

Proyecto de Prospecto

DULOXIN[®]

DULOXETINA 30 y 60 mg

Cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico
Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada cápsula con gránulos con recubrimiento entérico de DULOXIN[®] 30 mg contiene:

Duloxetina (*) 30,00 mg

Excipientes: Azúcar (**) 60,2mg; Almidón (**) 9,8mg; Povidona K30 12,8mg; Povidona K90 6,4mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 12,3mg; Hidroxipropilmetilcelulosa Acetato Succinato 27,2mg; Trietilcitratato 6,8mg; Talco 15,3mg; Lauril sulfato de sodio 0,7mg. (*) como Duloxetina Clorhidrato 33,68mg. (**) Insumos correspondientes a las Esferas de Azúcar.

Cada cápsula con gránulos con recubrimiento entérico de DULOXIN[®] 60 mg contiene:

Duloxetina (*) 60,00 mg

Excipientes: Azúcar (**) 120,4mg; Almidón (**) 19,6mg; Povidona K30 25,6mg; Povidona K90 12,8mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 24,6mg; Hidroxipropilmetilcelulosa Acetato Succinato 54,4mg; Trietilcitratato 13,6mg; Talco 30,6mg; Lauril sulfato de sodio 1,4mg. (*) como Duloxetina Clorhidrato 67,36mg. (**) Insumos correspondientes a las Esferas de Azúcar.

CÓDIGO ATC: N06AX21.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo.

INDICACIONES

Tratamiento del trastorno depresivo (DSM IV).

Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (DSM IV).

Tratamiento del dolor neuropático periférico de origen diabético.

Tratamiento de la Fibromialgia.

Tratamiento del dolor musculoesquelético crónico (dolor lumbar, osteoartritis)

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción:

La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT) y de noradrenalina (NA). Inhibe débilmente la recaptación de dopamina sin una afinidad significativa por los receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos. La duloxetina incrementa de forma dosis-dependiente los niveles extra celulares de serotonina y noradrenalina en varias zonas del cerebro de los animales.

Propiedades farmacodinámicas:

Estudios preclínicos han demostrado que la duloxetina es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina neuronal, y un inhibidor débil de la recaptación de dopamina. La duloxetina no tiene afinidad significativa por los receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos, opioides, de glutamato y GABA in vitro. La duloxetina no inhibe la monoaminoxidasa (MAO). La duloxetina pertenece a una clase de medicamentos conocidos por afectar la resistencia uretral. Si durante el tratamiento con duloxetina aparecen síntomas de retención urinaria, debe considerarse la posibilidad de que estén relacionados con el medicamento.

Propiedades farmacocinéticas:

La duloxetina tiene una vida media de eliminación de alrededor de 12 horas (rango entre 8 y 17 horas) y su farmacocinética es proporcional a la dosis en el rango terapéutico. Por lo general, las concentraciones plasmáticas en el equilibrio se logran luego de 3 días de dosificación. La eliminación de la duloxetina ocurre principalmente a través del metabolismo hepático que involucra a dos isoenzimas del citocromo P450, la CYP1A2 y la CYP2D6.

Absorción y Distribución: se logra una buena absorción del clorhidrato de duloxetina si éste es administrado oralmente. Existe un lapso de tiempo de 2 horas y media hasta que empieza la absorción (lapso de T), las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) de duloxetina ocurrirán 6 horas después de la dosificación. Los alimentos no afectan la C_{máx} de duloxetina, pero retrasan el tiempo que lleva alcanzar las concentraciones pico de 6 a 10 horas y, disminuyen ligeramente la extensión de la absorción (AUC) en aproximadamente 10%. Existe un retraso de 3 horas en la absorción y un incremento de un tercio en la depuración aparente de la duloxetina durante la noche en comparación con la mañana.

El volumen de distribución aparente promedio es de alrededor 1.640 L. La duloxetina está altamente unida (>90%) a las proteínas en el plasma humano, uniéndose principalmente a la albúmina y a la glicoproteína ácida α-1. La unión de la duloxetina a las proteínas plasmáticas no se ve afectada por el deterioro renal o hepático.

Metabolismo y Eliminación: la biotransformación y la disposición de la duloxetina en humanos han sido determinadas después de la administración oral de la duloxetina marcada con ¹⁴C. La duloxetina constituye cerca del 3% del material total radiomarcado en el plasma, indicando que ésta experimenta un extenso metabolismo hacia numerosos metabolitos. Las principales vías de biotransformación de la duloxetina

incluyen la oxidación del anillo naftilo, seguido de una conjugación y posterior oxidación. Tanto la CYP1A2 como la CYP2D6 catalizan la oxidación del anillo de naftilo in vitro. Los metabolitos encontrados en el plasma son el glucurónido de 4-hidroxi duloxetina y el sulfato de 5-hidroxi, 6-metoxi duloxetina. Muchos metabolitos adicionales han sido identificados en la orina, algunos de ellos sólo representaban vías menores de eliminación. En la orina sólo se encuentran trazas (<1% de la dosis) de duloxetina sin cambio. La mayor parte (alrededor del 70%) de la dosis de duloxetina aparece en la orina como metabolitos de la duloxetina; cerca del 20% es excretado en las heces. La duloxetina experimenta un extenso metabolismo, pero no se ha demostrado que los principales metabolitos circulantes contribuyan significativamente en la actividad farmacológica de la duloxetina.

Poblaciones especiales:

Género: la vida media de la duloxetina es similar en hombres y mujeres. No son necesarios los ajustes de dosificación basados en el género.

Edad: en estudios clínicos previos a la comercialización de duloxetina el porcentaje de pacientes de 65 años de edad o más fue del 5,9% (143 de 2.418 pacientes) para el desorden depresivo mayor, del 33% (357 de 1.074 pacientes) para el tratamiento de DPNP; y del 7,9% (140 de los 1.761 pacientes) para fibromialgia (FM). Los estudios clínicos previos a la comercialización del GAD no incluyeron un número suficiente de personas de 65 años o más como para determinar si responden de diferente manera que las personas más jóvenes. En el desorden depresivo mayor, en el DPNP, y en los estudios de fibromialgia, en general no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre estas personas y personas más jóvenes, además otras experiencias clínicas reportadas tampoco identificaron diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, pero no se descarta una elevada sensibilidad de algunas personas de mayor edad. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (sus siglas en inglés, SSRI e SNRI, respectivamente), incluyendo duloxetina se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada, que pueden estar en mayor riesgo de este evento adverso (*ver Advertencias y precauciones. Hiponatremia*).

La farmacocinética de la duloxetina se comparó luego de una dosis simple de 40 mg en mujeres sanas mayores (65 a 77 años) y en mujeres sanas de mediana edad (32 a 50 años). No hubo diferencia en la $C_{m\acute{a}x}$, sin embargo, el área bajo la curva (AUC) de la duloxetina resultó moderadamente más elevada (cerca del 25%) y la vida media fue de alrededor de 4 horas más prolongada en las mujeres mayores. Los análisis farmacocinéticos de la población sugirieron que la depuración disminuye en aproximadamente 1% por cada año de edad en el rango de 25 a 75 años. No son necesarios los ajustes de dosificación basados en la edad del paciente (*ver Posología/Dosificación – Modo de administración. Dosificación en poblaciones especiales*).

Fumadores: la biodisponibilidad de la duloxetina parece reducirse en aproximadamente un tercio en fumadores. No se recomiendan las modificaciones de dosificación para fumadores.

Raza: no se ha conducido ningún estudio específico de farmacocinética destinado a investigar los efectos según la raza.

Insuficiencia renal: se dispone de información limitada acerca de los efectos de la duloxetina en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal (ESRD). Luego de una dosis única de 60 mg de duloxetina, los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo la curva (AUC) fueron aproximadamente 100% mayores en pacientes que sufren de enfermedades renales en estadio terminal y que reciben hemodiálisis crónica intermitente, en comparación con sujetos de función renal normal. Sin embargo, la vida media de eliminación fue similar en ambos grupos. Los valores del AUC (área bajo la curva) de los principales metabolitos de circulación, glucurónido de 4-hidroxi duloxetina y sulfato de 5-hidroxi, 6-metoxi duloxetina, excretados principalmente en la orina, fueron aproximadamente de 7 a 9 veces más elevados y se esperaría que estos aumenten aún más con una dosificación múltiple. No se han realizado estudios en pacientes con grado moderado de disfunción renal, pero el análisis farmacocinético de la población sugiere que la disfunción renal leve no tiene efectos significativos en el clearance aparente de la duloxetina. En pacientes con ESRD o insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min), se recomienda una reducción a la mitad de la dosificación (*ver Posología/Dosificación – Modo de administración. Dosificación en poblaciones especiales*).

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática clínicamente evidente, puede ocurrir una disminución en el metabolismo y eliminación de la duloxetina. Luego de una dosis única de 20 mg de duloxetina, 6 pacientes cirróticos con deterioro moderado del hígado (Child-Pugh Clase B) tuvieron un promedio de clearance plasmático de duloxetina de aproximadamente 15% del correspondiente a individuos sanos de igual género y edad, con un aumento de 5 veces en la exposición media (AUC). A pesar de que la $C_{m\acute{a}x}$ fue similar a la de los pacientes normales, en pacientes cirróticos, la vida media fue aproximadamente 3 veces más prolongada (*ver Posología/Dosificación – Modo de administración. Dosificación en poblaciones especiales; y Advertencias y Precauciones. Uso en pacientes con enfermedades concomitantes*).

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis

La cápsula de DULOXIN® debe tomarse entera y no debe ser masticada o triturada; no debe abrirse ni rociar su contenido sobre los alimentos o mezclarlo con los líquidos. Todo esto puede afectar el recubrimiento entérico. DULOXIN® debe administrarse independientemente de las comidas.

El médico tratante debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiados para cada caso en particular, no obstante, la posología y administración recomendada se detallan a continuación.

