



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

2012 - Año de Homenaje al doctor D MANUEL BELGRANO.

DISPOSICIÓN N°

1181

BUENOS AIRES, 29 FEB 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006826-10-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BALIARDA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento

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



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

2012 - Año de Homenaje al doctor D MANUEL BELGRANO.

de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

[Handwritten signature]



DISPOSICIÓN N° 1181

2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO.

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DU 09.12.10 y nombre/s genérico/s DULOXETINA (COMO CLORHIDRATO), la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por BALIARDA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE



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

DISPOSICIÓN N° **1181**

2012 - Año de Homenaje al doctor D MANUEL BELGRANO.

SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-006826-10-5

DISPOSICIÓN N°: **1181**

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



2012 - Año de Homenaje al doctor D MANUEL BELGRANO.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD
MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: 1181

Nombre comercial: DU 09.12.10

Nombre/s genérico/s: DULOXETINA (COMO CLORHIDRATO)

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SAAVEDRA N° 1260/62 CABA

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

5.
Forma farmacéutica: CAPSULAS C/MICROGRANULOS GASTRORRESISTENTES.

Nombre Comercial: DU 09.12.10. 30

Clasificación ATC: N06AX21.

Indicación/es autorizada/s: Trastorno depresivo mayor (según DSM IV).

Trastorno de ansiedad generalizada (según DSM IV). Dolor neuropático periférico de origen diabético. Fibromialgia. Dolor músculo- esquelético crónico.

Dolor lumbar crónico.
H



2012 - Año de Homenaje al doctor D MANUEL BELGRANO.

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

Concentración/es: 30,0 mg de DULOXETINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DULOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 30,0 mg.

Excipientes: TALCO 2,12 mg, DIOXIDO DE TITANIO 2,12 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 16,94 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 1,06 mg, ALCOHOL CETOESTEARILICO 1,06 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 1,76 mg, CARBONATO DE CALCIO 12,88 mg, POVIDONA K 30 0,35 mg, EUDRAGIT L-100 16,59 mg, AZUCAR LIQUIDA 50,12 mg, ESFERAS DE AZUCAR 24,53 mg, MANITOL 16,94 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC-PVCD CRISTAL CON BARRERA U.V.

Presentación: 7, 14, 20, 28, 30, 60 CAPSULAS

Contenido por unidad de venta: 7, 14, 20, 28, 30 Y 60 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: MANTENER EN LUGAR SECO. TEMPERATURA NO SUPERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS C/MICROGRANULOS GASTRORRESISTENTES

Nombre Comercial: DU 09.12.10. 60

91
A



2012 - Año de Homenaje al doctor D MANUEL BELGRANO.

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

Clasificación ATC: N06AX21.

Indicación/es autorizada/s: Trastorno depresivo mayor (según DSM IV).
Trastorno de ansiedad generalizada (según DSM IV). Dolor neuropático
periférico de origen diabético. Fibromialgia. Dolor músculo- esquelético crónico.
Dolor lumbar crónico.

Concentración/es: 60,0 mg de DULOXETINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DULOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 60,0 mg.

Excipientes: TALCO 4,24 mg, DIOXIDO DE TITANIO 4,24 mg,
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 33,88 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 2,12
mg, ALCOHOL CETOESTEARILICO 2,12 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO
3,53 mg, CARBONATO DE CALCIO 25,76 mg, POVIDONA K 30 0,71 mg,
EUDRAGIT L-100 33,18 mg, AZUCAR LIQUIDA 100,24 mg, ESFERAS DE
AZUCAR 49,06 mg, MANITOL 33,88 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC-PVCD CRISTAL CON BARRERA U.V.

Presentación: 7, 14, 20, 28, 30, 60 CAPSULAS

Contenido por unidad de venta: 7, 14, 20, 28, 30 Y 60 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses

S



2012 - Año de Homenaje al doctor D MANUEL BELGRANO.

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

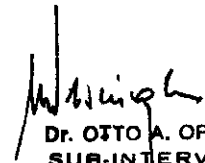
Forma de conservación: MANTENER EN LUGAR SECO. TEMPERATURA NO SUPERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: 1181

M

GR


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



2012 - Año de Homenaje al doctor D MANUEL BELGRANO.

