reevaluar periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para el mismo.

Trastorno de ansiedad generalizada:

La eficacia de duloxetina fue establecida en estudios clínicos placebo controlados en pacientes adultos ambulatorios con trastorno de ansiedad generalizada (según DSM IV).

La eficacia de duloxetina en el tratamiento de pacientes mayores de 65 años fue establecida en un estudio clínico placebo controlado de 10 semanas de duración.

La eficacia de duloxetina en el tratamiento de pacientes pediátricos entre 7 y 17 años fue establecida en un estudio clínico placebo controlado de 10 semanas de duración (según DSM IV).

-Adultos hasta 65 años: la dosis inicial recomendada es 60 mg, administrados en una única toma diaria. No obstante, algunos pacientes pueden beneficiarse con una dosis inicial de 30 mg, una vez al día durante una semana, la cual podrá ser luego titulada a 60 mg/día.

Si bien dosis de 120 mg/día han resultado efectivas, dosis superiores a 60 mg/día no mostraron beneficios adicionales. No obstante, en pacientes que requieran dosis superiores a 60 mg/día, la dosis deberá titularse en incrementos de 30 mg una vez al día. Se debe reevaluar periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para el mismo.

-Pacientes de edad avanzada: la dosis inicial recomendada es 30 mg, administrados en una única toma diaria durante dos semanas, la cual podrá ser luego titulada a 60 mg/día. No obstante, en pacientes que requieran dosis superiores a 60 mg/día, la dosis deberá titularse en incrementos de 30 mg, una vez al día. La dosis máxima es de 120 mg/día.

-Pacientes pediátricos (7 a 17 años de edad): la dosis inicial recomendada es 30 mg, administrados en una única toma diaria durante dos semanas, la cual podrá ser luego titulada a 60 mg/día. El rango de dosis

recomendada es de 30 a 60 mg, administrados en una única toma diaria. Algunos pacientes pueden beneficiarse con una dosis mayor a 60 mg, una vez al día. No obstante, en pacientes que requieran dosis superiores a 60 mg/día, la dosis deberá titularse en incrementos de 30 mg una vez al día. La dosis máxima es de 120 mg/día.

Dolor neuropático periférico de origen diabético en adultos:

La eficacia de duloxetina fue establecida en estudios clínicos placebo controlados de 12 semanas de duración en pacientes con dolor neuropático periférico de origen diabético durante al menos 6 meses.

La dosis recomendada es de 60 mg/día, administrados en una única toma diaria. Dosis superiores a 60 mg/día no mostraron beneficios adicionales y fueron menos toleradas. En algunos pacientes podrá considerarse una dosis inicial menor para mejorar la tolerabilidad al producto.

Dado que la diabetes frecuentemente se asocia con enfermedad renal, en pacientes con insuficiencia renal deberá considerarse una dosis inicial menor y una titulación gradual.

Fibromialgia:

La eficacia de duloxetina en el tratamiento de pacientes adultos con fibromialgia fue establecida en estudios clínicos placebo controlados de hasta 3 y 6 meses de duración.

La eficacia de duloxetina en el tratamiento de pacientes pediátricos (de 13 y 17 años) con fibromialgia fue establecida en estudios clínicos placebo controlados de 12 y 13 semanas de duración.

Adultos: la dosis recomendada es 60 mg/día administrados en una única toma diaria. No obstante, algunos pacientes pueden beneficiarse con una dosis inicial de 30 mg, una vez al día durante una semana, la cual podrá ser luego titulada a 60 mg/día. Algunos pacientes pueden responder a la dosis inicial. Dosis superiores a 60 mg/día no mostraron beneficios adicionales y fueron menos toleradas. Dosis mayores están asociadas a un mayor índice de reacciones adversas.

Adolescentes (13 a 17 años de edad): la dosis inicial recomendada es 30 mg, administrados en una única toma diaria, la cual podrá ser luego titulada a 60 mg/día en una única toma diaria, en función de la respuesta y tolerabilidad.

Dolor musculoesquelético crónico en adultos:

Duloxetina está indicada para el tratamiento del dolor musculoesquelético crónico. Esto se ha establecido en estudios con pacientes con dolor crónico en la zona lumbar (de 12 semanas de duración) y dolor crónico causado por osteoartritis (de 13 semanas de duración).

La dosis recomendada es 60 mg/día administrados en una única toma diaria. Algunos pacientes pueden beneficiarse con una dosis inicial de 30 mg, una vez al día durante una semana, la cual podrá ser luego titulada a 60 mg/día. Dosis superiores a 60 mg/día no mostraron beneficios adicionales y fueron menos toleradas. Dosis mayores están asociadas a un mayor índice de reacciones adversas.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática: se recomienda no administrar duloxetina en pacientes con insuficiencia hepática crónica o con cirrosis (véase ADVERTENCIAS).

Insuficiencia renal severa: se recomienda no administrar duloxetina en pacientes con insuficiencia renal severa en etapa terminal (que requieren diálisis) (véase PRECAUCIONES).

Pacientes de edad avanzada: no se requiere un ajuste de la dosis en este grupo etario, no obstante, se requiere una vigilancia particular de estos pacientes, en especial durante el período de titulación de la dosis.

Discontinuación del tratamiento: cuando se desea discontinuar el tratamiento luego de más de una semana de tratamiento, en general es recomendable reducir la dosis en forma escalonada para minimizar el riesgo de síntomas de supresión.

Ante la aparición de síntomas intolerables (como mareo, cefalea, náuseas, diarrea, parestesia, irritabilidad, vómitos, insomnio, ansiedad, hiperhidrosis, fatiga) luego de la disminución de la dosis o de la discontinuación del tratamiento, puede considerarse reiniciar el tratamiento con la dosis previamente prescrita y luego aplicar un esquema más gradual de disminución de la dosis (véase PRECAUCIONES).

Traspaso desde un tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) a un tratamiento con duloxetina o viceversa: deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la discontinuación de un IMAO y el inicio del tratamiento con duloxetina. Del mismo modo, deberán transcurrir 5 días desde la discontinuación del tratamiento con duloxetina hasta el comienzo del tratamiento con un IMAO (véase CONTRAINDICACIONES).

Uso de duloxetina con IMAO como linezolida o azul de metileno: los pacientes que han comenzado un tratamiento con linezolida o azul de metileno intravenoso, no pueden comenzar un tratamiento con duloxetina porque existe un riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico. Se deben considerar otras intervenciones, incluyendo hospitalización, en aquellos pacientes que requieren un tratamiento más urgente a una condición psiquiátrica. (véase CONTRAINDICACIONES).