Tratamiento Inicial

Desorden depresivo mayor:

DULOXIN® deberá ser administrada desde una dosis total de 30 mg/día hasta una dosis total de 60 mg/día (en un esquema de una vez al día o dosis divididas en 30 mg dos veces al día), independientemente de las comidas. Para algunos pacientes se recomienda que el tratamiento comience con 30 mg una vez al día durante 1 semana, para permitirles que se adapten a la medicación antes de aumentarla a 60 mg una vez al día. Si bien una dosis de 120 mg/día ha demostrado ser efectiva, no existen evidencias de que dosis superiores a 60 mg/día confieran beneficio adicional. La seguridad de dosis superiores a 120 mg/día no ha sido evaluada de forma adecuada.

Dolor neuropático periférico de origen diabético:

DULOXIN® se debe administrar en una dosis total de 60 mg/día una vez al día, con o sin alimentos. Si bien se demostró la efectividad de una dosis de 120 mg/día, no hay evidencia de que una dosis superior a 60 mg confiera un beneficio adicional significativo y las dosis más altas son claramente menos toleradas. Para los pacientes en los que la tolerancia sea un problema, se puede considerar el inicio con una dosis menor. Debido a que la diabetes frecuentemente se complica con enfermedad renal, se debe considerar una dosis inicial menor y el aumento gradual de la dosis en los pacientes con deficiencia renal (*ver Características farmacológicas/propiedades. Poblaciones especiales*).

Trastorno de ansiedad generalizada:

Para la mayoría de los pacientes se recomienda una dosis total de DULOXIN® de 60 mg/día en un esquema de una vez al día, independientemente de las comidas. Para algunos pacientes, tal vez sea deseable iniciar con 30 mg una vez al día durante 1 semana, para permitir que los pacientes se adapten al medicamento antes de incrementar a la dosis recomendada de 60 mg una vez al día. Si bien una dosis de 120 mg/día ha demostrado ser efectiva, no existen evidencias de que dosis superiores a 60 mg/día confieran beneficio adicional. Sin embargo, si se decide aumentar la dosis más allá de 60 mg una vez al día, los incrementos de la dosis deben ser de 30 mg una vez al día. La seguridad de dosis superiores a 120 mg/día no ha sido evaluada de forma adecuada (*ver Características farmacológicas/propiedades*).

Fibromialgia:

DULOXIN® deberá ser administrada en una dosis total de 60 mg/día en un esquema de una vez al día, independientemente de las comidas. Para algunos pacientes se recomienda que el tratamiento comience con 30 mg una vez al día durante 1 semana, para permitirles que se adapten a la medicación antes de aumentarla a 60 mg una vez al día. Otros pacientes pueden responder a la dosis inicial de 60 mg/día. No hay pruebas de que dosis superiores a 60 mg/día confieran beneficios adicionales, incluso en pacientes que no responden a una dosis de 60 mg, y dosis superiores se asocian con una mayor tasa de reacciones adversas (*ver Características farmacológicas/propiedades*).

Dolor musculoesquelético crónico:

La dosis recomendada de DULOXIN® para el tratamiento de esta afección es de 60 mg una vez por día. La dosis se puede iniciara 30 mg/día durante una semana para permitir a los pacientes habituarse a la medicación antes de aumentar a 60 mg/día. No existe evidencia que dosis mayores aportan más beneficios terapéuticos, aún en pacientes que no responden a una dosis de 60 mg. Además dosis mayores se asocian a mayor tasa de reacciones adversas.

Mantenimiento/ Continuación/ Extensión del Tratamiento**Desorden depresivo mayor:**

Por lo general se conviene en que los episodios agudos de la depresión mayor requieren una terapia farmacológica sostenida de varios meses. No hay disponible evidencia suficiente para responder a la pregunta de cuánto tiempo debería un paciente continuar su tratamiento con DULOXIN®. Los pacientes deberán ser periódicamente evaluados a fin de determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento (*ver Características farmacológicas/propiedades*).

Dolor neuropático periférico de origen diabético:

Debido a que la evolución de la neuropatía periférica de origen diabético es muy variable y el manejo del dolor es empírico, se debe evaluar la efectividad de DULOXIN® en forma individual. La eficacia más allá de las 12 semanas no se ha estudiado sistemáticamente en ensayos clínicos controlados por placebo.

Trastorno de ansiedad generalizada:

Generalmente se acepta que los episodios del trastorno de ansiedad generalizada requieren de una terapia farmacológica sostenida por varios meses. El mantenimiento de la eficacia en el trastorno de ansiedad generalizada fue demostrado al emplear duloxetina como monoterapia. DULOXIN® debe administrarse en un rango de dosis de 60-120 mg una vez al día. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de seguir un tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para el tratamiento (*ver Características farmacológicas/propiedades*).

Fibromialgia:

La fibromialgia es reconocida como una enfermedad crónica. La eficacia de duloxetina en el tratamiento de la fibromialgia se ha demostrado en estudios placebo controlados de hasta 3 meses de duración. La eficacia de duloxetina no se demostró en estudios de mayor duración, sin embargo, la continuación del tratamiento debe basarse en la respuesta individual de cada paciente.

Dolor Musculoesquelético crónico:

No se ha demostrado la eficacia del uso de duloxetina en un período mayor a los 13 meses de tratamiento.

Dosificación en poblaciones especiales

Pacientes con deterioro renal: DULOXIN® está contraindicada en pacientes que sufren de enfermedades renales en etapa terminal o enfermedades renales severas (clearance de creatinina <30 mL/min). No se requiere ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada (clearance de creatinina de 30 a 80 mL/min) (*ver Características farmacológicas/propiedades. Poblaciones especiales*).

Pacientes con deterioro hepático: DULOXIN® está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática severa. Normalmente no se recomienda la administración de duloxetina a pacientes con alguna insuficiencia hepática (*ver Características farmacológicas/propiedades. Poblaciones especiales; y Advertencias y precauciones. Uso en pacientes con enfermedades concomitantes*).

Así como con todos los antidepresivos, la administración de DULOXIN® en pacientes con enfermedad hepática deberá ser abordada con precaución.

Pacientes ancianos: no se recomienda el ajuste de las dosis para pacientes mayores sobre la base de la edad. Sin embargo, como con cualquier fármaco, se deberá tener mucho cuidado al tratar ancianos. Cuando se individualice la dosis, se deberá tener un cuidado especial al momento de aumentar la dosis (*ver Características farmacológicas/propiedades. Poblaciones especiales*).

Mujeres embarazadas: no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por lo que la duloxetina NO debe utilizarse durante el embarazo (*ver Advertencias y precauciones. Embarazo*).

Madres en período de lactancia: debido a que se desconoce la seguridad de duloxetina en niños, NO se recomienda la administración de duloxetina a pacientes en período de lactancia (*ver Advertencias y precauciones. Mujeres en período de lactancia*).

Pacientes pediátricos: no se ha estudiado la seguridad y la eficacia de duloxetina en pacientes pediátricos. Por ello la administración de DULOXIN® a estos pacientes está contraindicada. Toda persona que considere el uso de DULOXIN® o de cualquier otro antidepresivo en pacientes pediátricos deberá evaluar los riesgos potenciales frente a la necesidad clínica.

Discontinuación del tratamiento

Como sucede con cualquier otro fármaco del tipo SSRI o SNRI, cuando se discontinúe DULOXIN® después de más de una semana de tratamiento, por lo general se recomienda que la dosificación sea reducida progresivamente para minimizar el riesgo de los síntomas de la discontinuación (*ver Advertencias y precauciones. Interrupción del tratamiento con duloxetina*).

Pacientes que cambiaron desde o hacia un inhibidor de la monoaminoxidasa

Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la suspensión de un IMAO y la iniciación de una terapia con DULOXIN®. Además, se deberán dejar pasar por lo menos 5 días luego de suspender la terapia con DULOXIN® antes de empezar una con un IMAO (*ver Contraindicaciones; y Advertencias y Precauciones. Síndrome serotoninérgico o reacciones del tipo del síndrome neuroléptico maligno (SNM)*).

CONTRAINDICACIONES

1- Hipersensibilidad a la duloxetina o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

2- *Inhibidores de la monoaminoxidasa:* DULOXIN® está contraindicada en el uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) (*ver Advertencias y Precauciones. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs)*).

2- *Glaucoma de ángulo estrecho no controlado:* en estudios clínicos, el uso de duloxetina fue asociado a un incremento del riesgo de midriasis; por lo tanto, su uso no es recomendado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no controlado.

3- *Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática.*

4- *Insuficiencia renal severa:* DULOXIN® está contraindicada en pacientes que sufren de enfermedades renales en etapa terminal o enfermedades renales severas (clearance de creatinina <30 mL/min).

5- DULOXIN® no debe utilizarse en combinación con fluvoxamina, ciprofloxacina o enoxacina (inhibidores potentes de la CYP1A2) dado que la combinación da lugar a concentraciones plasmáticas de duloxetina elevadas (*ver Advertencias y Precauciones. Interacciones medicamentosas. Potencial de otros fármacos para afectar a la duloxetina*).

6- *Hipertensión no controlada:* El inicio del tratamiento con DULOXIN® está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada, ya que esta situación podría exponer a los pacientes a un riesgo potencial de crisis hipertensiva.

7- Menores de 18 años de edad.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Úsese sólo por indicación y bajo vigilancia médica.

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

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberán 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.

La seguridad y eficacia no han sido establecidas en pacientes menores de 18 años.

a) Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOs):

En pacientes que reciben inhibidores de la recaptación de serotonina en combinación con inhibidores de la monoamino-oxidasa, han habido reportes de reacciones serias, algunas veces fatales, que incluyen hipertermia, rigidez, mioclonías, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y alteraciones en el estado mental que incluyen la agitación extrema, que si progresa puede culminar con delirios y coma. Estas reacciones también han sido reportadas en pacientes que recientemente habían discontinuado el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y que luego comenzaron con un tratamiento con un IMAO.

Algunos casos presentaron características semejantes al síndrome neuroléptico maligno. Los efectos del uso combinado de Duloxetina e IMAOs no han sido evaluados en humanos ni en animales.