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

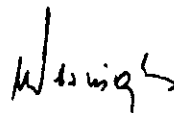
ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

9181


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



2012 - Año de Homenaje al doctor D MANUEL BELGRANO.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-006826-10-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1181, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por BALIARDA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DU 09.12.10

Nombre/s genérico/s: DULOXETINA (COMO CLORHIDRATO)

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SAAVEDRA N° 1260/62 CABA

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS C/MICROGRANULOS GASTRORRESISTENTES.

Nombre Comercial: DU 09.12.10. 30

Clasificación ATC: N06AX21.



2012 - Año de Homenaje al doctor D MANUEL BELGRANO.

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

Indicación/es autorizada/s: Trastorno depresivo mayor (según DSM IV).
Trastorno de ansiedad generalizada (según DSM IV). Dolor neuropático
periférico de origen diabético. Fibromialgia. Dolor músculo- esquelético crónico.
Dolor lumbar crónico.

Concentración/es: 30,0 mg de DULOXETINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DULOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 30,0 mg.

Excipientes: TALCO 2,12 mg, DIOXIDO DE TITANIO 2,12 mg,
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 16,94 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 1,06
mg, ALCOHOL CETOESTEARILICO 1,06 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO
1,76 mg, CARBONATO DE CALCIO 12,88 mg, POVIDONA K 30 0,35 mg,
EUDRAGIT L-100 16,59 mg, AZUCAR LIQUIDA 50,12 mg, ESFERAS DE AZUCAR
24,53 mg, MANITOL 16,94 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC-PVCD CRISTAL CON BARRERA U.V.

Presentación: 7, 14, 20, 28, 30, 60 CAPSULAS

Contenido por unidad de venta: 7, 14, 20, 28, 30 Y 60 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: MANTENER EN LUGAR SECO. TEMPERATURA NO
SUPERIOR A 30°C.

51





2012 - Año de Homenaje al doctor D MANUEL BELGRANO.

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS C/MICROGRANULOS GASTRORRESISTENTES

Nombre Comercial: DU 09.12.10. 60

Clasificación ATC: N06AX21.

Indicación/es autorizada/s: Trastorno depresivo mayor (según DSM IV).
Trastorno de ansiedad generalizada (según DSM IV). Dolor neuropático
periférico de origen diabético. Fibromialgia. Dolor músculo- esquelético crónico.
Dolor lumbar crónico.

Concentración/es: 60,0 mg de DULOXETINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DULOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 60,0 mg.

5, Excipientes: TALCO 4,24 mg, DIOXIDO DE TITANIO 4,24 mg,
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 33,88 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 2,12
mg, ALCOHOL CETOESTEARILICO 2,12 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO
3,53 mg, CARBONATO DE CALCIO 25,76 mg, POVIDONA K 30 0,71 mg,
EUDRAGIT L-100 33,18 mg, AZUCAR LIQUIDA 100,24 mg, ESFERAS DE
AZUCAR 49,06 mg, MANITOL 33,88 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC-PVCD CRISTAL CON BARRERA U.V.

↪



2012 - Año de Homenaje al doctor D MANUEL BELGRANO.

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

Presentación: 7, 14, 20, 28, 30, 60 CAPSULAS

Contenido por unidad de venta: 7, 14, 20, 28, 30 Y 60 CAPSULAS.

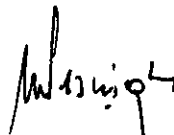
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: MANTENER EN LUGAR SECO. TEMPERATURA NO SUPERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a BALIARDA S.A. el Certificado N° **566 1 1**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 29 FEB 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1 1 8 1**


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

Proyecto de Rótulo

DU 09.12.10 30

DULOXETINA

Cápsulas con gránulos gastroresistentes

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 7 cápsulas con gránulos gastroresistentes

FORMULA:

Cada cápsula con gránulos gastroresistentes contiene:

Duloxetina (como clorhidrato)	30,0 mg
Excipientes:	
Carbonato de calcio	12,88 mg
Almidón sodio glicolato	1,76 mg
Laurilsulfato de sodio	1,06 mg
Manitol	16,94 mg
Azúcar en pellets	24,53 mg
Povidona K30	0,35 mg
Azúcar en solución acuosa	50,12 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	16,94 mg
Talco	2,12 mg
Eudragit L100	16,59 mg
Dióxido de titanio	2,12 mg
Alcohol cetosteárico	1,06 mg

POSOLOGÍA:

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 en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Partida Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para los envases con 14, 20, 28, 30 y 60 cápsulas con gránulos gastroresistentes.


