DOXALINE®
DULOXETINA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

FORMULAS
30 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Duloxetina (como clorhidrato).. 30 mg
Celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, povidona, Ludipress (lactosa-povidona-crospovidona), estearato de magnesio, Acryl Eze (copolímero del ácido metacrílico-talco-dióxido de titanio-trietil citrato-dióxido de silicio-bicarbonato de sodio-laurilsulfato de sodio), simeticona-emulsificantes de estearato-ácido ascórbico-agua, laca alumínica índigo carmín (36 %) (C.I.=73.015) y laca alumínica amarillo de quinolina (20 %) (C.I.=47.500).......................... c.s.

60 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Duloxetina (como clorhidrato).. 60 mg
Celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, povidona, Ludipress (lactosa-povidona-crospovidona), estearato de magnesio, Acryl Eze (copolímero del ácido metacrílico-talco-dióxido de titanio-trietil citrato-dióxido de silicio-bicarbonato de sodio-laurilsulfato de sodio), simeticona-emulsificantes de estearato-ácido ascórbico-agua, laca alumínica índigo carmín (36 %) (C.I.=73.015) y laca alumínica amarillo de quinolina (20 %) (C.I.=47.500).......................... c.s.

ACCION TERAPEUTICA
Antidepresivo (código ATC N06AX21).

INDICACIONES
Tratamiento del trastorno depresivo mayor (según DSM IV). Tratamiento del dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica de origen diabético. Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (según DSM IV). Fibromialgia. Dolor musculoesquelético crónico.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS
Acción farmacológica
Aunque aún se desconocen los mecanismos exactos de la acción antidepresiva e inhibidora del dolor de la duloxetina en los seres humanos, se cree que está relacionada con la potenciación de la actividad serotoninérgica y noradrenérgica en el Sistema Nervioso Central (SNC). Los estudios preclínicos han demostrado que la duloxetina es un potente inhibidor de la recaptación neuronal de serotonina y noradrenalina, y un inhibidor menos potente de la recaptación de la dopamina. La duloxetina no tiene una afinidad significativa *in vitro* con los receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos, opioides, de glutamato y GABA. La duloxetina no inhibe la monoaminooxidasa (MAO).
La duloxetina es sometida a un extenso metabolismo, pero no se ha demostrado que sus principales metabolitos circulantes realicen una contribución importante a su actividad farmacológica.
Farmacocinética
La duloxetina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 12 horas (rango de 8 a 17 horas) y su farmacocinética es proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. Las concentraciones de estado estacionario en plasma humano se logran típicamente después de tres días de administración del fármaco. La eliminación de la duloxetina se realiza principalmente a través del metabolismo hepático e involucra dos isoenzimas del citocromo P450: las CYP2D6 y CYP1A2.
Absorción y distribución: el clorhidrato de duloxetina administrado por vía oral tiene buena absorción. Existe una latencia media de 2 horas hasta que comienza la absorción y las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de duloxetina se producen 6 horas después de la administración de la dosis. Los alimentos no afectan la $C_{máx}$ de la duloxetina, pero retrasan de 6 a 10 horas el tiempo para alcanzar la concentración máxima y disminuyen ligeramente el área bajo la curva de concentración (ABC) alrededor de un 10 %. Existe un retraso de 3 horas en la absorción y un aumento de un tercio en la eliminación o clearance aparente de la duloxetina después de una toma nocturna en comparación con una dosis matutina.
El volumen aparente de distribución promedio es de 1.640 l. La duloxetina tiene una alta unión (> 90 %) a proteínas plasmáticas, uniéndose principalmente a la albúmina y a la α1-glucoproteína ácida. No se ha evaluado completamente la interacción entre la duloxetina y otras drogas con gran afinidad por las proteínas. La unión a las proteínas plasmáticas no se ve afectada por cuadros de deterioro renal o hepático.
Metabolismo y eliminación: se han estudiado la biotransformación y la eliminación de la duloxetina en los seres humanos luego de la administración oral de duloxetina radiomarcada con C^{14}. La duloxetina constituye aproximadamente el 3 % del material total radiomarcado en el plasma, lo cual indica que es sometida a un metabolismo intenso hasta transformarse en numerosos metabolitos. Las vías principales de biotransformación de la duloxetina incluyen oxidación del anillo naftilo, seguida por la conjugación y la posterior oxidación. Tanto la CYP2D6 como la CYP1A2 catalizan la oxidación del anillo naftilo *in vitro*. Los principales metabolitos que se encuentran en plasma y orina incluyen el glucurónido 4-hidroxiduloxetina y el sulfato de 5-hidroxi-6-metoxiduloxetina. Se han identificado muchos metabolitos adicionales en la orina, algunos de los cuales representan vías menores de eliminación. En la orina sólo se presentan trazas (< 1 % de la dosis) de duloxetina no modificada. La mayor parte (aproximadamente 70 %) de la dosis de duloxetina aparece en la orina como metabolitos de duloxetina y aproximadamente el 20 % se excreta en las heces.