Por lo tanto, ya que Duloxetina es un inhibidor tanto de la recaptación de serotonina como de noradrenalina, se recomienda que Duloxetina no sea administrada en combinación con un IMAO, o por lo menos, no dentro de los 14 días de discontinuación del tratamiento con un IMAO.

Basados en la vida media de Duloxetina, se debe considerar dejar pasar por lo menos 5 días luego de haber concluido el tratamiento con Duloxetina antes de comenzar el tratamiento con un IMAO.

b) Agravamiento clínico y riesgo de suicidio

Los pacientes adultos y pediátricos con desorden depresivo mayor (MDD) pueden experimentar un agravamiento de su depresión y/o la aparición de ideación y conductas suicidas (suicidalidad) o cambios inusuales en el comportamiento, independientemente de que estén tomando medicaciones antidepresivas. Asimismo, este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión importante. El suicidio es un riesgo conocido propio de la depresión y ciertos trastornos psiquiátricos, y estos mismos trastornos son los predictores más fuertes de suicidio. Sin embargo, desde hace tiempo existe la preocupación de que los antidepresivos puedan tener un papel en la inducción del empeoramiento de la depresión y en la aparición de tendencias suicidas en algunos pacientes durante las primeras fases del tratamiento.

Un conjunto de análisis de ensayos clínicos placebo-controlados de corto plazo, en fármacos antidepresivos (SSRIs y otros), demostró que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (rango de edades: 18-24) con desorden depresivo mayor (MDD) y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de suicidio con antidepresivos frente a placebo en adultos de más de 24 años de edad; hubo una reducción con antidepresivos frente a placebo en adultos mayores de 65 años.

Los análisis combinados de ensayos clínicos placebo-controlados realizados en niños y adolescentes con desorden depresivo mayor, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 ensayos a corto plazo de 9 fármacos antidepresivos en 4.400 pacientes. Los análisis combinados de ensayos clínicos placebo-controlados realizados en adultos con desorden depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 ensayos a corto plazo (duración media de 2 meses) de 11 fármacos antidepresivos en 77.000 pacientes. Existe una variación considerable en el riesgo de suicidio entre los fármacos, pero se observó una tendencia de aumento del riesgo en los pacientes más jóvenes para casi todas las drogas. No hubo diferencias en el riesgo absoluto de suicidio a través de las diferentes indicaciones, con mayor incidencia en el MDD. Sin embargo, el riesgo entre las comparaciones (de drogas frente a placebo), se mantuvo relativamente estable dentro de los estratos de edad y a través de todas las indicaciones. No hubo casos de suicidio en ninguno de los ensayos pediátricos. Sí hubo suicidios en los ensayos de adultos, pero el número no era suficiente para llegar a una conclusión acerca del efecto de las drogas sobre el suicidio. Se desconoce si el riesgo de suicidio se extiende con el uso a largo plazo, es decir, más allá de varios meses. Sin embargo, hay pruebas sustanciales de que en los ensayos placebo-controlados de mantenimiento en adultos con depresión, el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes en tratamiento con antidepresivos para cualquier indicación deben ser controlados de manera adecuada y observados de cerca por el empeoramiento clínico, tendencias suicidas y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el fármaco, o al momento de cambiar la dosis, ya sea que se aumente o disminuya.

Han sido reportados en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el desorden depresivo mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotriz), 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. Se debe considerar el cambio del régimen terapéutico, e incluso la posible interrupción de la medicación, en pacientes cuya depresión es persistentemente peor o bien experimentan suicidalidad emergente o síntomas que podrían ser precursores del agravamiento de la depresión o suicidalidad, especialmente si estos síntomas son graves, de inicio abrupto, o si no fueron parte de los síntomas iniciales del paciente.

Si se ha decidido discontinuar el tratamiento, se deberá reducir la dosis de la medicación progresivamente, en el menor tiempo posible, pero teniendo en cuenta que una interrupción abrupta puede estar asociada con ciertos síntomas (ver Posología/Dosificación – Modo de administración. Discontinuación del tratamiento; y Advertencias y Precauciones. Interrupción del tratamiento con duloxetina).

Las familias y las personas a cargo del cuidado de pacientes con desorden depresivo mayor u otras indicaciones psiquiátricas y no psiquiátricas tratados con antidepresivos, deben ser alertadas sobre la necesidad de monitorear a los pacientes por la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento y otros síntomas descritos más arriba, así como la aparición de suicidalidad, e informar dichos síntomas de inmediato a un profesional de la salud. Este monitoreo debe incluir la observación diaria por parte de las familias y las personas a cargo del cuidado de los pacientes. Las prescripciones de duloxetina deberán ser por la cantidad menor de cápsulas compatible con el buen manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Examen de pacientes para detectar trastorno de bipolaridad: un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno de bipolaridad. En términos generales, aunque no se ha establecido mediante ensayos controlados, se considera que el tratamiento de tal episodio con sólo un antidepresivo puede aumentar la posibilidad de precipitación de un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de trastorno de bipolaridad. Se desconoce si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar un tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en situación de riesgo de un trastorno de bipolaridad; tal examen debe incluir una historia psiquiátrica detallada, que incluya antecedentes familiares de suicidio, trastorno de bipolaridad y depresión. Se debe tener en cuenta que el uso de DULOXIN® no está aprobado para tratar la depresión bipolar.

c) Hipotensión ortostática y síncope

A dosis terapéuticas de duloxetina se han reportado hipotensión ortostática y síncope. El síncope e hipotensión ortostática tienden a ocurrir en la primera semana de terapia, pero pueden ocurrir en cualquier

momento durante el tratamiento con duloxetina, especialmente después de los aumentos de dosis. El riesgo de que disminuya la presión arterial puede ser mayor en pacientes que toman medicamentos concomitantes que inducen hipotensión ortostática (como antihipertensivos) o inhibidores potentes de la CYP1A2 (*ver Advertencias y Precauciones. Interacciones medicamentosas. Potencial de otros fármacos para afectar a la duloxetina*) y en pacientes que toman duloxetina a dosis superiores a 60 mg al día. Debería considerarse la posibilidad de suspender la duloxetina en pacientes que experimenten síntomas de hipotensión ortostática y/o síncope durante el tratamiento con duloxetina.

d) Síndrome serotoninérgico o reacciones del tipo del síndrome neuroléptico maligno (SNM)

El desarrollo del síndrome serotoninérgico potencialmente mortal o de reacciones del tipo del síndrome neuroléptico maligno (SNM) se han reportado con SNRIs y SSRIs solos, incluido el tratamiento con duloxetina, pero sobre todo con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluyendo los triptanos), con fármacos que alteren el metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la MAO), o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir alteraciones del estado mental (por ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ej., taquicardia, presión arterial inestable, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ej., hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ej., náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome serotoninérgico, en su forma más grave puede parecerse al síndrome neuroléptico maligno, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios del estado mental. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar la aparición del síndrome serotoninérgico o signos y síntomas del tipo del SNM.

El uso concomitante de DULOXIN® con un IMAO destinado a tratar la depresión está contraindicado (*ver Contraindicaciones*).

Si el tratamiento concomitante de DULOXIN® con un agonista del receptor 5-hidroxitriptamina (triptano) está clínicamente justificado, se aconseja una cuidadosa observación del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y al aumentar la dosis (*ver Advertencias y Precauciones. Interacciones medicamentosas. La duloxetina tuvo, o podría esperarse que tenga, interacciones sin importancia con los siguientes fármacos. Triptanos*).

No se recomienda el uso concomitante de DULOXIN® con precursores de serotonina, por ej., triptofano (*ver Advertencias y Precauciones. Interacciones medicamentosas. La duloxetina podría tener una interacción clínicamente importante con los siguientes fármacos. Fármacos serotoninérgicos*).

El tratamiento con duloxetina y cualquier agente concomitante serotoninérgico o antidopaminérgico, incluyendo antipsicóticos, se debe interrumpir inmediatamente si se producen los acontecimientos antes mencionados y se debe iniciar de inmediato un tratamiento de apoyo sintomático.

e) Sangrado anormal

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (SNRI), incluyendo a la duloxetina, pueden aumentar el riesgo de episodios de sangrado. El uso concomitante de aspirina, fármacos antiinflamatorios no-esteroides, warfarina y otros anticoagulantes pueden incrementar este riesgo. Los informes de casos y estudios epidemiológicos (caso-control y cohortes de diseño) han demostrado una asociación entre el uso de medicamentos que interfieren con la recaptación de la serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. Los eventos de sangrado relacionados con el uso de SNRIs y SSRIs van desde equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias que amenazan la vida.

Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de duloxetina y los AINEs, la aspirina u otros fármacos que afectan la coagulación.

f) Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, a veces fatales, en pacientes tratados con duloxetina. Estos casos se han presentado como hepatitis con dolor abdominal, hepatomegalia y elevación de los niveles de transaminasas a más de veinte veces el límite superior normal, con o sin ictericia, lo que refleja un patrón mixto o hepatocelular de lesión hepática. Duloxetina debe interrumpirse en pacientes que desarrollen ictericia o evidencia de otra disfunción hepática clínicamente significativa y no debe reanudarse a menos que otra causa puede ser establecida.

También se han reportado casos de ictericia colestásica con una mínima elevación de los niveles de transaminasas. Otros informes de post-comercialización indican que niveles elevados de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina se han reportado en pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis.

Duloxetina aumenta el riesgo de elevación de los niveles de transaminasas séricas en el programa de desarrollo de ensayos clínicos. La elevación de las transaminasas hepáticas generó la interrupción del 0,3% (82/27.229) de los pacientes tratados con duloxetina. En estos pacientes, el tiempo medio de detección de la elevación de las transaminasas fue de unos dos meses. En ensayos clínicos placebo-controlados para cualquier indicación, la elevación de la ALT fue de más de 3 veces el límite superior normal en el 1,1% (85/7.632) de los pacientes tratados con duloxetina en comparación al 0,2% (13/5.578) de los pacientes tratados con placebo. En estudios placebo-controlados utilizando un diseño de dosis fija, no hubo pruebas de una relación dosis-respuesta para una elevación de la ALT y la AST, de más de 3 veces el límite superior normal y de más de 5 veces el límite superior normal, respectivamente.