OSCAR A. DODERO
APODERADO


Dr. MARCELO G. TASSONE
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA N° 12627

1181



Proyecto de Rótulo

DU 09.12.10 60

DULOXETINA

Cápsulas con gránulos gastroresistentes

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 7 cápsulas con gránulos gastroresistentes

FORMULA:

Cada cápsula con gránulos gastroresistentes contiene:

Duloxetina (como clorhidrato)	60,0 mg
Excipientes:	
Carbonato de calcio	25,76 mg
Almidón sodio glicolato	3,53 mg
Laurilsulfato de sodio	2,12 mg
Manitol	33,88 mg
Azúcar en pellets	49,06 mg
Povidona K30	0,71 mg
Azúcar en solución acuosa	100,24 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	33,88 mg
Talco	4,24 mg
Eudragit L100	33,18 mg
Dióxido de titanio	4,24 mg
Alcohol Cetosteárfico	2,12 mg

POSOLOGÍA:

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 en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.


Partida Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Bañarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para los envases con 14, 20, 28, 30 y 60 cápsulas con gránulos gastroresistentes.
OSCAR A. DODERO
APODERADO
Dr. MARCELO G. TASSONE
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA N° 12627



Proyecto de Prospecto

DU 09.12.10 30 / 60

DULOXETINA

Cápsulas con gránulos gastroresistentes

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA:

Cada cápsula con gránulos gastroresistentes de DU 09.12.10 30 contiene:

Duloxetina (como clorhidrato) 30,0 mg

Excipientes:

Carbonato de calcio 12,88 mg

Almidón sodio glicolato 1,76 mg

Laurilsulfato de sodio 1,06 mg

Manitol 16,94 mg

Azúcar en pellets 24,53 mg

Povidona K30 0,35 mg

Azúcar en solución acuosa 50,12 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 16,94 mg

Talco 2,12 mg

Eudragit L100 16,59 mg

Dióxido de titanio 2,12 mg

Alcohol cetosteárilico 1,06 mg

Cada cápsula con gránulos gastroresistentes de DU 09.12.10 60 contiene:

Duloxetina (como clorhidrato) 60,0 mg

Excipientes:

Carbonato de calcio 25,76 mg

Almidón sodio glicolato 3,53 mg

Laurilsulfato de sodio 2,12 mg

Manitol 33,88 mg

Azúcar en pellets 49,06 mg

Povidona K30 0,71 mg

Azúcar en solución acuosa 100,24 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 33,88 mg


Talco 4,24 mg

Eudragit L100 33,18 mg

Dióxido de titanio 4,24 mg

Alcohol cetosteárilico 2,12 mg


Dra. Estela Ferreyra
Aprobada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Antidepresivo.

INDICACIONES:

Trastorno depresivo mayor (según DSM IV).

Trastorno de ansiedad generalizada (según DSM IV).

Dolor neuropático periférico de origen diabético.

Fibromialgia.

Dolor músculo-esquelético crónico.

Dolor lumbar crónico.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**ACCIÓN 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 la duloxetina es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina neuronal, y un inhibidor débil de la recaptación de dopamina. In vitro, la duloxetina carece de afinidad significativa por los receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos, opioides, glutamatérgico y gabaérgicos. La duloxetina no inhibe a la monoaminoxidasa (MAO).

FARMACOCINÉTICA

Absorción: administrado por vía oral, la 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 duloxetina 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 duloxetina por la noche se observa un retraso de 3 horas en su absorción y un incremento de un tercio en el clearance aparente de duloxetina, en comparación con la administración por la mañana.

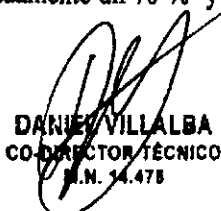
La duloxetina presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutico.

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

Distribución: la duloxetina presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (> 90 %), la cual no es afectada por el deterioro hepático o renal. El volumen medio de distribución aparente es de 1640 l.

Metabolismo: la duloxetina 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 orina son el glucurónido conjugado de 4-hidroxi duloxetina y el sulfato conjugado de 5-hidroxi, 6-metoxi duloxetina. Dichos metabolitos no contribuyen significativamente a la actividad farmacológica de la duloxetina. Aproximadamente un 70 % y 20 % de la


Dra. Estela Ferréyra
Aprobada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

dosis administrada es excretada en forma de metabolitos en orina y heces, respectivamente. Menos del 1 % de la duloxetina es excretado sin cambios en la orina.