En algunos casos, un paciente que ya está recibiendo duloxetina, podría requerir un tratamiento urgente con linezolida o azul de metileno intravenoso. Si no están disponibles alternativas aceptables para el uso de linezolida o azul de metileno intravenoso y se considera que los beneficios del tratamiento superan los riesgos del síndrome serotoninérgico, entonces duloxetina deberá suspenderse inmediatamente para que linezolida o azul de metileno intravenoso puedan ser administrados. Se debe monitorear al paciente para detectar síntomas del síndrome serotoninérgico durante 5 días o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolida o azul de metileno intravenoso (lo que ocurra primero). El tratamiento con duloxetina puede reanudarse 24 horas después de la última dosis de linezolida o azul de metileno intravenoso.

Se desconoce el riesgo de administrar duloxetina junto con azul de metileno por vías no intravenosas (como comprimidos orales o por inyección local) o en dosis intravenosas muy inferiores a 1 mg/kg. Sin embargo, se debe estar atento a la posibilidad de la aparición de síntomas del síndrome serotoninérgico con dicho uso.

Modo de administración:

Las cápsulas deben ingerirse enteras. No deben ser partidas, masticadas ni pueden abrirse para volcar su contenido sobre un alimento o mezclar con líquidos.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a duloxetina o a cualquiera de los componentes del producto.

Tratamiento concomitante con IMAO: el uso conjunto de un IMAO (para tratar desórdenes psiquiátricos) con duloxetina o dentro de los 5 días luego de haber discontinuado el tratamiento con duloxetina, está contraindicado debido a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico. Del mismo modo, el uso de duloxetina dentro de los 14 días luego de haber suspendido el tratamiento con un IMAO está contraindicado. Está contraindicado iniciar un tratamiento con duloxetina en pacientes que están siendo tratados con un IMAO (como linezólida o azul de metileno intravenoso) debido a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.

ADVERTENCIAS:

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

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

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

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

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

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

Ideación y comportamiento suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes: pacientes con trastorno depresivo mayor, tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de una depresión preexistente y/o una posible aparición de pensamientos o comportamiento suicida (tendencia suicida) o

cambios inusuales en el comportamiento, estén o no medicados con antidepresivos. Este aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida se observa durante el inicio del tratamiento y puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa.

En estudios controlados a corto plazo, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (entre 18 y 24 años) con trastorno depresivo mayor y otros desórdenes psiquiátricos tratados con antidepresivos, se ha observado un incremento en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas comparado con placebo. Esto no se ha observado en adultos mayores de 24 años de edad, mientras que en adultos mayores de 65 años se ha producido una disminución del riesgo suicida causado por los antidepresivos. No ocurrieron suicidios en ninguno de los estudios pediátricos.

Se desconoce si el riesgo de ideación y comportamiento suicida aumenta durante el tratamiento a largo plazo o de mantenimiento (más de 4 meses de duración), en pacientes pediátricos y adultos jóvenes. Sin embargo, estudios clínicos de mantenimiento placebo controlados, en adultos con trastorno depresivo mayor, muestran que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión.

Pacientes tratados con antidepresivos por cualquier indicación, deben ser estrechamente monitoreados en busca de signos de empeoramiento clínico, ideación suicida o cambio inusual en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses de iniciado el tratamiento o en los períodos de aumento o disminución de la dosis.

Exploración de un paciente en busca de trastorno bipolar: un episodio de depresión mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. Generalmente se cree (aunque no se ha establecido mediante estudios clínicos controlados) que el tratamiento de tales episodios con antidepresivos como monoterapia puede incrementar la probabilidad de precipitación de un episodio maníaco/mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar un tratamiento con antidepresivos, los pacientes deben ser evaluados adecuadamente para determinar si existe riesgo de trastorno bipolar. Tal evaluación deberá incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Duloxetina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar.

Hepatotoxicidad: se reportaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos fatales, en pacientes tratados con duloxetina. Dichos casos se presentaron con dolor abdominal, hepatomegalia, elevación de los niveles de transaminasas (>20 veces el límite superior normal) con o sin ictericia, reflejando una tendencia combinada o hepatocelular del daño hepático.

Ante la aparición de ictericia u otra evidencia de disfunción hepática clínicamente significativa, se deberá discontinuar el tratamiento con duloxetina, el cual no deberá reiniciarse a menos que se establezca otra causa. Asimismo, se reportaron casos de ictericia colestática con una elevación mínima de los niveles de transaminasas. En pacientes con cirrosis o enfermedad hepática crónica, se observaron niveles elevados de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina.

En estudios clínicos, se demostró que el tratamiento con duloxetina incrementa el riesgo de elevación de las transaminasas. Un 0,3% de los pacientes tratados con duloxetina discontinuaron el tratamiento debido a esta complicación. En dichos pacientes, el tiempo promedio para la detección de la elevación de las transaminasas fue de alrededor de 2 meses.

En estudios clínicos controlados con placebo se reportó elevación de los niveles de las transaminasas (>3 veces el límite superior normal) en el 1,25% de los pacientes tratados con duloxetina, en comparación con el 0,45% de los pacientes que recibieron placebo.

Dado que la interacción de duloxetina con alcohol puede causar injuria hepática o que duloxetina puede agravar una enfermedad hepática preexistente, se recomienda no administrar duloxetina en pacientes que consumen habitualmente importantes cantidades de alcohol o que presentan evidencia de una enfermedad hepática crónica.

Síndrome serotoninérgico: se ha reportado el desarrollo de un potencial síndrome serotoninérgico con riesgo de vida con el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), incluyendo duloxetina, pero particularmente con el uso concomitante de otros fármacos con efectos serotoninérgicos (incluyendo triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptofano, buspirona, anfetaminas, hierba de San Juan), y con drogas que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo IMAO como linezolida y azul de metileno intravenoso).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (como agitación, alucinaciones, delirio, coma), inestabilidad autonómica (como taquicardia, presión sanguínea lábil, mareo, diaforesis, rubor, hipertermia), síntomas neuromusculares (como temblor, rigidez, mioclonías, hiperreflexia, incoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (como náuseas, vómitos, diarrea).

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar la aparición de síndrome serotoninérgico.