Dado que es posible que la duloxetina y el alcohol puedan interactuar para causar lesiones del hígado o que la duloxetina pueda agravar la enfermedad hepática preexistente, DULOXIN® normalmente no debería ser prescrita a pacientes con consumo sustancial de alcohol o con evidencia de enfermedad hepática crónica.

La combinación de aumentos de transaminasa y el nivel elevado de bilirrubina, sin evidencia de obstrucción, generalmente se reconoce como un elemento de predicción de lesión hepática grave.

g) Reacciones Dermatológicas Severas:

Los pacientes tratados con duloxetina pueden sufrir reacciones dermatológicas severas, tales como eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson. La incidencia de Síndrome de Stevens-Johnson en pacientes tratados con duloxetina excede la tasa en la población general. Se debe suspender inmediatamente el medicamento ante la aparición de ampollas, erupciones cutáneas con descamación, erosiones mucosas o cualquier otra señal de hipersensibilidad.

PRECAUCIONES:

Interrupción del tratamiento con duloxetina

Los síntomas de discontinuación del tratamiento han sido sistemáticamente evaluados en pacientes que toman duloxetina. Tras la interrupción abrupta o la disminución gradual en los ensayos clínicos placebo-controlados, los siguientes síntomas ocurrieron en una tasa mayor o igual al 1% y a una tasa significativamente mayor en pacientes tratados con duloxetina en comparación al grupo placebo: mareo, náuseas, dolor de cabeza, fatiga, parestesias, vómitos, irritabilidad, pesadillas, insomnio, diarrea, ansiedad, hiperhidrosis y vértigo.

Durante la comercialización de otros SSRI e SNRI (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina), han habido notificaciones espontáneas de reacciones adversas que ocurren tras la interrupción de estos fármacos, sobre todo cuando es abrupta, incluyendo las siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (por ej., parestesias tales como sensaciones de choque eléctrico), ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, acúfenos y convulsiones. Aunque estos eventos son generalmente autolimitados, algunos han reportado severidad.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar estos síntomas cuando se discontinúe el tratamiento con duloxetina. Siempre que sea posible se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de la interrupción brusca. Si aparecieran síntomas intolerables tras una disminución en la dosis o la interrupción del tratamiento, puede considerarse el reanudar la dosis previamente prescrita. Posteriormente el médico podrá continuar disminuyendo la dosis, pero más gradualmente (ver *Posología/Dosificación – Modo de administración. Discontinuación del tratamiento*).

Activación de manía/hipomanía

En estudios placebo-controlados en pacientes con desorden depresivo mayor, la activación de manía o hipomanía fue reportada en el 0,1% (2/2.489) de los pacientes tratados con duloxetina y en el 0,1% (1/1.625) de los pacientes tratados con placebo. La activación de la manía/hipomanía ha sido reportada en pequeñas proporciones de pacientes con desórdenes del humor tratados con otros fármacos comercializados efectivos en el tratamiento del desorden depresivo mayor. Al igual que con otros agentes, la duloxetina debería ser usada con precaución en pacientes con un historial de manía.

No ha sido reportada la activación de la manía/hipomanía en estudios placebo-controlados realizados en pacientes con DPNP, GAD, o fibromialgia.

Convulsiones

La duloxetina no ha sido sistemáticamente evaluada en pacientes con trastornos de convulsión. Estos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. En estudios clínicos placebo-controlados las convulsiones ocurrieron en el 0,03% (3/9.445) de los pacientes tratados con duloxetina y en el 0,01% (1/6.770) de los pacientes tratados con placebo. La duloxetina debería ser prescrita con cuidado en pacientes con un historial de trastornos de convulsión.

Efectos en la presión sanguínea

En estudios clínicos para todas las indicaciones, el tratamiento con duloxetina fue asociado con incrementos de la presión sanguínea de hasta 0,5 mm Hg para la presión sistólica y de hasta 0,8 mm Hg para la presión diastólica en comparación con una disminución promedio de 0,6 mmHg en la presión sistólica y 0,4 mmHg en la diastólica en el grupo con tratamiento con placebo. No hubo diferencias significativas en el aumento de la frecuencia de la presión arterial sostenida (en 3 visitas consecutivas). En estudios de farmacología clínica diseñados para evaluar los efectos de la duloxetina sobre varios parámetros, incluyendo presión sanguínea a dosis supratrapéuticas con un acelerador de la titulación de la dosis, hubo evidencias de un incremento en la presión sanguínea supina a dosis de hasta 200 mg diarios. A la dosis más alta de 200 mg, dos veces la dosis diaria, el incremento en el índice promedio del pulso fue de 5,0 a 6,8 pulsaciones, y el incremento en la presión sanguínea promedio fue de 4,7 a 6,8 mm Hg (sistólica) y de 4,5 a 7 mm Hg (diastólica) hasta las 12 horas posteriores a la dosis.

La presión sanguínea debe medirse previamente al inicio del tratamiento y en forma periódica durante el tratamiento (ver *Reacciones adversas. Cambios en los signos vitales*).

Hiponatremia

Puede producirse hiponatremia como resultado del tratamiento con SSRI y SNRI, incluyendo duloxetina. En algunos casos, la hiponatremia puede deberse al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

Se han reportado casos con sodio sérico menor de 110 mmol/L que fueron reversibles cuando se suspendió el tratamiento con duloxetina. Los pacientes ancianos pueden presentar mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con SSRI e SNRI. Además, los pacientes que toman diuréticos o quienes están deplecionados de volumen pueden estar en riesgo (ver *Características farmacológicas/Propiedades. Poblaciones especiales. Edad*). La interrupción de duloxetina debe ser considerada en pacientes con hiponatremia sintomática y debería realizarse la intervención médica apropiada.

Los signos y síntomas de la hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, pérdida de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad, que pueden producir caídas. Casos más grave y/o agudos se han asociado con alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes

La experiencia clínica con duloxetina en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes, es limitada. No hay información sobre el efecto que las alteraciones en la motilidad gástrica pudiera tener sobre la estabilidad del recubrimiento entérico de la duloxetina. Ya que la duloxetina en un medio ácido es rápidamente hidrolizada a naftol, se recomienda precaución al usar duloxetina en pacientes con condiciones que podrían hacer más lento el vaciado gástrico (por ej., algunos diabéticos).

La duloxetina no ha sido sistemáticamente evaluada en pacientes con una historia reciente de infarto de miocardio o angina inestable. Los pacientes con estos diagnósticos por lo general fueron excluidos de los estudios clínicos durante las evaluaciones previas a la comercialización del producto.

Insuficiencia hepática: la duloxetina normalmente no debería utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática (ver *Posología/Dosificación – Modo de administración. Dosificación en poblaciones especiales; y Advertencias y precauciones. Hepatotoxicidad*).

Insuficiencia renal grave: la duloxetina normalmente no debería ser utilizada en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 mL/min). En pacientes con insuficiencia renal se

produce un aumento de la concentración plasmática de duloxetina, y especialmente de sus metabolitos, lo que generalmente requiere diálisis (*ver Posología/Dosificación – Modo de administración. Dosificación en poblaciones especiales*).

Glaucoma de ángulo estrecho controlado: en estudios clínicos, la duloxetina fue asociada con un incremento en el riesgo de midriasis; por lo tanto, ésta debería ser usada cuidadosamente en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho controlado (*ver Contraindicaciones*).

Control glucémico en pacientes con diabetes: como se ha observado en los ensayos de DPNP, el tratamiento con duloxetina empeora el control glucémico en algunos pacientes con diabetes. En tres ensayos clínicos de duloxetina para el manejo del dolor neuropático asociado con neuropatía periférica de origen diabético, donde la duración media de la diabetes fue de aproximadamente 12 años, la media basal de glucosa en sangre en ayunas fue de 176 mg/dL, y la media basal de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) fue 7,8%. En las 12 semanas de la fase aguda de tratamiento de estos estudios, la duloxetina se asoció con un ligero aumento de la glucemia en ayunas en comparación con el placebo. En la fase de extensión de estos estudios, de una duración de 52 semanas, la media de glucosa en ayunas en sangre se incrementó en 12 mg/dL en el grupo de duloxetina y disminuyó un 11,5 mg/dL en el grupo de cuidado habitual. La HbA_{1c} aumentó un 0,5% en el grupo de duloxetina y un 0,2% en los grupos de cuidado de rutina.

Retención urinaria

La duloxetina pertenece a una clase de medicamentos conocidos por afectar la resistencia uretral. Si aparecen síntomas de retención urinaria durante el tratamiento con duloxetina, se debe considerar la posibilidad de que podrían estar relacionados con la medicación.

En la experiencia post-comercialización, se han observado casos de retención urinaria. En algunos casos de retención urinaria asociada con el uso de duloxetina, se ha necesitado recurrir a hospitalización y/o cateterismo.

Pruebas de laboratorio

No se recomiendan pruebas específicas de laboratorio.

Interacciones medicamentosas

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

Interacción con inhibidores del citocromo CYP1A2:

Cuando la duloxetina en dosis de 60 mg se co-administró con fluvoxamina 100 mg (la fluvoxamina es un potente inhibidor del CYP1A2) en hombres el AUC para la duloxetina aumentó aproximadamente 6 veces, la C_{max} aumentó aproximadamente 2.5 veces y el tiempo medio de la duloxetina se incrementó 3 veces. Otras drogas que inhiben al citocromo CYP1A2 son la cimetidina y las quinolonas como la ciprofloxacina y la enoxacina.

Interacción con inhibidores del citocromo CYP2D6:

El uso concomitante de duloxetina en dosis de 40 mg/día con paroxetina 20 mg/día aumentó la concentración de duloxetina casi un 60% y es esperable que ocurra mayor grado de inhibición metabólica con dosis más altas de paroxetina. Se pueden esperar efectos similares con otros potentes inhibidores del CYP2D6 como la fluoxetina y la quinidina.