Poblaciones especiales
Género: la vida media de la duloxetina es similar en hombres y mujeres. No es necesario ajustar la dosis según el género.
Edad: se comparó la farmacocinética de la duloxetina después de una dosis única de 40 mg en mujeres de edad avanzada sanas (65 a 77 años) y mujeres maduras sanas (32 a 50 años). No hubo diferencia en la $C_{máx}$, pero el ABC de la duloxetina fue algo mayor (aproximadamente 25 %) y la vida media aproximadamente 4 horas más prolongada en las mujeres de edad avanzada. Los análisis farmacocinéticos de la población sugieren que los valores de eliminación disminuyen aproximadamente un 1 % por cada año de edad entre los 25 y los 75 años; no obstante, la edad como factor predictivo sólo cuenta en un pequeño porcentaje de variabilidad entre pacientes. No es necesario ajustar la dosis según la edad del paciente (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION, **Dosis en poblaciones especiales**).
Fumadores: la biodisponibilidad de la duloxetina (según el ABC) aparentemente se ve reducida aproximadamente un tercio en los fumadores. No se recomiendan modificaciones de dosis en individuos fumadores.
Insuficiencia renal: sólo se dispone de datos limitados sobre los efectos de la duloxetina en pacientes con enfermedad renal terminal. Después de una dosis única de 60 mg de duloxetina, los valores de $C_{máx}$ y área bajo la curva (ABC) fueron aproximadamente 100 % más altos en pacientes con enfermedad renal terminal que recibían hemodiálisis intermitente crónica que en sujetos con función renal normal. Sin embargo, la vida media de eliminación fue similar en ambos grupos. Los valores de ABC de los metabolitos circulantes principales, el glucurónido 4-hidroxiduloxetina y el sulfato de 5-hidroxi-6-metoxiduloxetina, excretados en gran parte en la orina, fueron aproximadamente de siete a nueve veces más altos y es de esperar que aumenten aún más con dosis múltiples. Por esta razón, no se recomienda la administración de duloxetina en pacientes con enfermedad renal terminal (que requieren diálisis) o con deterioro renal grave (clearance de creatinina estimado < 30 ml/min) (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION, **Dosis en poblaciones especiales**). Los análisis farmacocinéticos de la población sugieren que los niveles de deterioro renal leve a moderado (clearance de creatinina estimado: 30-80 ml/min) no tienen un efecto significativo en la eliminación aparente de la duloxetina.
Insuficiencia hepática: los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente evidente tienen un nivel menor de metabolismo y de eliminación de la duloxetina. Después de una dosis única de 20 mg de duloxetina, 6 pacientes cirróticos con deterioro hepático moderado (Child-Pugh Clase B) tuvieron una depuración plasmática promedio de duloxetina de aproximadamente 15 % de la correspondiente a sujetos sanos comparables en edad y sexo, con un aumento de cinco veces en la exposición media (según el ABC). Aunque el valor de $C_{máx}$ fue similar a los valores normales en pacientes cirróticos, la vida media fue aproximadamente tres veces más prolongada (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, **Hepatotoxicidad**). Se recomienda no administrar duloxetina a pacientes con cualquier tipo de insuficiencia hepática (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION, **Dosis en poblaciones especiales**).

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION
Dosis para el tratamiento del trastorno depresivo mayor
Administrar DOXALINE® en una dosis total de hasta 60 mg diarios (ya sea una vez al día o 30 mg dos veces al día). Para algunos pacientes, puede ser conveniente comenzar con una dosis de 30 mg una vez al día durante 1 semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Si bien se ha demostrado la eficacia de la dosis de 120 mg diarios, no existe evidencia de que las dosis mayores a 60 mg/día ofrezcan beneficios adicionales. La seguridad de las dosis por encima de los 120 mg/día no ha sido evaluada en estudios clínicos. Se aconseja reevaluar periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento.
Dosis para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada
Adultos: para la mayoría de los pacientes la dosis inicial es de 60 mg en una dosis diaria. No obstante esto, para algunos pacientes puede resultar aconsejable comenzar con 30 mg/día durante 1 semana, antes de alcanzar la dosis total, a fin de permitir una mejor adaptación a la medicación. Si bien dosis de 120 mg fueron eficaces, no hay evidencia de que dosis mayores a 60 mg aporten un beneficio adicional. No obstante, si la decisión del médico es incrementar la dosis, debe hacerse a razón de 30 mg/día por semana. La seguridad de las dosis por encima de los 120 mg/día no ha sido adecuadamente evaluada. Se deberá reevaluar de manera periódica para determinar la necesidad de continuar el tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento.
Pacientes de edad avanzada: iniciar DOXALINE® con una dosis de 30 mg una vez al día durante 2 semanas, antes de considerar un aumento a la dosis óptima de 60 mg. Algunos pacientes pueden beneficiarse con dosis superiores a 60 mg una vez al día. Si se decide aumentar la dosis a más de 60 mg diarios administrados en una toma, aumentar la dosis con incrementos de 30 mg una vez al día. La dosis máxima estudiada fue 120 mg/día. No se ha evaluado de manera adecuada la seguridad de las dosis mayores a 120 mg/día.