La administración concomitante de duloxetina y un IMAO para el tratamiento de desórdenes psiquiátricos se encuentra contraindicada (véase CONTRAINDICACIONES). No debe iniciarse el tratamiento con duloxetina en un paciente que está siendo tratado con un IMAO (como linezolida o azul de metileno intravenoso). Si es necesario iniciar el tratamiento con un IMAO (como linezolida o azul de metileno intravenoso) en un paciente que está siendo tratado con duloxetina, éste último debe discontinuarse antes de comenzar con la administración de un IMAO (véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y CONTRAINDICACIONES).

Si el tratamiento concomitante de duloxetina con otros fármacos serotoninérgicos (como triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptofano, buspirona, anfetaminas, hierba de San Juan), está clínicamente justificado, los pacientes deben ser advertidos de un posible aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico, particularmente durante el inicio del tratamiento y con el aumento de dosis. Se recomienda un cuidadoso monitoreo del paciente, en particular al inicio del tratamiento y durante la titulación de la dosis.

El tratamiento concomitante de duloxetina con agentes antidopaminérgicos o serotoninérgicos, incluyendo los antipsicóticos, deberá discontinuarse inmediatamente ante la aparición de los síntomas anteriormente mencionados y deberá iniciarse el tratamiento de soporte sintomático.

Incremento del riesgo de sangrado: el uso de ISRS, incluyendo duloxetina, en especial en asociación con aspirina, antiinflamatorios no esteroideos, warfarina u otros anticoagulantes, puede incrementar el riesgo de episodios de sangrado (desde equimosis, hematomas, epistaxis, petequias, hasta hemorragias potencialmente fatales). Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el uso de drogas que interfieren en la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado del tracto gastrointestinal. Un estudio de postcomercialización, mostró una mayor incidencia de hemorragia en madres en situación postparto tratadas con duloxetina. Se deberá advertir a los pacientes acerca del riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de duloxetina con AINE, aspirina u otras drogas que afectan la coagulación.

PRECAUCIONES:

Hipotensión ortostática, caídas y síncope: durante el tratamiento con dosis terapéuticas de duloxetina se han reportado casos de hipotensión ortostática, caídas y síncope. En general, hipotensión ortostática y síncope, se presentan durante la primera semana de tratamiento, pero pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento con duloxetina, en especial luego de un incremento de la dosis. El riesgo de caídas estaría relacionado con el grado de disminución ortostática de la tensión arterial, así como factores que pueden elevar el riesgo subyacente de caídas.

El riesgo de disminución en la tensión arterial se incrementa en pacientes tratados con drogas que inducen hipotensión ortostática (como antihipertensivos) o con potentes inhibidores del CYP1A2 y en pacientes tratados con dosis superiores a 60 mg/día. Se deberá considerar la discontinuación del tratamiento con duloxetina en pacientes que presenten hipotensión ortostática sintomática, caídas y/o síncope.

Se han reportado caídas con consecuencias graves como fracturas óseas y hospitalización.

Reacciones cutáneas severas: durante el tratamiento de duloxetina pueden ocurrir reacciones dérmicas severas, incluyendo eritema multiforme y Síndrome Stevens-Johnson. Se deberá considerar la discontinuación del tratamiento con duloxetina ante la primera aparición de ampollas, descamaciones, erupciones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Activación de manía /hipomanía: en estudios clínicos en pacientes con trastorno depresivo mayor se ha reportado activación de manía o hipomanía en aproximadamente el 0,1% de los pacientes tratados con duloxetina (vs. el 0,04% del grupo tratado con placebo). En estudios controlados con placebo, de trastorno depresivo mayor, trastorno de la ansiedad generalizada, fibromialgia o dolor musculoesquelético crónico no informaron activación de manía o hipomanía.

Se han reportado casos de activación de manía o hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo, tratados con fármacos efectivos para el tratamiento depresivo mayor.

Como con todos los antidepresivos, duloxetina debe ser utilizada con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

Glaucoma de ángulo cerrado: la dilatación de pupila que se produce luego del uso de fármacos antidepresivos, incluyendo duloxetina, puede desencadenar un ataque de glaucoma de ángulo cerrado en pacientes con ángulo estrecho anatómico sin iridectomía.

Convulsiones: el uso de duloxetina en pacientes con convulsiones no fue sistemáticamente evaluado. En estudios clínicos se informaron convulsiones en el 0,02% de los pacientes tratados con duloxetina (vs. el 0,01% del grupo placebo). Por lo tanto, duloxetina debe ser administrada con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Aumento de tensión arterial: en estudios clínicos placebo controlados, el tratamiento con duloxetina se asoció con un incremento promedio de 0,5 mmHg en la tensión arterial sistólica y de 0,8 mmHg en la tensión arterial diastólica (vs. una disminución promedio de 0,6 mmHg en la tensión arterial sistólica y de 0,3 mmHg en la tensión arterial diastólica del grupo placebo). No hubo ninguna diferencia significativa en la frecuencia de la tensión arterial alta sostenida.

Se recomienda monitorear la tensión arterial antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.

Hiponatremia: durante el tratamiento con duloxetina, al igual que con otros ISRS e IRSN, puede presentarse hiponatremia. Algunos casos pueden deberse a la presencia de un cuadro de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). Se han reportado casos de niveles de sodio en suero menores de 110 mmol/litro, que fueron reversibles cuando se discontinuó el tratamiento con duloxetina.

Se debe considerar la interrupción de duloxetina en pacientes con hiponatremia sintomática e instituir la intervención médica adecuada.

Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen: cefalea, trastornos en la concentración, trastorno de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad, los cuales pueden provocar caídas. En casos más severos y/o agudos: alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte. Este secundarismo deberá tenerse en cuenta particularmente en pacientes de edad avanzada, pacientes tratados con diuréticos o deplecionados de volumen.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: la experiencia clínica con duloxetina en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se desconoce el efecto que los trastornos de la motilidad gástrica puedan tener sobre la estabilidad de la cubierta gastrorresistente del producto. En condiciones de acidez extrema, duloxetina es hidrolizada a naftol. En consecuencia, se recomienda precaución durante la administración del producto en pacientes con condiciones que puedan enlentecer el vaciado gástrico (como en algunos pacientes con diabetes).

El uso de duloxetina no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad coronaria inestable. Pacientes con estos diagnósticos fueron generalmente excluidos de los estudios clínicos durante la investigación de la droga.

En estudios clínicos en pacientes con dolor neuropático periférico de origen diabético tratados con duloxetina, se observó un ligero incremento en los valores de glucosa en sangre en ayunas y de hemoglobina glicosilada, en comparación con el grupo placebo.