Interacción con inhibidores duales del CYP1A2 y del CYP2D6:

La administración de duloxetina con fluvoxamina (potente inhibidor CYP1A2) a sujetos metabolizadores pobres CYP2D6 aumentó 6 veces el AUC y la C_{max} de la duloxetina.

Interacción con drogas que interfieren con la hemostasia (NSAIDs, Aspirina y Warfarina):

La liberación de Serotonina por las plaquetas tiene un rol importante en la hemostasia. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el uso de drogas psicotrópicas que interfieren con la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. El uso concomitante de aspirina o AINEs podrían también potenciar el riesgo de sangrado. Se ha observado que el uso de SSRIs o SNRIs pueden alterar la coagulación y aumentar el riesgo de sangrado en pacientes tratados con warfarina. Se recomienda el monitoreo estricto de pacientes en tratamiento con warfarina que deben ser tratados concomitantemente con duloxetina, sobre todo al inicio y en el período inmediato a la discontinuación del tratamiento.

Lorazepam:

La coadministración de lorazepam y duloxetina no altera la farmacocinética de la duloxetina.

Temazepam:

La coadministración de temazepam y duloxetina no altera la farmacocinética de la duloxetina.

Drogas que afectan el grado de acidez gástrica:

DULOXIN® posee una película entérica que es resistente a la disolución hasta que alcanza una zona del tracto digestivo con un pH superior a 5,5. En condiciones extremadamente ácidas la duloxetina en ausencia de protección enteral puede hidrolisarse a la forma de naftol.

La duloxetina debe administrarse con precaución en pacientes con enlentecimiento del vaciado gástrico (por ejemplo diabetes).

La duloxetina no debería administrarse con drogas que elevan significativamente el pH gastrointestinal para evitar una liberación temprana y rápida. Sin embargo los estudios de co-administración con drogas como antiácidos con magnesio y aluminio o con famotidina no mostraron un efecto significativo de estos últimos sobre el grado de absorción de la duloxetina.

Se desconoce el efecto real de los inhibidores de la bomba de protones sobre el nivel de absorción de la duloxetina.

Interacción con drogas que son metabolizadas por el CYP1A2:

Estudios de interacción in vitro demostraron que la duloxetina no tiene actividad inductora sobre el sistema del CYP1A2. Por lo tanto no se prevé un aumento en el metabolismo de los sustratos de CYP1A2 (por ejemplo, teofilina, cafeína) resultante de inducción por duloxetina; aunque no se han realizado estudios clínicos de inducción.

La duloxetina es un inhibidor de la isoforma CYP1A2, tal como lo demuestran estudios in vitro y estudios clínicos. El área bajo la curva de teofilina se incrementa entre un 7% y un 20% cuando se coadministra con duloxetina en dosis de 60 mg dos veces al día.

Interacción con drogas que son metabolizadas por el CYP2D6:

La duloxetina es un inhibidor moderado del CYP2D6. Cuando se administró duloxetina a una dosis de 60 mg dos veces al día con una dosis única de desipramina, un sustrato del CYP2D6, el área bajo la curva (AUC) de desipramina aumentó tres veces. La administración conjunta de duloxetina (40 mg dos veces al día) aumenta el área bajo la curva (AUC) en el estado de equilibrio de tolterodina (2 mg dos veces al día) en un 71% pero no afecta la farmacocinética de su metabolito activo 5-hidroxi y no se recomienda un ajuste de dosis.

Se recomienda precaución si se administra DULOXIN® con medicamentos metabolizados predominantemente por el CYP2D6 (risperidona, antidepresivos tricíclicos como nortriptilina, amitriptilina e imipramina) particularmente si tienen un estrecho índice terapéutico (como flecainida, propafenona y metoprolol).

Interacción con drogas que son metabolizadas por el CYP2C9:

La duloxetina no inhibe in vitro la actividad enzimática del CYP2C9, por lo tanto no se espera que se afecte el metabolismo de los sustratos del CYP2C9 pero no se han realizado estudios clínicos para determinarlo.

Interacción con drogas que son metabolizadas por el CYP3A:

La duloxetina no inhibe in vitro la actividad enzimática del CYP3A, por lo tanto no se espera que se afecte el metabolismo de sustratos del CYP3A sustratos tales como los anticonceptivos orales y otros agentes esteroides. Sin embargo, no se han realizado estudios clínicos para confirmarlo.

Interacción con drogas que son metabolizadas por el CYP2C19:

La duloxetina no inhibe in vitro la actividad enzimática del CYP2C19 a concentraciones terapéuticas, por lo tanto no se espera que se afecte el metabolismo de sustratos del CYP2C19 pero no se han realizado estudios clínicos para determinarlo.

Interacción con IMAOs:

Debido al riesgo del síndrome serotoninérgico, no se debe utilizar duloxetina en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminooxidasa (IMAOs), o en los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con un IMAO. Debido a la vida media de duloxetina, deben transcurrir al menos 5 días desde la interrupción del tratamiento con DULOXIN® y el inicio del tratamiento con un IMAO.

No se recomienda el uso en combinación de DULOXIN® con IMAOs selectivos reversibles, como moclobemida. El antibiótico linezolid es un IMAO reversible no selectivo y no se debe administrar a pacientes en tratamiento con duloxetina.

Interacción con drogas serotoninérgicas:

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de los SNRIs y SSRIs, incluyendo la duloxetina, Se recomienda mucha precaución si se utiliza DULOXIN® conjuntamente con agentes serotoninérgicos como antidepresivos tricíclicos (clomipramina o amitriptilina), IMAOs como moclobemida o linezolid, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), triptanos, tramadol, litio, petidina y triptófano.

No se recomienda el uso concomitante de duloxetina con otros SSRIs, SNRIs y triptófano.

Interacción con Triptanos:

Existen algunas notificaciones postmarketing respecto de la aparición de síndrome serotoninérgico en pacientes que utilizaban concomitantemente duloxetina y triptanos. Si se justifica clínicamente el uso conjunto de estos medicamentos se debe vigilar estrictamente al paciente, sobre todo al inicio del tratamiento con duloxetina y al momento de los aumentos de dosis.

Alcohol:

La duloxetina no aumenta la alteración mental o motora causada por la ingesta alcohólica.

Medicamentos que actúan en el sistema nervioso central (SNC):

No se ha evaluado sistemáticamente el riesgo de usar duloxetina en combinación con otros medicamentos que actúan a nivel del SNC, a excepción de los mencionados en esta sección. Por lo tanto, se aconseja precaución cuando se use DULOXIN® en combinación con otros medicamentos o sustancias de acción central, incluyendo alcohol y medicamentos sedantes (p.ej., benzodiazepinas, morfínomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos sedantes).

Interacción con drogas de alta unión a proteínas plasmáticas:

La duloxetina tiene alta unión a proteínas, por lo tanto se debe prestar atención al uso concomitante con otras drogas con alta unión a proteínas plasmáticas porque la duloxetina podría competir por la unión y aumentar las concentraciones libres de estas drogas resultando en la posible aparición de reacciones adversas.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Carcinogénesis: la duloxetina fue administrada en la dieta para ratones y ratas durante 2 años. En ratones hembras que recibieron duloxetina en dosis de dieta de aproximadamente 140 mg/kg/día (6 veces la dosis de 120 mg/día en humanos sobre una base de mg/m²), hubo un incremento en la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares; el nivel de no-efecto fue de aproximadamente 50 mg/kg/día (2 veces la dosis de 120 mg/día en humanos sobre una base de mg/m²). La incidencia tumoral no aumentó en ratones machos que recibieron duloxetina en dosis de dieta de hasta aproximadamente 100 mg/kg/día (4 veces la dosis de 120 mg/día en humanos sobre una base de mg/m²).

En ratas hembras, dosis de dieta de duloxetina de hasta aproximadamente 27 mg/kg/día (2 veces la dosis de 120 mg/día en humanos sobre una base de mg/m²) o aproximadamente 36 mg/kg/día en machos (3 veces la dosis de 120 mg/día en humanos sobre una base de mg/m²) no aumentaron la incidencia de tumores.

Mutagénesis: la duloxetina no fue mutagénica en el ensayo de mutación bacteriana reversa *in vitro* (*test de Ames*) y no fue clastogénica en una prueba de aberración cromosomal *in vivo* en células de la médula ósea de ratones. Adicionalmente, la duloxetina no fue genotóxica en un ensayo *in vitro* de mutación de genes en mamíferos en células de linfoma de ratón ni en un ensayo de síntesis *in vitro* de DNA no programado (UDS) en hepatocitos primarios de rata; la duloxetina tampoco indujo el intercambio de cromátides hermanas en la médula ósea de hámsters Chinos *in vivo*.

Deterioro de la fertilidad: la duloxetina administrada oralmente ya sea en ratas machos o hembras antes ó durante el apareamiento en dosis diarias de hasta 45 mg/kg (4 veces la dosis de 120 mg/día en humanos sobre una base de mg/m²) no alteró el apareamiento o la fertilidad.

Embarazo

Efectos teratogénicos. Estudios de reproducción animal, han demostrado que la duloxetina tiene efectos adversos en el desarrollo del embrión/feto y en el desarrollo postnatal.

Cuando la duloxetina fue administrada oralmente a ratas y conejos embarazadas durante el período de organogénesis, no hubo evidencia de teratogenicidad en dosis de hasta 45 mg/kg/día (4 y 7 veces la dosis de 120 mg/día en humanos sobre una base de mg/m², en ratas y conejos, respectivamente). Sin embargo, los pesos fetales disminuyeron con esta dosis, con un nivel de no-efecto de 10 mg/kg/día (aproximadamente 1 vez y 2 veces la dosis de 120 mg/día en humanos sobre una base de mg/m², en ratas y conejos, respectivamente).