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

Situaciones clínicas particulares:

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

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

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) tratados con 20 mg de duloxetina, el ABC de duloxetina 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 estadio terminal es limitada. Luego de la administración de una dosis de 60 mg de duloxetina en pacientes con enfermedad renal en estadio 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.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

- Tratamiento inicial:

Trastorno depresivo mayor:


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 60 mg/día, administrados en una o dos tomas diarias. 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. La seguridad de dosis superiores a 120 mg/día no ha sido evaluada adecuadamente.

Trastorno de ansiedad generalizada:


Dra. Estela Ferreyra
Aprobada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478



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

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. La seguridad de dosis superiores a 120 mg/día no ha sido evaluada adecuadamente.

Dolor neuropático periférico de origen diabético:

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

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

Fibromialgia:

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. Dosis superiores a 60 mg/día no mostraron beneficios adicionales y fueron peor toleradas.

Dolor músculo-esquelético crónico:

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 peor toleradas.

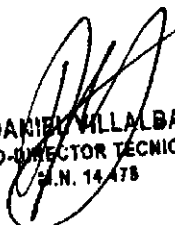
Dolor lumbar crónico:

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 o dos semanas, la cual podrá ser luego titulada a 60 mg/día. Algunos pacientes pueden responder en la primera semana. Dosis superiores a 60 mg/día no mostraron beneficios adicionales y fueron peor toleradas. La seguridad de dosis superiores a 120 mg/día no ha sido evaluada.

- Tratamiento de mantenimiento:

Trastorno depresivo mayor: es reconocido que el tratamiento de los episodios de depresión mayor requiere varios meses de terapia farmacológica sostenida. La eficacia para retrasar las recaídas fue demostrada en un estudio clínico placebo controlado en el cual los pacientes que habían respondido al tratamiento agudo de


Dra. Estela Perreyra


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
S.N. 14 178



12 semanas de duración, continuaron el tratamiento con igual dosis a la administrada durante la fase de estabilización aguda durante 6 meses.

La dosis recomendada es 60 mg/día administrados en una única toma diaria.

Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de continuar con un tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para tal tratamiento.

Trastorno de ansiedad generalizada: es reconocido que el tratamiento de los episodios del trastorno de ansiedad generalizada requiere varios meses de terapia farmacológica sostenida. La eficacia para retrasar las recaídas fue demostrada en un estudio clínico placebo controlado en el cual los pacientes que habían respondido al tratamiento agudo de 26 semanas de duración, continuaron el tratamiento con igual dosis a la administrada durante la fase de estabilización aguda.

El rango de dosis recomendado es 60-120 mg/día administrados en una única toma diaria.

Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de continuar con un tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para tal tratamiento.

Dolor neuropático periférico de origen diabético: dado que la evolución de la neuropatía periférica de origen diabético es altamente variable y el manejo del dolor es empírico, se deberá evaluar la efectividad de duloxetina de manera individual. La eficacia de duloxetina a largo plazo, es decir por más de 12 semanas, no ha sido evaluada sistemáticamente.

Fibromialgia / Dolor músculo-esquelético crónico / Dolor lumbar crónico: la eficacia de duloxetina en el tratamiento de la fibromialgia, dolor músculo-esquelético crónico y dolor lumbar crónico fue establecida en estudios clínicos placebo controlados de hasta 3 meses de duración. La eficacia de duloxetina a largo plazo no ha sido evaluada sistemáticamente. En consecuencia, el médico que elija prescribir duloxetina por períodos prolongados deberá evaluar la respuesta individual del paciente.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática/renal: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Véase CONTRAINDICACIONES).

Pacientes ancianos: 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 de titulación de la dosis.

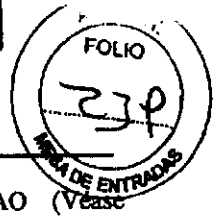
Discontinuación del tratamiento: cuando se desea discontinuar el tratamiento luego de más de una semana de tratamiento, en general es recomendable reducir la dosis en forma escalonada para minimizar el riesgo de síntomas de supresión.

Ante la aparición de síntomas intolerables luego de la disminución de la dosis o 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.

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


Dra. Estela Ferreyra
Apujareda


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.178



del tratamiento con duloxetine hasta el comienzo del tratamiento con un IMAO (CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS).