Retención urinaria: duloxetina pertenece a una clase de medicamentos que afectan la resistencia uretral. Se han reportado casos de retención urinaria que requirieron hospitalización y cateterización. Ante la aparición de dicho síntoma se deberá considerar la posibilidad que pueda estar relacionado con el tratamiento con duloxetina.

Discontinuación del tratamiento: en estudios clínicos placebo controlados, luego de la interrupción o reducción abrupta del tratamiento con duloxetina, se reportaron los siguientes síntomas con una incidencia $\geq 1\%$ y superior a placebo: mareo, cefalea, náuseas, diarrea, parestesia, irritabilidad, vómitos, insomnio, ansiedad, hiperhidrosis y fatiga.

Durante la comercialización de otros ISRS e ISRN, se han reportado reacciones adversas asociadas a la discontinuación del tratamiento (particularmente cuando la discontinuación fue abrupta) incluyendo: humor disfórico, irritabilidad, agitación, mareo, disturbios sensoriales (como parestesia), ansiedad, confusión, cefalea, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus, convulsiones. Aunque estas reacciones son generalmente autolimitadas, algunos han sido reportadas como severas.

Los pacientes deben ser monitoreados en busca de estos síntomas durante la discontinuación del tratamiento. Se recomienda, de ser posible, una reducción gradual de la dosis. En caso de que ocurriesen síntomas intolerantes luego de reducir la dosis o al discontinuar el tratamiento, entonces se debe considerar reanudar la dosis previamente descrita. Posteriormente, se podrá continuar reduciendo la dosis, pero a un índice más gradual.

Abuso y dependencia: en estudios en animales, duloxetina no demostró potencial de abuso ni dependencia. El uso de duloxetina no ha sido estudiado sistemáticamente en humanos en cuanto a su potencial de abuso. En consecuencia, se deberá evaluar la historia de abuso de drogas de los pacientes, debiendo los mismos ser observados cuidadosamente en busca de signos de abuso, mal uso o tolerancia de duloxetina.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: los estudios clínicos no revelaron diferencias significativas en la seguridad entre los pacientes mayores y menores de 65 años. No obstante, no puede descartarse una mayor sensibilidad al fármaco en este grupo etario. Se reportaron casos de hiponatremia significativa en pacientes de edad avanzada tratados con ISRS e IRSN, incluyendo duloxetina.

Insuficiencia renal: véase POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

Insuficiencia hepática: véase POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

Pacientes pediátricos: No se ha establecido la eficacia y seguridad para el tratamiento de ansiedad generalizada en pacientes menores de 7 años.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de duloxetina para el tratamiento de fibromialgia en pacientes menores de 13 años.

Embarazo: estudios de postcomercialización muestran que el uso de duloxetina un mes antes al parto, puede asociarse a un incremento de riesgo de hemorragia postparto, no se identificaron reacciones adversas en el desarrollo ni riesgos congénitos relevantes. En mujeres embarazadas, se han observado riesgos de depresión no tratada y de fibromialgia, asociados con la exposición a ISRS e IRSN, incluyendo duloxetina.

Se ha observado que la discontinuación del tratamiento con antidepresivos durante el embarazo, tienen más probabilidad de experimentar una recaída en comparación de quienes continúan con el tratamiento. Por lo tanto, se debe considerar el riesgo de una depresión no tratada al suspender o cambiar el tratamiento con antidepresivos durante el embarazo y el postparto.

En estudios de reproducción en animales, se demostró que duloxetina posee reacciones adversas sobre el desarrollo embriofetal y postnatal.

La experimentación en ratas y conejos con dosis de hasta 45 mg/kg/día, no ha demostrado efectos teratogénicos pero se observó una disminución del peso fetal. Durante la administración de dosis de 30 mg/kg/día a ratas durante la gestación y la lactancia, se observó una disminución de la sobrevivencia de las crías y de su peso al nacer, y comportamientos consistentes con reactividad aumentada (como respuesta aumentada de sobresalto al ruido, adaptación disminuida de actividad locomotora). No obstante, no se observaron alteraciones en el posterior crecimiento y desempeño reproductivo de las crías.

El uso de ISRS o IRSN, incluyendo duloxetina, durante el tercer trimestre del embarazo, puede ocasionar el desarrollo de complicaciones que requieran hospitalización prolongada, asistencia respiratoria y alimentación por sonda en el recién nacido. Se han reportado las siguientes reacciones en neonatos de madres a las que se les administró ISRS hasta el momento del nacimiento: distrés respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura corporal, dificultades para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, temblor, letargo, irritabilidad y llanto constante. Estos podrían indicar efectos tóxicos directos del fármaco así como también síndrome de discontinuación. Por lo tanto, la administración de ISRS o IRSN no debe ser discontinuada abruptamente, si los mismos son utilizados durante el embarazo.

No habiendo estudios adecuados y bien controlados en embarazadas, duloxetina debe ser usada durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos.

Lactancia: duloxetina se excreta en la leche materna humana. Se han informado reportes de somnolencia, disminución del apetito, pérdida de peso durante el amamantamiento de niños cuyas madres eran tratadas con duloxetina. Por lo tanto, se desaconseja su empleo en madres que amamantan. Si el médico considera necesario el uso de la droga, se suspenderá la lactancia.

Interacciones medicamentosas:

Inhibidores del CYP1A2: tras la coadministración de duloxetina (60 mg) y fluvoxamina (100 mg), un potente inhibidor del CYP1A2, se observó un incremento de 6 veces en el ABC de duloxetina y de 2,5 veces en su C_{max} , y una prolongación de 3 veces en su vida media. Otras drogas inhibidoras del CYP1A2, incluyen:

cimetidina y antibióticos quinolónicos (como ciprofloxacina, enoxacina). Se debe evitar la administración conjunta de duloxetina e inhibidores potentes del CYP1A2.

Inhibidores del CYP2D6: en el tratamiento concomitante de duloxetina (40 mg, una vez al día) con paroxetina (20 mg, una vez al día) se observó un incremento de un 60% el ABC de duloxetina. Se espera observar una mayor inhibición con dosis de paroxetina más altas. Efectos similares son de esperar con otros inhibidores del CYP2D6 (como fluoxetina, quinidina).

Inhibición dual del CYP1A2 y del CYP2D6: la administración concomitante de duloxetina (40 mg, dos veces al día) con fluvoxamina (100 mg), un potente inhibidor del CYP1A2, en pacientes metabolizadores lentos del CYP2D6 produjo un incremento de 6 veces en el ABC y en la C_{max} de duloxetina.