Cuando la duloxetina fue administrada oralmente a ratas preñadas a lo largo de la gestación y lactancia, la supervivencia de crías 1 día después del parto y el peso de las mismas al momento de nacer y durante el período de lactancia, disminuyeron luego de la exposición materna a 30 mg/kg/día (2 veces la dosis de 120 mg/día en humanos sobre una base de mg/m²), con un nivel de no-efecto de 10 mg/kg/día. Además, comportamientos consistentes con reactividad aumentada, tales como una respuesta aumentada de sobresalto al ruido y adaptación disminuida de actividad locomotora, se observaron en las crías luego de la exposición materna a 30 mg/kg/día. El crecimiento posterior y el desempeño reproductivo de la progenie, no fueron afectados de manera adversa por el tratamiento materno con duloxetina.

No existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas; por lo tanto, la duloxetina NO debería usarse durante el embarazo.

Efectos no teratogénicos: Los recién nacidos expuestos a los SSRI o a los inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), a finales del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requieren hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación por sonda. Estas complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto. Hallazgos clínicos reportados han incluido distrés respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad térmica, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonia, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad y llanto constante. Estas características se corresponden con un efecto tóxico directo de los SSRI e SNRI o, posiblemente, al síndrome de discontinuación del fármaco. Cabe señalar que, en algunos casos, el cuadro clínico es consistente con el síndrome serotoninérgico (ver Advertencias y Precauciones. Síndrome serotoninérgico o reacciones del tipo del síndrome neuroléptico maligno (SNM)).

Por lo antes expuesto no se recomienda el uso de duloxetina durante el embarazo.

Trabajo de parto y alumbramiento:

Se desconoce el efecto de la duloxetina en el trabajo de parto y alumbramiento en humanos. La duloxetina debería ser usada durante el trabajo de parto y alumbramiento sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Mujeres en período de lactancia:

Duloxetina y/o sus metabolitos son excretados en la leche de mujeres que están amamantando.

La dosis estimada en el infante en mg/kg es aproximadamente 0,14% de la dosis materna.

Como no se conocen los efectos de Duloxetina en infantes, **no se recomienda el uso de DULOXIN® en las mujeres en período de lactancia. Si el profesional médico tratante considera la imperiosa necesidad de instaurar el tratamiento con DULOXIN® debe indicar la suspensión de la lactancia** (ver Posología/Dosificación – Modo de administración. Dosificación en poblaciones especiales).

Uso Pediátrico:

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no han sido establecidas. **No se recomienda su uso en esta población.**

Uso Geriátrico:

En el 5,9% de pacientes mayores de 65 años de edad no se observaron diferencias en general en la seguridad y eficacia entre estos sujetos y sujetos más jóvenes y otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en las respuestas de pacientes mayores y jóvenes, sin embargo, no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Género:

La vida media de Duloxetina es similar en hombres y mujeres. No son necesarios los ajustes de dosis en relación con el género.

Fumadores:

La biodisponibilidad de Duloxetina (ABC) parece reducirse en aproximadamente un tercio en sujetos fumadores. No se recomienda modificar la dosis en pacientes fumadores

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de eventos adversos representa la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, una reacción adversa de las descritas, que haya surgido durante el tratamiento. Una reacción se considera emergente durante el tratamiento si ocurre por primera vez o empeora mientras se está recibiendo el tratamiento, luego de la evaluación basal. Las reacciones reportadas durante los estudios no son necesariamente causadas por el tratamiento, y las frecuencias no reflejan la impresión (evaluación) de causalidad realizada por el investigador.

Reacciones adversas reportadas como motivos para discontinuar el tratamiento en los ensayos clínicos controlados con placebo.

Trastorno Depresivo Mayor: aproximadamente el 9% de los pacientes que recibieron Duloxetina en ensayos clínicos controlados para Trastorno Depresivo Mayor discontinuaron el tratamiento debido a algún evento o reacción adversa, comparado con el 4,7% de los pacientes que recibieron placebo. El evento adverso más comúnmente reportado como causal para discontinuar el tratamiento con Duloxetina fue náuseas (Duloxetina 1,3%, placebo 0,5%) (la discontinuación ocurrió en al menos 1% de los pacientes tratados con Duloxetina y en un porcentaje de al menos el doble que con placebo).

Trastorno Generalizado de Ansiedad: aproximadamente el 15,3% de los pacientes que recibieron Duloxetina en ensayos clínicos controlados con placebo para Trastorno de Ansiedad Generalizada discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, comparado con el 4,0% para placebo. Los eventos adversos más comúnmente reportados como una razón para discontinuar el tratamiento y a los que se considera relacionados con la medicación incluyeron náuseas (Duloxetina 3,7%, placebo 0,2%), vómitos (Duloxetina 1,3%, placebo 0,0%) y vértigo (Duloxetina 1,0%, placebo 0,2%).

Dolor neuropático en neuropatía diabética: aproximadamente el 12,9% de los pacientes que recibieron Duloxetina en ensayos clínicos comparados con placebo para dolor neuropático en neuropatía diabética discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, comparado con el 5,1% para placebo. El evento adverso más comúnmente reportado como una razón para discontinuar el tratamiento fue náuseas (Duloxetina 3,5%, placebo 0,7%), mareo (Duloxetina 1,6%, placebo 0,4%), somnolencia (Duloxetina 1,1%, placebo 0,0%).

Fibromialgia: aproximadamente el 19,5% de los pacientes que recibieron Duloxetina durante 3 a 6 meses en ensayos clínicos comparados con placebo para el tratamiento de la fibromialgia discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, comparado con el 11,8% para placebo. Los eventos adversos más comúnmente reportados como una razón para discontinuar el tratamiento y a los que se considera relacionados con la medicación incluyeron náuseas (Duloxetina 1,9%, placebo 0,7%), somnolencia (Duloxetina 1,5%, placebo 0,0%), y fatiga (Duloxetina 1,3%, placebo 0,2%).

Dolor Crónico debido a la Osteoartritis: aproximadamente el 16,3% de los pacientes que recibieron Duloxetina en ensayos clínicos de 13 semanas controlados con placebo para dolor crónico debido a osteoartritis discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, comparado con el 5,6% para placebo. El evento adverso más comúnmente reportado como una razón para discontinuar el tratamiento incluye náuseas (Duloxetina 2,9%, placebo 0,8%) y astenia (Duloxetina 1,3%, placebo 0,0%).

Dolor Lumbar Crónico: aproximadamente el 16,5% de los pacientes que recibieron Duloxetina en ensayos clínicos de 13 semanas controlados con placebo para Dolor Lumbar Crónico discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, comparado con el 6,3% para placebo. El evento adverso más comúnmente reportado como una razón para discontinuar el tratamiento incluye náuseas (Duloxetina 3%, placebo 0,7%) y somnolencia (Duloxetina 1,0%, placebo 0,0%).

Reacciones Adversas más comunes:

Estudios combinados para todas las indicaciones aprobadas: las reacciones adversas más comúnmente observadas en los pacientes tratados con Duloxetina (con una incidencia de al menos 5% y al menos el doble de incidencia en pacientes tratados con placebo) fueron náuseas, sequedad bucal, somnolencia, fatiga, constipación, disminución de apetito e hiperhidrosis.

Dolor Neuropático Periférico de origen diabético: las reacciones adversas más comúnmente observadas en los pacientes tratados con Duloxetina fueron náuseas, somnolencia, disminución de apetito, constipación, hiperhidrosis, y sequedad bucal.

Fibromialgia: las reacciones adversas más comúnmente observadas en los pacientes tratados con Duloxetina fueron náuseas, sequedad bucal, constipación, somnolencia, disminución de apetito, hiperhidrosis y agitación.

Dolor Crónico debido a Osteoartritis: las reacciones adversas más comúnmente observadas en los pacientes tratados con Duloxetina fueron náuseas, fatiga y constipación.

Dolor Lumbar Crónico: las reacciones adversas más comúnmente observadas en los pacientes tratados con Duloxetina fueron náuseas, sequedad bucal, insomnio, somnolencia, constipación, mareos y fatiga.

Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de 5% o más y al menos dos veces más frecuentes que con placebo en pacientes que recibieron Duloxetina en ensayos clínicos controlados con placebo:

Análisis en todas las indicaciones aprobadas: las reacciones adversas más comúnmente observadas en pacientes tratados con Duloxetina fueron náuseas, boca seca, constipación, somnolencia, hiperhidrosis y disminución del apetito. En los pacientes que recibieron Duloxetina por dolor neuropático en neuropatía diabética además de las descriptas, se presentaron astenia y vértigo.

Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de 5% o más en pacientes tratados con Duloxetina en ensayos clínicos controlados con placebo:

La Tabla 1 muestra la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron en el en un 5% o más de los pacientes tratados con Duloxetina y con una incidencia mayor que la de placebo.

Tabla 1: Eventos adversos emergentes del tratamiento: incidencia del 5% ó más en estudios controlados con placebo sobre indicaciones aprobadas^a.

Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento	
	Duloxetina (n=6020)	Placebo (n=3962)
Náuseas	24	8
Dolor de cabeza	14	13
Sequedad bucal	13	5
Fatiga ^b	10	5
Somnolencia ^c	10	3
Insomnio ^{cd}	10	6
Mareos	10	5
Constipación ^c	10	4
Diarrea	9	6
Disminución del apetito ^{ef}	8	2
Hiperhidrosis	7	2

^a La inclusión de un evento en la tabla es determinada sobre la base de los porcentajes redondeados; sin embargo, los porcentajes se encuentran redondeados hacia el número entero más cercano.

^b También incluye astenia.

^c Eventos en los que hubo una significativa relación dependiente de dosis en estudios a dosis fija, excluyendo los 3 estudios sobre TDM que no tuvieron un periodo de introducción con placebo o dosificación de dosis.

^d También incluye insomnio de conciliación, de mantenimiento y de terminación.

^e También incluye hipersomnia y sedación.

^f También incluye anorexia.

Eventos adversos que ocurrieron con una incidencia de 2% o más entre pacientes tratados con Duloxetina en estudios controlados con placebo:

Ensayos en Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno de Ansiedad Generalizada: la Tabla 2 muestra la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento en ensayos clínicos controlados en Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno de Ansiedad Generalizada que ocurrieron con una incidencia de 2% o más de los pacientes tratados con Duloxetina y con una incidencia mayor que en el grupo placebo.