Niños y adolescentes (7 a 17 años de edad): iniciar DOXALINE® con una dosis de 30 mg diarios durante 2 semanas, antes de considerar un aumento a la dosis de 60 mg. El rango de dosis recomendado es entre 30 y 60 mg diarios. Algunos pacientes pueden beneficiarse con dosis superiores a 60 mg una vez al día. Si se decide aumentar la dosis a más de 60 mg diarios, aumentar la dosis con incrementos de 30 mg una vez al día. La dosis máxima estudiada fue 120 mg/día. No se ha evaluado de manera adecuada la seguridad de las dosis mayores a 120 mg/día.
Dosis para el tratamiento del dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica de origen diabético
La dosis recomendada es de 60 mg/día en una toma, independientemente de las comidas. No hay evidencia de que dosis mayores de 60 mg/día brinden un beneficio significativo adicional y las dosis mayores son claramente peor toleradas. Para los pacientes en los cuales la tolerancia sea una preocupación, el tratamiento puede empezarse con 30 mg/día durante 1 semana, antes de alcanzar la dosis total. Debido a que los pacientes con diabetes mellitus pueden presentar trastornos de la función renal, se sugiere una dosis de inicio más baja y un incremento gradual de la dosis en pacientes con trastornos de la función renal.
Dosis para el tratamiento de fibromialgia
Administrar DOXALINE® 60 mg una vez al día. El tratamiento debe empezarse con 30 mg/día por 1 semana para permitir a los pacientes una adaptación a la medicación, antes de incrementar la dosis a 60 mg/día. Si bien la dosis recomendada en la mayoría de los pacientes es de 60 mg, algunos pacientes pueden responder a la dosis inicial. No hay evidencia de que la respuesta mejore con dosis mayores a 60 mg.
Dosis para el tratamiento del dolor musculoesqueletico crónico
La dosis de inicio recomendada de que duloxetina es 60 mg una vez al día. Se aconseja comenzar con una dosis de 30 mg durante 1 semana, para permitirles a los pacientes que se adapten a la medicación antes de aumentar a 60 mg una vez al día. No existe evidencia que indique que dosis más altas brinden más beneficios, aún en pacientes que no responden a 60 mg, y las dosis más elevadas están asociadas a una tasa más alta de reacciones adversas.
Dosis en poblaciones especiales
Dosis para pacientes con insuficiencia renal severa: no se recomienda DOXALINE® en pacientes con una enfermedad renal o insuficiencia renal severa en etapa terminal (depuración de creatinina aproximada < 30 ml/min).
Dosis para pacientes con insuficiencia hepática: se recomienda no administrar duloxetina a pacientes con insuficiencia hepática (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, **Poblaciones especiales** y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, **Hepatotoxicidad**).
Interrupción de la administración de duloxetina
Las reacciones adversas tras la discontinuación abrupta o gradual de DOXALINE® incluyen: mareos, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, parestesia, irritabilidad, vómitos, insomnio, ansiedad, hiperhidrosis y fatiga. Se recomienda una reducción gradual en la dosificación en lugar de una suspensión abrupta cuando sea posible (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, **Interrupción del tratamiento con duloxetina**).
Pacientes que cambian desde o hacia un Inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO) indicado para tratar un trastorno psiquiátrico
Deben transcurrir un mínimo de 14 días entre la discontinuación de un IMAO indicado para tratar un trastorno psiquiátrico y el inicio de la terapia con DOXALINE®. En cambio, se debe procurar al menos 5 días posteriores a la suspensión de DOXALINE® antes de comenzar a tomar un IMAO indicado para tratar un trastorno psiquiátrico (ver CONTRAINDICACIONES).
Uso de DOXALINE® con otros IMAOs tales como linezolida o azul de metileno
No se debe iniciar tratamiento con DOXALINE® en aquellos pacientes que están siendo tratados con linezolida o azul de metileno intravenoso porque existe un riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico. Deben considerarse otras intervenciones, incluyendo hospitalización, en aquellos pacientes que requieren un tratamiento más urgente a una condición psiquiátrica (ver CONTRAINDICACIONES). En algunos casos, un paciente que ya está recibiendo DOXALINE® podría requerir un tratamiento urgente con linezolida o azul de metileno intravenoso. Si no están disponibles alternativas aceptables para linezolida o azul de metileno intravenoso y los beneficios potenciales del tratamiento con estos compuestos son ponderados para sopesar los riesgos de síndrome serotoninérgico en un paciente en particular, entonces DOXALINE® deberá suspenderse rápidamente para que la linezolida o el azul de metileno intravenoso puedan ser administrados. El paciente debe ser monitoreado para síntomas de síndrome serotoninérgico por 5 días o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolida o azul de metileno intravenoso, lo que ocurra primero. El tratamiento con DOXALINE® puede ser retomado 24 horas después de la última dosis de linezolida o azul de metileno intravenoso.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad: pacientes con hipersensibilidad conocida a la duloxetina o a alguno de los excipientes.