Drogas que interfieren en la hemostasia (como AINE, aspirina, warfarina): la liberación de serotonina por las plaquetas juega un importante papel en la hemostasia. Estudios epidemiológicos demostraron una asociación entre el uso de fármacos psicotrópicos que interfieren con la recaptación de serotonina y la ocurrencia de hemorragia gastrointestinal superior. Asimismo, han demostrado que el uso simultáneo de un AINE o aspirina puede potenciar el riesgo de estas hemorragias. Se han reportado alteraciones en los efectos de los anticoagulantes, incluyendo una mayor hemorragia, al administrar un ISRS o un IRSN junto con warfarina. La administración concomitante de warfarina (2-9 mg, una vez al día) con duloxetina (60 o 120 mg, una vez al día) una vez alcanzado el estado estacionario, durante un período de hasta 14 días en voluntarios sanos, no cambió de manera significativa el RIN. La farmacocinética de warfarina total (fármaco unido a proteínas + fármaco libre) para S- o R-warfarina no se vio alterada por duloxetina. Debido al efecto potencial de duloxetina sobre las plaquetas, se recomienda el monitoreo de los pacientes bajo tratamiento con warfarina al inicio y durante la discontinuación del tratamiento con duloxetina (véase ADVERTENCIAS – *Sangrado anormal*).

Lorazepam: no se observaron cambios en la farmacocinética de duloxetina durante la coadministración de duloxetina (60 mg, cada 12 horas) y lorazepam (2 mg, cada 12 horas) una vez alcanzado el estado estacionario.

Temazepam: no se observaron cambios en la farmacocinética de duloxetina durante la coadministración de duloxetina (20 mg cada noche) y temazepam (30 mg cada noche) una vez alcanzado el estado estacionario.

Drogas que afectan la acidez gástrica: debido a la cubierta gastrorresistente del producto, el mismo comienza su disolución en el segmento del tracto gastrointestinal donde el pH $>5,5$. En condiciones de acidez extremas, duloxetina sin la protección del recubrimiento entérico, puede sufrir una hidrólisis y formar un naftol. Se debe tener especial cuidado al administrar duloxetina en paciente con condiciones que puedan retrasar el vaciado gástrico (como algunos pacientes con diabetes). Los fármacos que elevan el pH gastrointestinal pueden causar una liberación temprana de duloxetina. No obstante, la coadministración de antiácidos de aluminio con magnesio o famotidina con duloxetina (40 mg), no tuvo un efecto significativo en la velocidad o grado de absorción de duloxetina. Se desconoce si la administración concomitante con inhibidores de la bomba de protones afecta la absorción de duloxetina.

Drogas metabolizadas por el CYP1A2: estudios de interacción *in vitro* demostraron que duloxetina no induce la actividad del CYP1A2. Por lo tanto, es de esperar que no se produzca un aumento en el metabolismo de los sustratos del CYP1A2 (como teofilina, cafeína) como resultado de una inducción durante el tratamiento con duloxetina, aunque no se han realizado estudios clínicos hasta el momento.

Duloxetina inhibe la actividad del CYP1A2. Estudios *in vitro* demostraron un incremento del ABC de teofilina durante la coadministración con duloxetina (60 mg, dos veces al día).

Drogas metabolizadas por el CYP2D6: duloxetina es un inhibidor moderado de la actividad del CYP2D6. Tras la administración concomitante de duloxetina (60 mg, dos veces al día) con desipramina (dosis única de 50 mg), un sustrato del CYP2D6, el ABC de desipramina se incrementó 3 veces.

Se debe tener precaución al administrar duloxetina con fármacos que son altamente metabolizados por CYP2D6 y que tienen un índice terapéutico limitado, incluyendo ciertos antidepresivos (como antidepresivos tricíclicos: nortriptilina, amitriptilina, imipramina), fenotiazinas, antiarrítmicos de tipo 1C (como propafenona, flecainida).

Drogas metabolizadas por el CYP2C9/CYP2C19: estudios *in vitro*, demostraron que duloxetina a concentraciones terapéuticas no inhibe la actividad del CYP2C9 ni la del CYP2C19. En consecuencia, no es de prever un incremento o una disminución en el metabolismo de sustratos de dichas isoenzimas, aunque no se han realizado estudios clínicos hasta el momento. En un estudio clínico, la farmacocinética de la S-warfarina, un sustrato del CYP2C9, no se vio afectada de manera significativa por duloxetina.

Drogas metabolizadas por el CYP3A: estudios *in vitro* demostraron que duloxetina no inhibe ni induce la actividad del CYP3A. Por lo tanto, es de esperar que no se produzca un aumento o una disminución en el metabolismo de los sustratos del CYP3A (como anticonceptivos orales, esteroides) como resultado de una inducción o una inhibición durante el tratamiento con duloxetina, aunque no se han realizado estudios clínicos hasta el momento.

Inhibidores de la MAO: véase CONTRAINDICACIONES.

Drogas serotoninérgicas: véase ADVERTENCIAS.

Alcohol: luego de la toma distanciada de alcohol y duloxetina, no se observó un incremento en el deterioro de las habilidades motoras y mentales provocado por el alcohol. En estudios clínicos con duloxetina, en pacientes con ingesta importante de alcohol, presentaron injuria hepática manifestada por niveles elevados de ALT y de bilirrubina total, con evidencia de obstrucción (véase ADVERTENCIAS).

Drogas con acción sobre el SNC: debido a los efectos de duloxetina en el SNC, se debe administrar con precaución en aquellos pacientes que se encuentren bajo tratamiento con otros medicamentos con acción central o se los debe sustituir.

Drogas con fuerte unión a proteínas plasmáticas: dado que duloxetina presenta una alta unión a proteínas plasmáticas, la administración de duloxetina a pacientes bajo tratamiento con otras drogas que se unen fuertemente a proteínas, podría ocasionar un aumento en las concentraciones libres de éstas y conducir a reacciones adversas. Sin embargo, la administración conjunta de duloxetina (60 mg o 120 mg) con warfarina

(2-9 mg), un fármaco con alta unión a proteínas, no produjo cambios significativos en el RIN ni en la farmacocinética de S- o R- warfarina total.

REACCIONES ADVERSAS:

Adultos:

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento:

Trastorno depresivo mayor: aproximadamente un 8,4% de pacientes que recibieron duloxetina, discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa (vs. 4,6% de los pacientes que recibieron placebo). La reacción adversa reportada fue: náuseas.