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 cualquiera de los componentes del producto. Tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminooxidasa, tioridazina. Glaucoma de ángulo estrecho no controlado. Insuficiencia hepática. Insuficiencia renal severa.

ADVERTENCIAS:

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 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 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.

En pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartido tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) se han reportado 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 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 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.

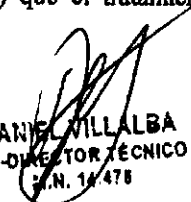
Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

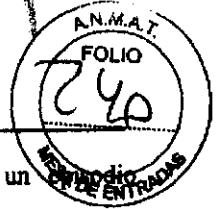
Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

Trastorno Bipolar: un episodio de depresión mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. Generalmente se cree (aunque no se ha establecido en estudios clínicos) que el tratamiento de tales


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
N. 14/478



episodios con antidepresivos puede incrementar la probabilidad de precipitación de un maníaco/mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Sin embargo, antes del inicio del tratamiento con antidepresivos, los pacientes deben ser evaluados adecuadamente para determinar si existe el riesgo de trastorno bipolar; tal evaluación deberá incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar, y depresión.


El producto no está indicado en depresión bipolar.

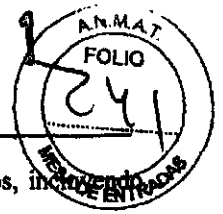
Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAOs): se han reportado reacciones serias, algunas veces fatales, en pacientes bajo tratamiento simultáneo con un inhibidor de la recaptación de serotonina (IRS) e inhibidores de la MAO (IMAO) como así también en pacientes que han discontinuado recientemente un tratamiento antidepresivo con un IRS y han comenzado la terapia con un IMAO, incluyendo hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen agitación extrema, progresando a delirio y coma. Algunos casos se presentaron con rasgos semejantes al síndrome neuroléptico maligno. Deberán transcurrir al menos 14 días entre la discontinuación de un tratamiento con un IMAO y la iniciación de un tratamiento con duloxetina. Del mismo modo, deberán transcurrir al menos 5 días luego de la discontinuación del tratamiento con duloxetina y antes de comenzar el tratamiento con un IMAO (Véase CONTRAINDICACIONES).

Midriasis: en estudios clínicos, duloxetina se asoció con un incremento del riesgo de midriasis (Véase CONTRAINDICACIONES).

Síndrome serotoninérgico: se ha reportado el desarrollo de un potencial síndrome serotoninérgico con riesgo de vida ó reacciones símil síndrome neuroléptico maligno durante la monoterapia con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNs), incluyendo duloxetina, pero particularmente durante la coadministración con drogas serotoninérgicas (incluyendo triptanos), drogas que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAOs), antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (ej. agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (ej. taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), anormalidades neuromusculares (ej. hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (ej. náuseas, vómito, diarrea). El síndrome serotoninérgico, en su forma más severa puede asemejarse al síndrome neuroléptico maligno. La administración concomitante de duloxetina e IMAOs para el tratamiento de la depresión se encuentra contraindicada (Véase CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS, Inhibidores de la monoaminoxidasa). Si el tratamiento concomitante de duloxetina con un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (triptano), está clínicamente justificado, se recomienda un cuidadoso monitoreo del paciente, en particular al inicio del tratamiento y durante la titulación de la dosis. No se recomienda la administración concomitante de venlafaxina y precursores de serotonina (ej. triptofano).


Dra. Estela Ferreyra
Aprobada


DANIEL VILLALBA
COORDINADOR TÉCNICO
M.N. 74.475



El tratamiento concomitante con duloxetina y 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.

Capacidad para conducir: si bien en estudios clínicos no se demostró que la duloxetina deteriore el desempeño psicomotor, la función cognitiva o memoria, dicho fármaco puede asociarse con sedación y mareo. En consecuencia, deberá advertirse a aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental, que la administración de duloxetina puede influir sobre la capacidad de reacción, debiendo por ello evitarse estas actividades hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.

A pesar de que la duloxetina no aumenta el deterioro de habilidades mentales y motoras provocadas por el alcohol, los pacientes deberían ser aconsejados de evitar consumir alcohol durante el tratamiento con duloxetina.

PRECAUCIONES:

Generales: el producto contiene sacarosa. Se recomienda precaución durante la administración del producto en pacientes diabéticos.

Hepatotoxicidad: se reportaron casos de insuficiencia hepática, algunas 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.