Uso concomitante en pacientes a quienes se les está administrando inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO): el uso de IMAOs en forma concomitante con DOXALINE® o dentro de los 5 días luego de haber detenido el tratamiento con duloxetina, está contraindicado debido al riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico. El uso de DOXALINE® dentro de los 14 días luego de haber detenido un IMAO también está contraindicado. Iniciar tratamiento con DOXALINE® en pacientes que están siendo tratados con IMAOs tales como linezolida o azul de metileno intravenoso también está contraindicado debido al riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
Pensamientos suicidas y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes: el uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en niños y adolescentes con depresión mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:
a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.
Han sido reportados en pacientes adultos y menores de 18 años tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de 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 deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.
Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.
Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento, la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.
Observación de pacientes para la identificación del trastorno bipolar: un episodio de depresión mayor puede ser la manifestación inicial de un trastorno bipolar. Generalmente se cree que tratar tales episodios solo con un antidepresivo puede aumentar la posibilidad de que se precipite un episodio maníaco o mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser debidamente observados para determinar si presentan riesgo de padecer trastorno bipolar. Dicha observación debe incluir el historial psiquiátrico detallado, incluyendo el historial familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Se debe tomar en cuenta que la duloxetina no ha sido aprobada para su uso en el tratamiento de la depresión bipolar.
Hepatotoxicidad: la duloxetina aumenta el riesgo de elevación de los niveles de transaminasas en suero. Los aumentos de transaminasas hepáticas dieron como resultado la interrupción de 0,4 % de los pacientes tratados con duloxetina. En estos pacientes, el tiempo promedio para detectar la elevación de las transaminasas fue de aproximadamente dos meses. En ensayos controlados realizados en pacientes con trastorno depresivo mayor, se produjeron aumentos de ALT de más de tres veces el límite superior del rango normal en el 0,9 % de los pacientes tratados con duloxetina y en el 0,3 % de los pacientes del grupo placebo. En ensayos controlados en pacientes con neuropatía periférica de origen diabético (DPN), se observaron aumentos de ALT de más de tres veces el límite superior del rango normal en el 1,68 % de los pacientes tratados con duloxetina y en el 0 % de los pacientes del grupo de placebo. En los diferentes grupos etarios participantes en los ensayos controlados con placebo y a las diversas dosis estudiadas, en el 1 % de los pacientes tratados con duloxetina se detectó un aumento de más de tres veces el límite superior del rango normal de ALT, en comparación con el 0,2 % de los pacientes del grupo que recibió placebo. En los estudios controlados con placebo que utilizaron un esquema de dosis fija, hubo evidencia de una relación dosis-respuesta para el aumento de ALT y de AST de más de tres veces el límite superior del rango normal y de más de cinco veces el límite superior del rango normal, respectivamente.
En reportes de post-marketing se ha descripto el desarrollo de hepatitis, con dolor abdominal, hepatomegalia y elevación de las enzimas hepáticas a más de 20 veces el límite superior normal, con y sin ictericia. También se han reportado casos de ictericia colestásica con un aumento mínimo de los niveles de transaminasas. La combinación de aumentos de transaminasas y el nivel elevado de bilirrubina, sin evidencia de obstrucción, generalmente se reconoce como un elemento de predicción de lesión hepática grave. Tres pacientes que recibieron duloxetina sufrieron elevaciones de los niveles de transaminasas y bilirrubina, pero también tuvieron un aumento de fosfatasa alcalina, lo cual sugiere un proceso obstructivo; en estos pacientes hubo evidencia de uso intenso de alcohol, lo cual puede haber contribuido a las anormalidades observadas. Reportes de post-marketing mostraron que la elevación de las transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina ocurrieron en pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis. Debido a que es posible que la duloxetina y el alcohol interactúen y causen lesiones hepáticas, en general la duloxetina no se debe prescribir a pacientes que consuman alcohol en forma marcada.
Hipotensión ortostática y síncope: se han referido hipotensión ortostática y síncope con dosis terapéuticas de duloxetina. Tienden a producirse síncope e hipotensión ortostática durante la primera semana de terapia, pero pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento con duloxetina, especialmente después de aumentar la dosis. El riesgo de caídas de la presión sanguínea puede ser mayor en pacientes que toman medicamentos concomitantes que inducen hipotensión ortostática (como antihipertensivos) o que son inhibidores potentes del CYP1A2 (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS) y en pacientes tratados con dosis de más de 60 mg de duloxetina por día. Debe considerarse la suspensión de la duloxetina en pacientes que sufren hipotensión ortostática sintomática y/o síncope durante la terapia con duloxetina.
Síndrome serotoninérgico: la aparición de cuadros serotoninérgicos potencialmente fatales ha sido reportada en asociación con el tratamiento con antidepresivos ISRS (Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina) e ISRNS (Inhibidores Selectivos de Recaptación de Noradrenalina y Serotonina), incluyendo duloxetina, particularmente con el uso concomitante con otros fármacos de acción serotoninérgica (como por ejemplo triptanes, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, tramadol, litio, triptofano, buspirona, anfetaminas y hierba de San Juan) y con fármacos que intervienen con el metabolismo de la serotonina (como por ejemplo IMAOs, azul de metileno y linezolida).