Trastorno de ansiedad generalizado: aproximadamente un 13,7% de pacientes que recibieron duloxetina discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa (vs. 5,0% de los pacientes que recibieron placebo). Las reacciones adversas reportadas fueron: náuseas, mareo.

Dolor neuropático periférico de origen diabético: aproximadamente un 12,9% de pacientes que recibieron duloxetina discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa (vs. 5,1% de los pacientes que recibieron placebo). Las reacciones adversas reportadas fueron: náuseas, mareo, somnolencia.

Fibromialgia: aproximadamente un 17,5% de pacientes que recibieron duloxetina discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa (vs. 10,1% de los pacientes que recibieron placebo). Las reacciones adversas reportadas fueron: náuseas, cefalea, somnolencia, fatiga.

Dolor crónico causado por osteoartritis: aproximadamente un 15,7% de los pacientes que recibieron duloxetina discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa (vs. 7,3% de los pacientes que recibieron placebo). La reacción adversa reportada fue: náuseas.

Dolor crónico lumbar: aproximadamente un 16,5% de los pacientes que recibieron duloxetina discontinuaron el tratamiento (vs. 6,3% de los pacientes que recibieron placebo). Las reacciones adversas reportadas fueron: náuseas, somnolencia.

Reacciones adversas más frecuentemente reportadas en asociación con el uso de duloxetina en pacientes adultos, independientemente de la indicación: con una frecuencia $\geq 5\%$ y superior a la observada con placebo se reportaron: náuseas, cefalea, sequedad bucal, somnolencia (incluye hipersomnia y sedación), fatiga (incluye astenia), insomnio (incluye insomnio inicial, insomnio medio y despertarse por la madrugada), constipación, mareo, diarrea, disminución del apetito, hiperhidrosis, dolor abdominal (incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal y dolor gastrointestinal), agitación (incluye sensación de temblores, nerviosismo, inquietud, tensión e hiperactividad psicomotriz).

A continuación se describen otras reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados, observadas con frecuencia $\geq 2\%$ y superior a placebo, considerando las indicaciones en forma combinada:

Cardiovasculares: palpitaciones.

Sensoriales: visión borrosa.

Gastrointestinales: náuseas, sequedad bucal, constipación, diarrea, dolor abdominal (incluye dolor, malestar o aumento de la sensibilidad abdominal), vómitos, dispepsia.

Metabólicas y Nutricionales: disminución del apetito.

Musculoesqueléticas: dolor musculoesquelético (incluye mialgia y dolor de cuello), espasmos musculares.

Neurológicas: cefalea, mareo, somnolencia (incluye hipersomnia y sedación), temblor.

Psiquiátricas: insomnio (incluye insomnio inicial, insomnio medio y despertar precoz), agitación (incluye sensación de temblores, nerviosismo, inquietud, tensión e hiperactividad psicomotriz), ansiedad.

Genitourinarias: disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación (incluye fallas en la eyaculación), disminución de la libido, trastornos en el orgasmo.

Respiratorias: bostezos.

Dermatológicas: hiperhidrosis.

Vasculares: rubor (incluye sofocos), aumento de la tensión arterial (incluye tensión sanguínea diastólica, hipertensión esencial, hipertensión, crisis hipertensiva, hipertensión lábil, hipertensión ortostática, hipertensión secundaria e hipertensión sistólica).

Infeciosas: nasofaringitis, infección en el tracto respiratorio superior, gripe.

Otras: fatiga (incluye astenia).

Efectos sobre la función sexual: los cambios en el deseo sexual, el rendimiento sexual y la satisfacción sexual a menudo ocurren como manifestaciones de trastornos psiquiátricos, pero también puede ser debido de un tratamiento farmacológico. En estudios clínicos se observó que los pacientes tratados con duloxetina experimentaron de manera significativa más disfunciones sexuales que los pacientes que recibieron placebo. La diferencia ocurrió sólo en varones, quienes experimentaron una mayor dificultad para poder alcanzar el orgasmo. Las mujeres no experimentaron una mayor disfunción sexual cuando fueron tratadas con duloxetina. Por lo tanto, los médicos por rutina, deberán indagar sobre posibles efectos secundarios sexuales.

Cambios en los signos vitales: el tratamiento con duloxetina se asoció con un aumento promedio de la frecuencia del pulso de hasta 1,2 latidos por minuto y un incremento promedio de hasta 0,23 mm Hg y 0,73 mm Hg en la tensión arterial sistólica y diastólica, respectivamente.

Cambios en los resultados de análisis de laboratorio: en estudios clínicos placebo controlados, se observaron leves incrementos de ALT, AST, CPK y fosfatasa alcalina con respecto a los valores basales en los pacientes tratados con duloxetina. Asimismo, se observaron valores altos de bicarbonato y colesterol y valores anormales (altos y bajos) de potasio.

Cambios en el ECG: en estudios clínicos no se detectó prolongación del intervalo QT en los pacientes tratados con duloxetina, en comparación con placebo. El tratamiento de duloxetina está asociado con un acortamiento del intervalo QT dependiente de la concentración, pero es clínicamente no significativo.

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación de estudios clínicos pre y postcomercialización de duloxetina, fueron:

Cardíacas: *Frecuentes:* palpitaciones. *Infrecuentes:* infarto de miocardio, taquicardia, miocardiopatía de takotsubo.

Auditivas: *Frecuente:* vértigo. *Infrecuentes:* dolor de oído, tinnitus.

Endócrinas: *Infrecuente:* hipotiroidismo.

Visuales: *Frecuente:* visión borrosa. *Infrecuente:* diplopía, ojo seco, dificultad visual.

Gastrointestinales: *Frecuente:* flatulencia. *Infrecuentes:* disfagia, eructos, gastritis, hemorragia gastrointestinal, halitosis, estomatitis. *Rara:* úlcera gástrica.

Generales: *Frecuentes:* escalofríos, rigidez. *Infrecuentes:* caídas, sensación anormal, sensación de calor y/o frío, malestar general, sed. *Rara:* trastornos en la marcha.

Infecciones e infestaciones: *Infrecuentes:* gastroenteritis, laringitis.

De laboratorio: *Frecuentes:* aumento de peso, pérdida de peso. *Infrecuente:* aumento del colesterol en la sangre.

Metabólicas y nutricionales: *Infrecuentes:* deshidratación, hiperlipidemia. *Rara:* dislipidemia.

Musculoesqueléticas: *Frecuente:* dolor musculoesquelético. *Infrecuentes:* rigidez muscular, contracción muscular.