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 ictericia colestática con elevación mínima de los niveles de transaminasas y, en pacientes con cirrosis o enfermedad hepática crónica, niveles elevados de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina.

En estudios clínicos pre-marketing, la duloxetina incrementó el riesgo de elevación de las transaminasas. Un 0,3 % de los pacientes tratados con duloxetina discontinuaron el tratamiento debido a este secundarismo. En dichos pacientes, el tiempo promedio para la detección de la elevación de las transaminasas fue de alrededor de 2 meses.

En estudios clínicos se reportó elevación de los niveles de las transaminasas (> 3 veces el límite superior normal) en 1,1 % de los pacientes tratados con duloxetina, en comparación con el 0,2 % de los pacientes que recibieron placebo.

Dado que la duloxetina y el alcohol pueden causar injuria hepática y que la duloxetina puede agravar la enfermedad hepática preexistente, se recomienda no administrar el producto en pacientes con importante ingesta habitual de alcohol o evidencia de enfermedad hepática crónica.

Sangrado anormal: el uso de ISRSs e IRSNs, incluyendo duloxetina, en especial en asociación con drogas antiinflamatorias, warfarina u otros anticoagulantes, puede incrementar el riesgo de episodios de sangrado (ej. equimosis, hematomas, epistaxis, petequias, hemorragias). Estudios epidemiológicos han demostrado


Dra. Estela Ferreyra
Apuerada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

una asociación entre el uso de drogas que interfieren en la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado del tracto gastrointestinal. Se deberá advertir a los pacientes acerca del riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de sertralina con AINEs, aspirina u otras drogas que afectan la coagulación.

Manía / hipomanía: en estudios pre-marketing en pacientes con trastorno depresivo mayor se reportó activación de la manía ó la hipomanía en aproximadamente 0,1 % de los pacientes tratados con duloxetina. Como con todos los antidepresivos el producto debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

Reacciones cutáneas severas: durante el tratamiento de duloxetina puede 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.

Convulsiones: duloxetina no fue sistemáticamente evaluada en pacientes con convulsiones. En estudios premarketing se informaron convulsiones en el 0,03 % de los pacientes tratados con duloxetina. El producto debe ser administrado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Efecto sobre la presión arterial: en estudios clínicos, el tratamiento con duloxetina se asoció con un incremento de hasta 2,1 mm Hg en la presión sistólica y de hasta 2,3 mm Hg en la presión diastólica. Se recomienda monitorear la presión arterial antes del inicio del tratamiento y periódicamente a partir de entonces.

Hipotensión ortostática y síncope: durante el tratamiento con dosis terapéuticas de duloxetina se reportó hipotensión ortostática y síncope. En general, dichos secundarismos 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 hipotensión se incrementa en pacientes tratados con drogas que inducen hipotensión ortostática (ej. antihipertensivos) o son 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 y/o síncope.

Discontinuación del tratamiento: luego de la interrupción o reducción abrupta de la dosis de duloxetina se reportaron los siguientes síntomas con una incidencia ≥ 1 % y superior a placebo: mareo, náusea, cefalea, fatiga, parestesia, vómito, irritabilidad, pesadillas, insomnio, diarrea, ansiedad, hiperhidrosis y vértigo. En consecuencia, se recomienda una discontinuación gradual del tratamiento y el monitoreo de los pacientes durante esta etapa (Véase POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

Hiponatremia: durante el tratamiento con duloxetina, al igual que con otros ISRSs e IRSNs, puede presentarse hiponatremia. Algunos casos pueden deberse a la presencia de un cuadro de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen: cefalea, trastornos en la concentración, trastorno de la memoria, confusión, debilidad, inestabilidad y, en casos más severos,



Dra. Estela Ferreyra
Aprobada



DANIEL VILLALBA
COORDINADOR TÉCNICO
A.N. 14.478

alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte. Este secundarismo deberá tenerse en cuenta particularmente en pacientes ancianos, 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 extremas, la 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.

La duloxetina no ha sido evaluada sistemáticamente en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los 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, se observó un incremento superior a placebo en los valores de glucemia en ayunas y hemoglobina glicosilada.

Disuria y retención urinaria: la duloxetina afecta la resistencia uretral. Se reportaron casos de disuria que requirieron hospitalización y cateterización. Ante la aparición de dicho síntoma se deberá evaluar la relación con el tratamiento con duloxetina.