El síndrome serotoninérgico puede incluir síntomas psiquiátricos (agitación, alucinaciones, delirium, coma), inestabilidad autonómica (taquicardia, labilidad de la presión arterial, mareos, hipertermia, sudoración), síntomas neuromusculares (temblor, rigidez, mioclonus, hiperreflexia, incoordinación), convulsiones y síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea).
El tratamiento concomitante de duloxetina con fármacos serotoninérgicos deberá suspenderse de manera inmediata ante la aparición de los síntomas anteriormente mencionados.
En pacientes que recibieron un inhibidor de recaptación de la serotonina en combinación con un inhibidor de monoaminooxidasa se han reportado reacciones graves, algunas fatales, como las anteriormente enumeradas. Estas reacciones también se han informado en pacientes que han discontinuado recientemente los inhibidores de recaptación de serotonina y que luego comienzan un tratamiento con IMAO. Algunos casos se presentaron con características del síndrome neuroléptico maligno. Los efectos del uso combinado de duloxetina e IMAO no se han evaluado en seres humanos o en animales. Por lo tanto, debido a que la duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, se recomienda no usarla en combinación con un IMAO o dentro de los 14 días, como mínimo, de discontinuar el tratamiento con un IMAO. De acuerdo con la vida media de la duloxetina, es necesario esperar al menos cinco días después de discontinuar su administración antes de comenzar la administración de un IMAO.
Sangrado anormal: los ISRS y los ISRNS, incluyendo la duloxetina, pueden incrementar el riesgo de sangrado. El empleo concomitante de aspirina, AINEs, warfarina y otros fármacos anticoagulantes con duloxetina, pueden incrementar el riesgo de sangrado. Datos provenientes de estudios epidemiológicos y reportes de casos han demostrado una asociación entre el uso de fármacos que interfieren en la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. Los episodios de sangrado asociados al empleo de antidepresivos ISRS e ISRNS pueden presentarse con distintas modalidades, desde equimosis, petequias, hematomas y epistaxis, hasta hemorragias potencialmente mortales.
Los pacientes deberán ser advertidos acerca del riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de duloxetina con aspirina, AINEs y otros fármacos que afectan la coagulación.
Reacciones dermatológicas severas: en pacientes tratados con duloxetina, se han reportado reacciones dermatológicas severas, incluyendo eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson, y las tasas informadas en asociación al uso de duloxetina exceden los porcentajes informados en la población general.
El uso de duloxetina deberá suspenderse ante la aparición de cualquier signo de hipersensibilidad, si no es posible identificar otra causa etiológica.
Interrupción del tratamiento con duloxetina: se han evaluado sistemáticamente los síntomas de interrupción en pacientes a los que se les administró duloxetina. Después de la interrupción abrupta en ensayos clínicos de trastorno depresivo mayor controlados con placebo de hasta 9 semanas de duración, se produjeron los siguientes síntomas en un porcentaje superior o igual a 2 % y en un porcentaje significativamente superior en pacientes tratados con duloxetina comparado con aquellos sometidos a la interrupción de placebo: mareos, náuseas, dolor de cabeza, parestesias, vómitos, irritabilidad y pesadillas. Durante la comercialización de otros ISRS e ISRSN, se han producido informes espontáneos de eventos adversos con la interrupción de estas drogas, particularmente cuando fue abrupta, tales como los siguientes: ánimo disfórico, irritabilidad, excitación, mareos, trastornos sensoriales (por ejemplo, parestesias tales como sensaciones de descarga eléctrica), ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinitus y convulsiones. Aunque estos eventos son generalmente autolimitantes, algunos se han informado como graves. Se debe controlar estos síntomas en los pacientes cuando se interrumpe el tratamiento con duloxetina. Siempre que sea posible, se recomienda realizar una reducción gradual de la dosis en lugar de una interrupción abrupta. Si se producen síntomas intolerables después de disminuir la dosis o al discontinuar el tratamiento, se debe considerar la reanudación de la dosis previamente prescripta, luego de lo cual el médico podrá continuar disminuyendo la dosis pero a un ritmo más gradual (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION, **Interrupción de la administración de duloxetina**).
Activación de manía/hipomanía: en ensayos controlados por placebo de pacientes con trastorno depresivo mayor, se informó activación de manía o hipomanía en el 0,1% de los pacientes tratados con duloxetina y el 0,1 % de los pacientes del grupo que recibió placebo. Se ha informado activación de cuadros maníacos o hipomaníacos en una pequeña proporción de los pacientes con trastornos de estado de ánimo tratados con otras drogas de venta en el mercado, efectivas para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Al igual que con estos otros agentes, la duloxetina se debe utilizar con cautela en pacientes con antecedentes de manía.
Glaucoma de ángulo estrecho controlado: en ensayos clínicos, la duloxetina se asoció con un aumento del riesgo de midriasis; por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho controlado (ver CONTRAINDICACIONES).