Tabla 2: Tratamiento emergente de reacciones adversas: incidencia de 2% ó más en ensayos clínicos controlados con placebo en Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno de Ansiedad Generalizada.

Clase de sistema orgánico / Evento adverso	Porcentaje de pacientes que reportaron alguna reacción	
	Duloxetina	Placebo
Trastornos Cardíacos: Palpitaciones	2	2
Trastornos de la Visión: Visión borrosa	3	2
Trastornos Gastrointestinales: Náuseas	25	9
Boca Seca	15	6
Diarrea	10	7
Constipación ^a	10	4
Dolor abdominal ^b	4	4
Vómitos	5	2
Síntomas Generales: Fatiga ^c	10	6
Investigaciones: Disminución de peso ^a	2	<1
Trastornos metabólicos y nutricionales: Disminución del apetito ^d	7	2
Trastornos del sistema nervioso: Vértigo	10	6
Somnolencia ^e	10	4
Temblor	3	<1
Trastornos psiquiátricos: Insomio ^f	10	6
Agitación ^g	5	3
Ansiedad	3	2
Disminución de la libido ^h	4	1
Anormalidad orgásmica ⁱ	3	<1
Sueños anormales ^j	2	1
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas: Disfunción eréctil ^k		
Eyacuación retrógrada ^{ak}	5	1
Trastornos eyaculatorios ^{kl}	3	<1
	2	<1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos: Bostezos	2	<1
Trastornos en la Piel y Tejido Subcutáneo: Hiperhidrosis	6	2
Trastornos Vasculares: Sofocos	2	<1

^a Eventos para los cuales existe una relación dosis dependiente significativa en estudios a dosis fija, con excepción de tres estudios MDD que no tuvieron un período de ajuste o titulación.

^b También incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal bajo, tensión abdominal, distensión abdominal y dolor gastrointestinal.

^c También incluye astenia.

^d También incluye anorexia.

^e También incluye hipersomnia y sedación.

^f También incluye insomnio medio, despertar temprano a la mañana e insomnio inicial.

^g También incluye sensación de nerviosismo, nerviosismo, inquietud, tensión y agitación psicomotora.

^h También incluye pérdida de la libido.

ⁱ También incluye anorgasmia.

^j También incluye pesadillas.

^k Sólo pacientes masculinos.

^l También incluye fallas en la eyacuación y disfunción en la eyacuación.

Dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica de origen diabético: la Tabla 3 enumera la incidencia de los eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron en 2% o más de los pacientes tratados con Duloxetina en la fase aguda del dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica de origen diabético en estudios controlados con placebo con una incidencia mayor que con el placebo.

Tabla 3: adversos emergentes del tratamiento: incidencia del 2% o más en estudios controlados con

placebo sobre DNPd, FM, OA y DLC^a.

Clase de sistema orgánico / Evento adverso	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento	
	Duloxetina (n=2621)	Placebo (n=1672)
Trastornos Gastrointestinales:		
Náuseas	23	7
Sequedad bucal ^b	11	3
Constipación ^b	10	3
Diarrea	9	6
Dolor Abdominal ^c	6	5
Vómitos	3	2
Dispepsia ^d	2	1
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:		
Fatiga ^e	11	5
Infecciones e Infestaciones:		
Nasofaringitis	5	4
Infección del tracto respiratorio superior	4	4
Gripe	3	2
Trastornos Metabólicos y Nutricionales:		
Disminución del apetito	9	1
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:		
Dolor musculoesquelético ^{bg}	4	4
Espasmos musculares	3	2
Hiperhidrosis	6	1
Trastornos en el Sistema Nervioso:		
Dolor de cabeza	13	9
Somnolencia ^{bh}	12	3
Mareos	10	5
Parestesias ⁱ	2	2
Temblores ^b	2	<1
Trastornos Psiquiátricos:		
Insomnio ^{bj}	10	3
Agitación ^k	3	<1
Trastornos en el Sistema Reproductivo y Trastornos de las Mamas:		
Disfunción eréctil ^{bl}	4	<1
Trastornos de la eyaculación ^m	2	<1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos:		
Tos		
Dolor Faríngeo ^b	3	2
	2	2
Trastornos Vasculares:		
Rubor ⁿ	3	1

^a La inclusión de un evento en la tabla es determinada sobre la base de los porcentajes redondeados; sin embargo, los porcentajes se encuentran redondeados hacia el número entero más cercano.

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

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

^d También incluye malestar abdominal.

^e También incluye astenia.

^f También incluye anorexia.

^g También incluye mialgia y dolor de cuello.

^h También incluye hipersomnia y sedación.

ⁱ También incluye hipoestesia, hipoestesia facial y parestesia oral.

^j También incluye insomnio de conciliación, de mantenimiento y de terminación.

^k También agitación, nerviosismo, inquietud, tensión y agitación psicomotriz.

^l Sólo para pacientes de sexo masculino (N=885 para Duloxetina, 494 para placebo).

^m Sólo para pacientes de sexo masculino (N=885 para Duloxetina, 494 para placebo). También incluye anorgasmia.

ⁿ También incluye sofocos.

Efectos sobre la función sexual masculina y femenina:

A pesar de que los cambios en el deseo sexual, el desempeño sexual y la satisfacción sexual ocurren con frecuencia como manifestaciones de un trastorno psiquiátrico o diabetes, éstos también pueden ser una consecuencia del tratamiento farmacológico. En particular, algunas evidencias sugieren que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden causar tales experiencias sexuales adversas. Sin embargo,

cálculos confiables acerca de la incidencia y severidad de experiencias adversas que involucran el deseo sexual, desempeño y satisfacción sexual son difíciles de obtener en parte debido a que los pacientes y médicos pueden estar reacios a discutir dichos problemas. En consecuencia, los estimados acerca de la incidencia de experiencias y desempeños sexuales adversos citados en las literaturas del producto probablemente subestimen su incidencia real.

Debido a que se presume que los eventos adversos relacionados a alguna disfunción sexual no son del todo voluntariamente reportados, la Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX), una medida válida diseñada para identificar efectos sexuales secundarios, fue usada prospectivamente en 6 estudios controlados con placebo. En estos estudios, los pacientes tratados con Duloxetina experimentaron una disfunción sexual significativamente mayor, tal como se midió según la puntuación total en ASEX, en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los análisis de género mostraron que esta diferencia ocurrió sólo en pacientes masculinos. Los varones tratados con Duloxetina experimentaron mayor dificultad con disfunción eréctil (ASEX punto 3) y con la habilidad para alcanzar el orgasmo (ASEX punto 4) que los varones tratados con placebo.

Las mujeres no experimentaron mayor disfunción sexual con Duloxetina que con el placebo tal como se midió mediante la puntuación total del ASEX. Mientras sea difícil conocer el riesgo preciso de disfunción sexual relacionada con el uso de Duloxetina, los médicos deberían preguntar de manera rutinaria acerca de dichos posibles efectos secundarios.

Tabla 4: Eventos Adversos relacionados con la disfunción sexual emergentes del tratamiento. Incidencia en estudios controlados con placebo¹.

Evento Adverso	Porcentaje de pacientes que informaron el evento			
	Pacientes Masculinos		Pacientes Femeninos	
	Duloxetina	Placebo	Duloxetina	Placebo
Orgasmo anormal ²	4	1	2	0
Disfunción de la eyaculación ³	3	1	NA	NA
Disminución de la libido	6	2	1	0
Disfunción eréctil	4	1	NA	NA
Eyaculación retardada	3	1	NA	NA

¹ Acontecimientos reportados por al menos 2% de pacientes tratados con Duloxetina y más frecuentemente que con placebo.

² El término incluye anorgasmia.

³ El término incluye trastorno de eyaculación e insuficiencia en la eyaculación.

Tabla 5: Cambio promedio en la escala ASEX por género en ensayos clínicos controlados con placebo en Trastorno Depresivo Mayor

	Pacientes Masculinos		Pacientes Femeninos	
	Duloxetina	Placebo	Duloxetina	Placebo
ASEX total (ítems 1-5)	0,56 ¹	-1,07	-1,15	-1,07
Item 1 – Manejo sexual	-0,07	-0,12	-0,32	-0,24
Item 2 – Excitación	0,01	-0,26	-0,21	-0,18
Item 3- Habilidad para alcanzar la erección (hombre), lubricación (mujer).	0,03	- 0,25	- 0,17	-0,18
Item 4 – Facilidad para alcanzar el orgasmo	0,4 ²	-0,24	-0,09	-0,13
Item 5 – Satisfacción orgásmica.	0,09	-0,13	-0,11	-0,17

¹ p=0,013 versus placebo

² p<0,001 versus placebo

Cambios en los Signos Vitales:

El tratamiento con Duloxetina, en estudios clínicos controlados con placebo se asoció con aumentos de hasta 2,1 mm Hg de presión arterial sistólica y 2,3 mm Hg de presión arterial diastólica. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de elevación sostenida de la presión arterial. En los estudios clínicos controlados con placebo de hasta 26 semanas, provocaron un pequeño incremento en la frecuencia cardiaca en comparación con el tratamiento con placebo, de alrededor de 3 a 4 pulsaciones por minuto.

Cambios en el Peso:

En los estudios clínicos controlados con placebo, los pacientes con Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno de Ansiedad Generalizada tratados con Duloxetina durante 10 semanas, experimentaron una pérdida de peso promedio de aproximadamente 0,5 kg en comparación con el aumento de peso promedio de aproximadamente 0,2 kg en los pacientes tratados con placebo. En los ensayos clínicos controlados con placebo en dolor neuropático en neuropatía diabética, los pacientes tratados con Duloxetina durante 13 semanas experimentaron una pérdida promedio de peso aproximada de 1,1 kg en comparación con el aumento de peso promedio de aproximadamente 0,2 Kg de los tratados con placebo. En los ensayos clínicos controlados con placebo en fibromialgia, los pacientes tratados con Duloxetina durante 26 semanas experimentaron una pérdida promedio de peso aproximada de 0,4 kg en comparación con el aumento de peso promedio de aproximadamente 0,3 Kg de los tratados con placebo. En un estudio no controlado a largo plazo en fibromialgia de 60 semanas de duración, los pacientes tratados con Duloxetina presentaron un aumento promedio de peso de 0,7 Kg.