Neurológicas: *Frecuentes:* disgeusia, letargo, parestesia/hipoestesia. *Infrecuentes:* disturbios de atención, disquinesia, mioclono, sueño deficiente. *Rara:* disartria.

Psiquiátricas: *Frecuentes:* sueños anormales, trastorno del sueño. *Infrecuentes:* apatía, bruxismo, desorientación /estado de confusión, irritabilidad, cambios de estado de ánimo, intento de suicidio. *Rara:* suicidio.

Urinarias: *Frecuente:* frecuencia urinaria. *Infrecuentes:* disuria, urgencia para orinar, nocturia, poliuria, olor anormal de la orina.

Reproductivas: *Frecuente:* anorgasmia/orgasmos anormales. *Infrecuentes:* síntomas menopáusicos, disfunción sexual, dolor testicular. *Rara:* desorden menstrual.

Respiratorias: *Frecuentes:* bostezo, dolor orofaríngeo. *Infrecuentes:* estrechez o sensación de opresión en la garganta.

Dermatológicas: *Frecuente:* prurito. *Infrecuentes:* sudor frío, dermatitis de contacto, eritema, mayor tendencia a hematomas, sudoración nocturna, reacción fotosensible. *Rara:* equimosis.

Vasculares: *Frecuente:* sofocos. *Infrecuentes:* enrojecimiento, hipotensión ortostática, frío periférico.

Pacientes pediátricos:

Reacciones adversas observadas en niños y adolescentes de 7 a 18 años: estudios clínicos placebo controlados indican que las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos son consistentes con las reacciones adversas observadas en pacientes adultos. Las reacciones adversas observadas con una frecuencia $\geq 5\%$ y dos veces superior a la observada con placebo, fueron: disminución de peso, disminución del apetito, náuseas, vómitos, fatiga, diarrea.

A continuación se describen otras reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados observadas con frecuencia $\geq 2\%$ y superior a placebo, considerando las indicaciones en forma combinada:

Gastrointestinales: náuseas, dolor abdominal (incluye dolor, malestar o aumento de la sensibilidad abdominal), vómitos, diarrea, sequedad bucal.

Generales: fatiga (incluye astenia).

De laboratorio: disminución de peso (frecuencia basada en la medición del peso que alcanza un umbral potencialmente significativo desde el punto de vista clínico de $\geq 3,5\%$ de pérdida de peso).

Metabolismo y nutricionales: disminución del apetito.

Neurológicas: cefalea, somnolencia (incluye hipersomnia y sedación), mareo.

Psiquiátricas: insomnio (incluye insomnio inicial, insomnio medio e insomnio terminal).

Respiratorias: dolor orofaríngeo, tos.

Otras reacciones adversas reportadas con una incidencia $< 2\%$, incluyeron: sueños anormales (incluye pesadillas), ansiedad, rubor (incluye sofocos), hiperhidrosis, palpitaciones, aumento del pulso y temblor.

En estudios clínicos en pacientes pediátricos, los síntomas más comunes reportados por la interrupción de duloxetina, fueron: cefalea, mareo, insomnio, dolor abdominal (Véase PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

Crecimiento (altura y peso) en niños y adolescentes de 7 a 17 años con trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizado: se han observado casos de disminución del apetito y pérdida de peso asociados al uso de ISRS e IRSN. En estudios clínicos, los pacientes pediátricos tratados con duloxetina experimentaron una disminución de peso de 0,1 kg a las 10 semanas de iniciado el tratamiento (vs. un aumento de 0,9 kg en pacientes que recibieron placebo). En estudios clínicos de 9 meses de duración los pacientes pediátricos tratados con duloxetina experimentaron un aumento promedio de altura de 1,7 cm (2,2 cm en niños entre 7 y 11 años y aumento de 1,3 cm en adolescentes entre 12 y 17 años de edad). El peso y la altura deben ser monitoreados en pacientes pediátricos tratados con duloxetina.

Reacciones adversas observadas en niños y adolescentes de 13 a 17 años con fibromialgia: en un estudio placebo controlado en pacientes pediátricos con fibromialgia tratados con duloxetina, se observaron las siguientes reacciones adversas con una incidencia de 5% (y superior a placebo): náuseas, disminución del apetito, disminución de peso, cefalea, nasofaringitis, somnolencia, infección en el tracto respiratorio superior, gastroenteritis viral, fatiga.

Reportes postcomercialización: debido a que estas reacciones adversas fueron reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga. Desde la introducción de duloxetina en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas: pancreatitis aguda, reacciones anafilácticas, agresión y enojo (particularmente en la fase inicial del tratamiento o después de la discontinuación del mismo), edema angioneurótico, glaucoma de ángulo estrecho, colitis (microscópica o inespecífica), vasculitis cutánea (asociadas con compromiso sistémico), trastorno extrapiramidal, galactorrea, sangrado ginecológico,

alucinaciones, hiperglucemia, hiperprolactinemia, hipersensibilidad, crisis hipertensivas, espasmos musculares, rash, síndrome de piernas inquietas, convulsiones (luego de la discontinuación del tratamiento), arritmia supraventricular, tinnitus (luego de la discontinuación del tratamiento), trismos, urticaria.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Se han reportado casos fatales con dosis de 1000 mg de duloxetina.

Síntomas: somnolencia, coma, síndrome serotoninérgico, convulsiones, síncope, taquicardia, hipotensión, hipertensión, vómitos.

Tratamiento: no se conoce antídoto específico de duloxetina. En caso de sobredosis deberán instituirse medidas de soporte general y tratamiento sintomático. Asegurar una adecuada vía respiratoria, ventilación, oxigenación.

No se aconseja la inducción de la emesis. Lavado gástrico inmediatamente después de la ingestión. Se puede administrar carbón activado. Debido a que duloxetina presenta un gran volumen de distribución, es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la transfusión sean beneficiosas en estos casos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 14 y 28 cápsulas con microgránulos gastroresistentes.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

Conservación: Mantener a temperatura ambiente no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Última revisión: ... / .../...



TASSONE Marcelo Gustavo
CUIL 20175464841



FERREYRA Margarita Estel
CUIL 27149502594



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Primario

DU 19.02.10 30
DULOXETINA 30 mg



BALIARDA

Lote Nro.:

Vto:



HERRMANN Alejandro Eugenio
CUIL 20164256538



FERREYRA Margarita Estela
CUIL 27149502594



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Primario

DU 19.02.10 60
DULOXETINA 60 mg



BALIARDA

Lote Nro.:

Vto:



HERRMANN Alejandro Eugenio
CUIL 20164256538



FERREYRA Margarita Estela
CUIL 27149502594



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de Rótulo

DU 19.02.10 30

DULOXETINA

Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes

Expendio Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 14 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes

FORMULA:

Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes de DU 19.02.10 30 contiene:

Duloxetina (como Duloxetina clorhidrato 33,68 mg) 30,0 mg

Excipientes: manitol, sacarosa, almidón de maíz, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa pftalato, alcohol cetílico, dióxido de titanio, c.s.p. 1 cápsula.