Convulsiones: la duloxetina no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con trastorno convulsivo y estos pacientes se excluyeron de los estudios clínicos. En estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con trastorno depresivo mayor, las convulsiones ocurrieron en el 0,03 % de los pacientes tratados con duloxetina y en el 0,01 % de los pacientes tratados con placebo. La duloxetina se debe prescribir con precaución a pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo.
Efecto sobre la presión arterial: en estudios clínicos, el tratamiento con duloxetina fue asociado con incrementos de la presión arterial promedio de 2,1 mm Hg para la presión sistólica y de 2,3 mm Hg para la presión diastólica en comparación con el tratamiento con placebo. No hubo una diferencia significativa en la incidencia de elevación sostenida (tres visitas consecutivas) ya sea de presión sanguínea sistólica o diastólica en pacientes tratados con duloxetina en comparación con los pacientes tratados con placebo. En estudios clínicos con dosis supraterapéuticas (hasta 200 mg en dos tomas) diseñados para evaluar la respuesta de la duloxetina en diferentes parámetros, el incremento en la frecuencia de pulso fue de 5 - 6,8 latidos por minuto y el incremento de la presión fue de 4,7 - 6,8 mm Hg (sistólica) y 4,5 - 7 mm Hg (diastólica) con las dosis máximas. Es necesario un monitoreo de la presión arterial previo al inicio del tratamiento y durante el mismo de forma periódica.
Hiponatremia: puede presentarse hiponatremia en pacientes tratados con antidepresivos ISRS o ISRNS, incluyendo duloxetina. En muchos casos, la hiponatremia aparece como resultado del Síndrome Inapropiado de Hormona Antidiurética (SIHAD). Los pacientes ancianos presentan un riesgo aumentado para el desarrollo de hiponatremia asociada al uso de ISRS o ISRNS. En pacientes sintomáticos de hiponatremia tratados con duloxetina, deberá considerarse la suspensión de la misma e instituir el tratamiento médico apropiado.
Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen: cefalea, trastornos de la concentración, deterioro de la memoria, confusión, debilidad, y trastornos del equilibrio, que pueden llevar a caídas. En casos más severos, se han presentado alucinaciones, síncope, coma, dificultad respiratoria y muerte.
Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: la experiencia clínica con duloxetina en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. No se dispone de información sobre el efecto que las alteraciones en la motilidad gástrica pueden tener en la estabilidad del recubrimiento entérico de duloxetina. Como la duloxetina se hidroliza rápidamente en medio ácido a naftol, se recomienda tener cuidado en el uso de duloxetina en pacientes con condiciones que puedan demorar el vaciado gástrico (por ejemplo en algunos diabéticos).
El empleo de duloxetina no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o angina inestable. Los pacientes con estos diagnósticos generalmente se excluyeron de los estudios clínicos durante la prueba del producto antes del lanzamiento al mercado. Sin embargo, se evaluaron los electrocardiogramas de pacientes que recibieron duloxetina en ensayos clínicos controlados por placebo El empleo de duloxetina no se asoció con el desarrollo de anormalidades del ECG clínicamente importantes (ver REACCIONES ADVERSAS, **Cambios en los resultados del electrocardiograma**).
En los ensayos clínicos de duloxetina para el manejo del dolor neuropático asociado con neuropatía periférica de origen diabético, los pacientes padecían diabetes desde un período previo de aproximadamente 11 años, el nivel promedio de glucemia en ayunas a nivel basal fue de 163 mg/dl y el nivel medio de hemoglobina A1c (HbA1c) a nivel basal fue de 7,8 %. En estos estudios, se observaron pequeños incrementos en el nivel de glucosa en sangre en ayunas en pacientes tratados con duloxetina, en comparación con el grupo de placebo a las 12 semanas y en cuidado de rutina a las 52 semanas. El aumento fue similar en los dos puntos de tiempo. Se producen mayores concentraciones de duloxetina en plasma, y especialmente de sus metabolitos, en pacientes con enfermedad renal terminal (que requieren diálisis). Por este motivo, la duloxetina no se recomienda para tratar pacientes con enfermedad renal terminal o deficiencia renal grave (eliminación de creatinina < 30 ml/min) (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION, **Dosis en poblaciones especiales**).
Se produce una exposición marcadamente mayor a la duloxetina en pacientes con insuficiencia hepática, de modo que la duloxetina no se debe administrar a estos pacientes (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, **Dosis en poblaciones especiales**).
Dificultades para orinar y retención urinaria: la duloxetina pertenece a una clase de fármacos de los cuales se sabe que afectan la resistencia uretral. Si se desarrollan síntomas de vacilación urinaria (dificultades para comenzar a orinar) durante el tratamiento con duloxetina, debe considerarse la posibilidad de que puedan estar relacionados al fármaco.
Pruebas de laboratorio
No se recomiendan pruebas de laboratorio específicas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
Efectos potenciales de otras drogas sobre la duloxetina
La CYP1A2 y la CYP2D6 son responsables del metabolismo de la duloxetina.