Cambios en los resultados de análisis de Laboratorio:

El tratamiento con Duloxetina en estudios clínicos controlados con placebo fue asociado a pequeños incrementos promedio desde la línea de base hasta el punto final en ALT, AST, CPK y fosfatasa alcalina; se observaron valores anormales, modestos y transitorios para estos análisis en un pequeño porcentaje de pacientes tratados con Duloxetina en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Cambios en los resultados del Electrocardiograma:

Los electrocardiogramas se obtuvieron de pacientes tratados con Duloxetina y pacientes tratados con placebo en estudios clínicos de una duración de hasta 13 semanas. No se observaron diferencias clínicamente significativas para los intervalos QTc, QT, PR y QRS entre los pacientes tratados con Duloxetina y los tratados con placebo. La tasa corregida del intervalo QT(QTc) en pacientes tratados con Duloxetina no se diferencia de aquella observada en los pacientes tratados con placebo.

En un ensayo en voluntarios sanos que consumieron Duloxetina de hasta 200 mg dos veces al día no se observó una prolongación del QT corregido.

Síntomas Urinarios:

Duloxetina es una clase de fármaco conocido por afectar la resistencia de la uretra. Si se desarrollan síntomas de intermitencia urinaria durante la micción mientras el paciente está en tratamiento con Duloxetina, se debería tomar en cuenta que estos podrían estar relacionados con el fármaco.

Otros eventos adversos observados durante la evaluación de los ensayos clínicos de Duloxetina pre y post marketing:

A continuación sigue una lista de eventos adversos emergentes en el tratamiento, reportados por pacientes tratados con Duloxetina en ensayos clínicos. En los estudios clínicos de todas las indicaciones, del total de pacientes tratados el 30,4% tomó Duloxetina por el menos 6 meses, y el 14,7% por al menos un año. La siguiente lista no incluye 1) reacciones ya descritas en tablas anteriores o en otro lugar del prospecto, 2) reacciones en las que la droga como causa fue remota, 3) reacciones tan generales que no resultaron significativas, 4) que no tuvieron una implicancia clínica significativa, ó 5) que ocurrieron en una tasa igual o menor que el placebo.

Los eventos están clasificados por sistema orgánico de acuerdo con las siguientes definiciones:

eventos adversos frecuentes son los que se producen al menos en 1 de cada 100 pacientes; eventos adversos infrecuentes son los que se producen al menos en 1 de cada 100 a 1 de cada 1000 pacientes; eventos raros son los que se producen en menos de 1 de cada 1000 pacientes.

Trastornos cardíacos: *Frecuentes:* palpitaciones. *Infrecuentes:* infarto de miocardio y taquicardia.

Trastornos del oído y del laberinto: *Frecuentes:* vértigo. *Infrecuentes:* dolor de oído y tinnitus.

Trastornos endócrinos: *Infrecuentes:* hipotiroidismo.

Trastornos oculares: *Frecuentes:* visión borrosa. *Infrecuentes:* diplopía, ojo seco y trastorno visual.

Trastornos gastrointestinales: *Frecuentes:* flatulencia. *Infrecuentes:* disfagia, eructos, gastritis; halitosis, hemorragia digestiva y estomatitis. *Raros:* úlcera gástrica.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: *Frecuentes:* escalofríos; *Infrecuentes:* caídas, sentimiento de inestabilidad, sensación de frío o calor, fatiga y sed. *Raros:* trastornos de la marcha.

Infecciones e ingestaciones: *Infrecuentes:* gastroenteritis y laringitis.

Investigaciones: *Frecuentes:* aumento ó pérdida de peso; *Infrecuentes:* aumento de colesterol en sangre.

Trastornos metabólicos y nutricionales: *Infrecuentes:* deshidratación, hiperlipidemia. *Raros:* dislipemia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: *Frecuentes:* dolor musculoesquelético. *Infrecuentes:* rigidez muscular, contracción muscular.

Trastornos del sistema nervioso: *Frecuentes:* hipoestesia, parestesia, disgeusia y letargia; *Infrecuentes:* trastorno de atención, disquinesia, mioclonos, alteración en la calidad del sueño. *Raros:* disartria.

Trastornos psiquiátricos: *Frecuentes:* trastornos del sueño y sueños anormales; *Infrecuentes:* apatía, bruxismo, desorientación, estados confusionales, irritabilidad, tentativa de suicidio, cambios del humor. *Raros:* suicidio consumado.

Trastornos renales y urinarios: *Frecuentes:* frecuencia urinaria; *Infrecuentes:* disuria, urgencia miccional nocturna, poliuria, orina con olor anormal.

Sistema reproductivo y trastorno de la mama: *Frecuentes:* anorgasmia, orgasmo anormal. *Infrecuentes:* síntomas de menopausia, dolor testicular y disfunción sexual; *Raro:* alteraciones menstruales.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: *Frecuentes:* bostezos, dolor orofaríngeo. *Infrecuentes:* estrechez o sensación de opresión en la garganta.

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo: *Frecuente:* prurito, *Infrecuentes:* sudores fríos, eritema, dermatitis de contacto, sudores nocturnos, aumento de la tendencia a moretones, reacción fotosensible. *Raros:* equimosis.

Trastornos vasculares: *Frecuentes:* calores o sofocos. *Infrecuentes:* hipotensión ortostática y frío periférico.

REPORTES ESPONTANEOS POST-MARKETING:

Los siguientes son reportes de reacciones adversas detectadas durante la post comercialización.

Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente por parte de la población de pacientes, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Los eventos adversos reportados que fueron relacionados temporalmente con el tratamiento con Duloxetina y que no figuraban en otro lugar del prospecto son: reacción anafiláctica, agresividad (al comienzo de tratamiento o con la discontinuación), edema angioneurítico, eritema multiforme, trastornos extrapiramidales, galactorrea, glaucoma, sangrado ginecológico, alucinaciones, hiperglucemia, hiperprolactinemia, hipersensibilidad, crisis hipertensiva, espasmos musculares, rash, síndrome de piernas inquietas, convulsiones luego de la discontinuación del tratamiento, arritmia supraventricular, tinnitus luego de la discontinuación del tratamiento, trismus y urticaria.

Se han reportado con Duloxetina reacciones adversas serias relacionadas con la piel como el Síndrome de Stevens-Johnson, que requiere la discontinuación de la droga y/o la hospitalización.

SOBREDOSIFICACIÓN

Signos y síntomas

En la experiencia post-comercialización, se han reportado resultados fatales en casos de sobredosis agudas, principalmente con sobredosis mixtas, pero también con duloxetina únicamente, a dosis tan bajas como 1.000 mg. Los signos y síntomas de sobredosificación (duloxetina sola o con otros medicamentos) incluyeron somnolencia, coma, síndrome serotoninérgico, convulsiones, síncope, taquicardia, hipotensión, hipertensión y vómitos.

Manejo de la sobredosis

No hay antídoto específico para la duloxetina, pero si aparecen síntomas del síndrome serotoninérgico, puede considerarse el tratamiento específico para esta condición (como ciproheptadina y/o control de la temperatura). En caso de sobredosis aguda, el tratamiento deberá consistir en realizar aquellas medidas generales utilizadas en el manejo de sobredosis para cualquier fármaco.

Se deberá asegurar una adecuada vía respiratoria, oxigenación y ventilación, los ritmos cardíacos y signos vitales deberán ser monitoreados. No se recomienda la inducción de emesis. De ser necesario, se podría indicar el lavado gástrico con un tubo oral-gástrico de gran calibre con la debida protección de la vía respiratoria, si ésta se realiza pronto luego de la ingestión o en pacientes sintomáticos.

El carbón activado puede ser útil para limitar la absorción de duloxetina desde el tracto gastrointestinal. Se ha demostrado que la administración de carbón activado disminuye el área bajo la curva (AUC) y $C_{máx}$ en un promedio de un tercio a pesar de que algunos sujetos tuvieron un efecto limitado del carbón activado. Debido al gran volumen de distribución de este fármaco, no serían beneficiosas la diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y transfusión de cambio.

Para manejar la sobredosis, se debe considerar la posibilidad de participación de múltiples fármacos. Una precaución específica incluye pacientes que están tomando o que recientemente han tomado duloxetina y que podrían haber ingerido cantidades excesivas de un ATC. En tal caso, la disminución del clearance del tricíclico y/o sus metabolitos activos podrían aumentar la posibilidad de secuelas clínicamente significativas y extender el tiempo que se necesita para una observación médica cercana (*ver Advertencias y Precauciones. Síndrome serotoninérgico o reacciones del tipo del síndrome neuroléptico maligno (SNM); e Interacciones medicamentosas*).

Los médicos deberían considerar ponerse en contacto con centros de intoxicaciones para obtener una información adicional sobre el tratamiento de cualquier tipo de sobredosis.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247/ 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Hospital de niños Pedro Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Fernández: (011) 4808-5555

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

DULOXIN® 30 mg: envases conteniendo 30 cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico.

DULOXIN® 60 mg: envases conteniendo 30 cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

Mantener las cápsulas en su envase original.

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

No repita el tratamiento sin indicación médica.

No recomiende este medicamento a otra persona.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N° 57837

Dirección Técnica: Farm. Sergio Omar Berrueta.

Elaborado en: Ingeniero Torcuato Di Tella 968 (B1868BIB), Avellaneda, Prov. de Bs. As. y/o Avda. Gral. San Martín 4550, La Tablada, Prov. de Bs. As. (B1751AAP)

Última fecha de revisión: 10/03/2017

EUROFARMA ARGENTINA S.A.

Avda. Gral. San Martín 4550, La Tablada. C.P.: B1751AAP.

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (54-11) 4003-6400.