Abuso y dependencia: en estudios en animales, la duloxetina no demostró potencial de abuso ni dependencia. 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.

Uso en geriatría: 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 ancianos tratados con IRSs e IRSNs, incluyendo duloxetina. (Véase POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia hepática y renal: Véase POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y CONTRAINDICACIONES.

Empleo pediátrico: no se ha establecido la eficacia y seguridad en este grupo etario.

Embarazo: en estudios de reproducción en animales, se demostró que duloxetina posee efectos adversos sobre el desarrollo embrionario 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 (ej. 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.



Dra. Estela Ferreyra
Aprobada



DANIEL VILLALBA
COORDINADOR TÉCNICO
A.N. 14.478

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

Lactancia: la duloxetina se excreta en la leche materna. Dado que no se ha establecido la seguridad de duloxetina en lactantes, se desaconseja su empleo en madres que amamantan.

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 $C_{máx}$ y una prolongación de 3 veces en su vida media. Otras drogas inhibidoras del CYP1A2 incluyen cimetidina y quinolinas tales como ciprofloxacina y enoxacina. Se desaconseja la administración conjunta de duloxetina e inhibidores potentes del CYP1A2.

Inhibidores del CYP2D6: el tratamiento concomitante de duloxetina (40 mg una vez al día) y paroxetina (20 mg una vez al día) incrementó un 60 % el ABC de duloxetina. Efectos similares son de esperar con otros inhibidores del CYP2D6 (ej. fluoxetina, quinidina).

Inhibidores del CYP1A2 y 2D6: la administración concomitante de duloxetina (40 mg dos veces al día) con fluvoxamina (100 mg), un potente inhibidor del CYP1A2, en metabolizadores lentos del CYP2D6 produjo un incremento de 6 veces en el ABC y $C_{máx}$ de duloxetina.

Drogas metabolizadas por el CYP1A2: estudios de interacción in vitro demostraron que la duloxetina no induce la actividad del CYP1A2. En consecuencia, no es de esperar un incremento en el metabolismo de sustratos del CYP1A2 (ej. teofilina, cafeína), aunque no se han realizado estudios clínicos hasta el momento. Duloxetina es un inhibidor del CYP1A2. Estudios clínicos demostraron un incremento del ABC de teofilina durante la coadministración de duloxetina (60 mg dos veces al día).

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


Drogas metabolizadas por el CYP2C9 / CYP2C19: in vitro, la duloxetina no es un inhibidor de la actividad del CYP2C9 ni 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.

Drogas metabolizadas por el CYP3A: in vitro, la duloxetina no es un inhibidor ni un inductor de la actividad del CYP3A. En consecuencia, no es de prever la inducción o inhibición del metabolismo de sustratos del CYP3A (ej. anticonceptivos orales, esteroides) durante el tratamiento con duloxetina, aunque no se han realizado estudios clínicos hasta el momento.

Drogas que interfieren en la hemostasis (ej. AINEs, aspirina, warfarina): 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).



Dra. Estera Ferrer
Aprobada



DANIEL VILLALBA
COORDINADOR TÉCNICO
M.N. 14.478



Lorazepam / Temazepam: no se observaron cambios en la farmacocinética de duloxetina durante la coadministración de duloxetina y lorazepam o temazepam 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, la duloxetina es hidrolizada a naftol. Drogas que incrementan el pH gastrointestinal pueden conducir a una liberación temprana de la duloxetina. Sin embargo, la coadministración de antiácidos de aluminio y magnesio ó famotidina con duloxetina (40 mg), no tuvo un efecto significativo en la velocidad y extensión de la absorción de duloxetina. Se desconoce si la administración de inhibidores de la bomba de protones afecta la absorción de duloxetina.

Inhibidores de la MAO: Véase CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS.

Drogas serotoninérgicas: se recomienda precaución durante la administración concomitante de duloxetina y otras drogas que puedan afectar el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos (ej. triptanos, linezólida, litio, tramadol, hipérico). No se recomienda la administración concomitante de duloxetina y otros ISRSs e IRSNs o triptofanos (Véase ADVERTENCIAS).

Triptanos: se reportaron raros casos de síndrome serotoninérgico durante la administración concomitante de ISRS y un triptano. Si el tratamiento concomitante de duloxetina y un triptano, está clínicamente justificado, se recomienda un cuidadoso monitoreo del paciente, en particular al inicio del tratamiento y durante la titulación de la dosis (Véase ADVERTENCIAS).