Inhibidores de CYP1A2: el uso concomitante de duloxetina con fluvoxamina, un inhibidor de CYP1A2, da como resultado un aumento de aproximadamente 6 veces en los valores del ABC y aproximadamente 2.5 veces en los valores $C_{máx}$ de la duloxetina. Es de esperar que algunos antibióticos derivados de la quinolona tengan efectos similares; por lo tanto, se deben evitar estas combinaciones.
Inhibidores de CYP2D6: debido a que la CYP2D6 interviene en el metabolismo de la duloxetina, el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de CYP2D6 puede dar como resultado concentraciones mayores de duloxetina. La paroxetina (20 mg una vez al día) aumentó la concentración de duloxetina (40 mg una vez al día) en aproximadamente 60 % y se anticipan niveles más altos de inhibición con dosis mayores de paroxetina. Es de esperar efectos similares con otros potentes inhibidores de CYP2D6 (por ejemplo: fluoxetina y quinidina).
Efectos potenciales de la duloxetina sobre otras drogas
Drogas metabolizadas por CYP1A2: los estudios *in vitro* sobre la interacción de la droga demuestran que la duloxetina no induce la actividad de CYP1A2 y es poco posible que tenga un efecto clínicamente importante en el metabolismo de los sustratos de CYP1A2.
Drogas metabolizadas por CYP2D6: la duloxetina es un inhibidor moderado de CYP2D6. Cuando se administró duloxetina (a una dosis de 60 mg dos veces al día) junto con una dosis única de 50 mg de desipramina, un sustrato de CYP2D6, el ABC de la desipramina aumentó tres veces. Por lo tanto, la coadministración de duloxetina con otras drogas que son metabolizadas en gran parte por esta isoenzima y que poseen un índice terapéutico estrecho, incluidos ciertos antidepresivos (antidepresivos tricíclicos tales como nortriptilina, amitriptilina e imipramina), fenotiazinas y antiarrítmicos de tipo 1C (por ejemplo propafenona y flecainida) se debe controlar atentamente. Tal vez sea necesario controlar las concentraciones de antidepresivos tricíclicos en plasma y reducir la dosis de los mismos si se administran en forma conjunta con duloxetina. Debido al riesgo de arritmia ventricular grave y muerte súbita potencialmente asociadas con niveles elevados de tioridazina en plasma, no se deben administrar en forma conjunta duloxetina y tioridazina.
Drogas metabolizadas por CYP3A: los resultados de los estudios *in vitro* demuestran que la duloxetina no inhibe ni induce la actividad de CYP3A.
Drogas metabolizadas por CYP2C9: la duloxetina no inhibe la actividad enzimática *in vitro* de CYP2C9. Por lo tanto, si bien no se han realizado estudios clínicos, no se anticipa la inhibición del metabolismo de los sustratos de CYP2C9.
Drogas metabolizadas por CYP2C19: los resultados de los estudios *in vitro* demuestran que la duloxetina no inhibe la actividad de CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Por lo tanto, si bien no se han realizado estudios clínicos, no se anticipa la inhibición del metabolismo de los sustratos de CYP2C19.
Duloxetina tuvo, o podría esperarse que tenga, interacciones sin importancia con los siguientes fármacos:
Lorazepam: en condiciones de estado estacionario para la duloxetina (60 mg cada 12 horas) y lorazepam (2 mg cada 12 horas), la farmacocinética de la duloxetina no se vio afectada por la coadministración.
Temazepam: en condiciones del estado estacionario para la duloxetina (20 mg antes de dormir) y temazepam (30 mg antes de dormir), la farmacocinética de la duloxetina no se vio afectada por la coadministración.
Drogas con alta afinidad por la proteína plasmática: debido a que la duloxetina tiene una alta afinidad por la proteína plasmática, la administración de duloxetina a pacientes que estén tomando otra droga con alta afinidad por las proteínas puede causar mayores concentraciones libres de la otra droga y potencialmente causar eventos adversos.
La duloxetina puede tener una interacción clínicamente importante con las siguientes drogas:
Alcohol: cuando se administraron duloxetina y etanol con una diferencia de varias horas de forma tal que coincidieran las concentraciones máximas de cada uno, la duloxetina no aumentó el deterioro de las habilidades mentales y motrices causadas por el alcohol.
Datos provenientes de los ensayos clínicos realizados con duloxetina, señalan que 3 pacientes tratados con el fármaco tuvieron lesión hepática puesta en evidencia por el aumento de los valores de ALT y de bilirrubina total, con signos de obstrucción. El uso sustancial y concomitante de etanol estuvo presente en cada uno de estos casos y esto puede haber contribuido con las anormalidades observadas (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, **Hepatotoxicidad**).
Drogas que actúan sobre el sistema nervioso central: dados los efectos primarios de la duloxetina sobre el sistema nervioso central, debe usarse con precaución cuando sea tomada en combinación con otras drogas que actúan a nivel del sistema nervioso central o cuando sea sustituida por otros fármacos de acción central, incluso drogas que posean un mecanismo de acción similar.
Drogas serotoninérgicas: se debe tener precaución al administrar duloxetina con otras drogas que pueden incrementar la neurotransmisión serotoninérgica debido al incremento del riesgo de presentar síndrome serotoninérgico. Estas drogas incluyen entre otras, triptanos, linezolida, litio, tramadol e hipúrico. El uso concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina o triptofano no está recomendado.