(contenido de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio, agua)

POSOLÓGÍA:

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia medica, y no puede repetirse sin nueva receta medica”.

Conservación: Mantener a temperatura ambiente no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Lote Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.



HERRMANN Alejandro Eugenio

CUIL 20164256538

Legalizado para los envases con 28 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes.



FERREYRA Margarita Estela
CUIL 27149502594



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de Rótulo

DU 19.02.10 60

DULOXETINA

Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes

Expendio Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 14 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes

FORMULA:

Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes de DU 19.02.10 60 contiene:

Duloxetina (como Duloxetina clorhidrato 67,36 mg) 60,0 mg

Excipientes: manitol, sacarosa, almidón de maíz, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa pftalato, alcohol cetílico, dióxido de titanio, c.s.p. 1 cápsula.

(contenido de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio, agua)

POSOLÓGÍA:

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

Conservación: Mantener a temperatura ambiente no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Lote Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

HERRMANN Alejandro Eugenio

CUIL 20164256538 - 260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para los envases con 28 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes.



FERREYRA Margarita Estela
CUIL 27149502594



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

28 de enero de 2021

DISPOSICIÓN N° 869**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59377****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000078-19-0****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

DULOXETINA 30 mg COMO DULOXETINA CLORHIDRATO30	33,68 mg - CAPSULA CON MICROGRANULOS GASTRORRESISTENTES	664671
DULOXETINA 60 mg COMO DULOXETINA CLORHIDRATO60	67,36 mg - CAPSULA CON MICROGRANULOS GASTRORRESISTENTES	664684

BARLARO Claudia Alicia
CUIL 27142711139Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina**Productos Médicos**
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA**INAME**
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA**INAL**
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA**Sede Alsina**
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA**Sede Central**
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 28 DE ENERO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 869

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59377**

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BALIARDA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6890

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DU 19.02.10 30

Nombre Genérico (IFA/s): DULOXETINA

Concentración: 30 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA CON MICROGRANULOS
GASTRORRESISTENTES

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

DULOXETINA 30 mg COMO DULOXETINA CLORHIDRATO 33,68 mg

Excipiente (s)

MANITOL 48,71 mg PELLETS
SACAROSA 17,97 mg PELLETS
ALMIDON DE MAIZ 45,49 mg PELLETS
LAURIL SULFATO DE SODIO 1,26 mg PELLETS
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 10,79 mg PELLETS
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA FTALATO 15,89 mg PELLETS
ALCOHOL CETILICO 1,59 mg PELLETS
DIOXIDO DE TITANIO 0,04 mg CÁPSULA
GELATINA 50,36 mg CÁPSULA
AGUA 9,6 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 1,16 mg PELLETS

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLISTER X 7 CÁPSULAS

BLISTER X 14 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 14 CÁPSULAS (1 BLISTER X 14 CÁPSULAS O 2 BLISTERS X 7 CÁPSULAS)

28 CÁPSULAS (2 BLISTERS X 14 CÁPSULAS O 4 BLISTERS X 7 CÁPSULAS)

Presentaciones: 14, 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N06AX21

Acción terapéutica: Antidepresivo

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Trastorno depresivo mayor en adultos (según DSM IV). Trastorno de ansiedad generalizada en adultos y en pacientes pediátricos mayor o igual a 7 años de edad (según DSM IV). Dolor neuropático periférico de origen diabético en adultos. Fibromialgia en adultos y en adolescentes mayor o igual a 13 años de edad. Dolor musculoesquelético crónico en adultos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	DI-2018-1789-APN-ANMAT# MSYDS	ALBERTI 1239/41/43/45/53/55/65/69	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
BALIARDA S.A.	DI-2018-1789-APN-ANMAT# MSYDS	SAAVEDRA 1234/36/42/48/54/60/62/68/70	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	DI-2018-1789-APN-ANMAT# MSYDS	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	DI-2018-1789-APN-ANMAT# MSYDS	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: DU 19.02.10 60

Nombre Genérico (IFA/s): DULOXETINA

Concentración: 60 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA CON MICROGRANULOS GASTRORRESISTENTES

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

DULOXETINA 60 mg COMO DULOXETINA CLORHIDRATO 67,36 mg

Excipiente (s)

MANITOL 97,42 mg PELLETS
SACAROSA 35,94 mg PELLETS
ALMIDON DE MAIZ 90,99 mg PELLETS
LAURIL SULFATO DE SODIO 2,52 mg PELLETS
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 21,57 mg PELLETS
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA FTALATO 31,78 mg PELLETS
ALCOHOL CETILICO 3,18 mg PELLETS
DIOXIDO DE TITANIO 2,32 mg PELLETS
DIOXIDO DE TITANIO 0,05 mg CÁPSULA
GELATINA 63,79 mg CÁPSULA
AGUA 12,16 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLISTER X 7 CÁPSULAS

BLISTER X 14 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 14 CÁPSULAS (1 BLISTER X 14 CÁPSULAS O 2 BLISTERS X 7 CÁPSULAS)

28 CÁPSULAS (2 BLISTERS X 14 CÁPSULAS O 4 BLISTERS X 7 CÁPSULAS)

Presentaciones: 14, 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N06AX21

Acción terapéutica: Antidepresivo

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Trastorno depresivo mayor en adultos (según DSM IV). Trastorno de ansiedad generalizada en adultos y en pacientes pediátricos mayor o igual a 7 años de edad (según DSM IV). Dolor neuropático periférico de origen diabético en adultos. Fibromialgia en adultos y en adolescentes mayor o igual a 13 años de edad. Dolor musculoesquelético crónico en adultos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A	DI-2018-1789-APNANMAT# MSYDS	ALBERTI 1239/41/43/45/53/55/65/69	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
BALIARDA S.A.	DI-2018-1789-APN-ANMAT# MSYDS	SAAVEDRA 1234/36/42/48/54/60/62/68/70	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	DI-2018-1789-APN-ANMAT# MSYDS	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	DI-2018-1789-APN-ANMAT# MSYDS	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000078-19-0

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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