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

Drogas con fuerte unión a proteínas plasmáticas: dado que la duloxetina presenta una alta unión a proteínas plasmáticas, la administración de duloxetina a pacientes bajo tratamiento con otras drogas que se ligan fuertemente a proteínas, podría ocasionar un aumento en las concentraciones libres de éstas y conducir a reacciones adversas.

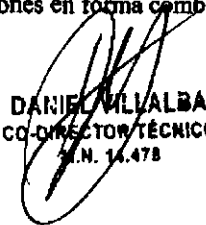
REACCIONES ADVERSAS:

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento: con una frecuencia $\geq 1\%$ y considerando las indicaciones en forma combinada, se reportaron: náusea, vómito, mareo, somnolencia, fatiga.

Reacciones adversas más frecuentemente reportadas en asociación con el uso de duloxetina independientemente de la indicación: con una frecuencia $\geq 5\%$ y superior a la observada con placebo se reportaron: náusea, sequedad bucal, constipación, somnolencia, hiperhidrosis, disminución del apetito, cefalea, fatiga, insomnio, mareo, diarrea, hiperhidrosis.

A continuación se describen otras reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados, observadas con frecuencia $\geq 1\%$ y superior a placebo, considerando las indicaciones en forma combinada:


Dra. Estela Ferreyra
Aprobada


DANIEL ALLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478



Cardiovasculares: palpitaciones.

Sensoriales: visión borrosa.

Gastrointestinales: náusea, sequedad bucal, diarrea, constipación, dolor abdominal, vómito, dispepsia, heces blandas, flatulencia.

Metabólicos y Nutricionales: disminución de peso, aumento de peso, disminución del apetito, anorexia.

Musculoesqueléticos: calambres musculares, mialgia.

Nerviosos: mareo, somnolencia, temblor, cefalea, parestesia/hipoestesia, migraña, disgeusia, letargo.

Psiquiátricos: insomnio, agitación, ansiedad, disminución de la libido, trastornos en el orgasmo, trastornos del sueño.

Genitourinarios: disfunción eréctil, trastornos de la eyaculación, polaquiuria.

Respiratorios: bostezos, nasofaringitis, tos, dolor faringo-laríngeo.

Dermatológicos: hiperhidrosis, rash, prurito.

Vasculares: tuforadas.

Inmunológicos: alergia estacional.

Infecciosos: infección del tracto urinario, gripe, gastroenteritis viral.

Otros: fatiga, astenia, fiebre, vértigo, escalofríos.

Cambios en los signos vitales: el tratamiento con duloxetina se asoció con un aumento promedio de la frecuencia del pulso de aproximadamente 2 latidos por minuto y un incremento promedio de hasta 2,1 y 2,3 mm Hg en la presión sistólica y diastólica respectivamente.

Cambios en el ECG: en estudios clínicos no se observaron diferencias clínicamente significativas en los intervalos QT, QRS, PR y QTc en los pacientes tratados con duloxetina, en comparación con placebo.

Cambios en los exámenes 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 (Véase PRECAUCIONES – Hepatotoxicidad).

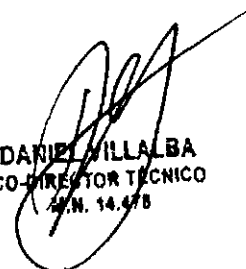
Cambios en el peso: en estudios clínicos controlados, se observó una pérdida promedio de aproximadamente 0,5 kg de peso corporal en los pacientes tratados con duloxetina, en comparación con el incremento de 0,2 kg observado en el grupo placebo.

Reportes post-comercialización: desde la introducción de duloxetina en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas: reacciones anafilácticas, agresión, edema angioneurótico, eritema multiforme, trastornos extrapiramidales, glaucoma, sangrado ginecológico, alucinaciones, hiperglucemia, 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.


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL WILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

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

Tratamiento: no se conocen antídotos de la 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 al gran volumen de distribución del clorhidrato de duloxetina, la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la transfusión son de escasa utilidad.

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

PRESENTACIÓN:

DU 09.12.10 30 / 60: Envase conteniendo 7, 14, 20, 28, 30 y 60 cápsulas con gránulos 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 en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Última revisión: ... / ... / ...


Dra. Estela Ferreyra
Apuerada


DANIEL WILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
I.M.N. 14.475