Triptanos: raramente se han informado reportes post-marketing de síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de triptanos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Si existe la necesidad clínica de indicar triptanos con duloxetina se sugiere extremar los cuidados y el control principalmente al inicio y ante cada incremento de dosis.
Interacción potencial con drogas que afectan la acidez gástrica: el comprimido de duloxetina posee una cubierta entérica que resiste la disolución hasta llegar a un segmento del tracto gastrointestinal donde el pH es superior a 5,5. En condiciones extremadamente ácidas, el fármaco, sin la protección del recubrimiento entérico, puede sufrir hidrólisis y formar naftol. Se aconseja precaución en el uso de duloxetina en pacientes con condiciones que puedan demorar el vaciado gástrico (por ejemplo en algunos diabéticos). Las drogas que aumentan el pH gastrointestinal pueden causar una liberación temprana de la duloxetina. Sin embargo, la coadministración de duloxetina con antiácidos que contienen aluminio y magnesio (51 mEq) o duloxetina con famotidina no tuvo ningún efecto significativo en la velocidad ni en el grado de absorción del fármaco después de la administración de una dosis oral de 40 mg. Se desconoce si la administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones afecta la absorción de duloxetina.
Inhibidores de la monoaminooxidasa: (ver CONTRAINDICACIONES, **Uso concomitante en pacientes a quienes se les está administrando inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)**).
Fármacos que interfieren con la hemostasis (Ejemplo: AINEs, aspirina y warfarina): la liberación de serotonina a través de las plaquetas posee una importante función en la hemostasis. Estudios epidemiológicos han demostrado la asociación entre la utilización de psicotrópicos, que interfieren en la recaptación de serotonina y la aparición de un sangrado gastrointestinal del tracto superior. Asimismo, han demostrado que la utilización de un AINE o aspirina pueden potenciar el riesgo de sangrado. Se han reportado efectos anticoagulantes alterados, lo que incluye sangrado elevado, cuando se coadministran inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina, con warfarina. Se debe controlar cuidadosamente a aquellos pacientes bajo tratamiento con warfarina, tanto en el inicio del tratamiento con duloxetina como en su discontinuación.
Carcinogénesis, mutagénesis y trastorno de la fertilidad
Carcinogénesis: se administró duloxetina en la dieta a ratones y ratas durante dos años. En los ratones hembra que recibieron duloxetina en dosis de 140 mg/kg/día (once veces la dosis máxima recomendada para seres humanos [MRHD, 60 mg/día] y seis veces la dosis para seres humanos de 120 mg/día, sobre una base de mg/m^2), hubo una mayor incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares. La dosis sin efecto fue 50 mg/kg/día (cuatro veces la MRHD y dos veces la dosis para seres humanos de 120 mg/día, sobre una base de mg/m^2). La incidencia de tumores no aumentó en los ratones macho que recibieron duloxetina en dosis de hasta 100 mg/kg/día (ocho veces la MRHD y cuatro veces la dosis para seres humanos de 120 mg/día, sobre una base de mg/m^2). En ratas, las dosis de duloxetina de hasta 27 mg/kg/día en las hembras (cuatro veces la MRHD y dos veces la dosis para seres humanos de 120 mg/día, sobre una base de mg/m^2) y de hasta 36 mg/kg/día en los machos (seis veces la MRHD y tres veces la dosis para seres humanos de 120 mg/día, sobre una base de mg/m^2) no aumentaron la incidencia de tumores.
Mutagénesis: la duloxetina no resultó mutagénica en un ensayo *in vitro* de mutación inversa bacterial (ensayo de Ames) y no resultó clastogénica en un ensayo *in vivo* de aberración cromosómica en células de la médula ósea del ratón. La duloxetina tampoco fue genotóxica en un ensayo *in vitro* de mutación genética directa de células de mamíferos en células de linfoma de ratón ni en un ensayo *in vitro* de síntesis de ADN no programado (UDS) en hepatocitos primarios de rata y no indujo intercambio entre cromátides hermanas en médula ósea de hámster chino *in vivo*.
Trastorno de la fertilidad: la duloxetina administrada por vía oral a ratas macho o hembra antes y durante el apareamiento en dosis de hasta 45 mg/kg/día (siete veces la dosis máxima recomendada para seres humanos de 60 mg/día y cuatro veces la dosis para seres humanos de 20 mg/día, sobre una base de mg/m^2) no alteró el apareamiento ni la fertilidad.
Embarazo
Estudios de reproducción de animales, han demostrado que la duloxetina tiene efectos adversos sobre el desarrollo embrionario/fetal y postnatal.
Cuando la duloxetina se administró por vía oral a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis, no hubo evidencia de teratogenicidad en dosis de hasta 45 mg/kg/día (siete veces la dosis máxima recomendada para seres humanos [MRHD, 60 mg/día] y cuatro veces la dosis para seres humanos de 120 mg/día, sobre una base de mg/m^2, en ratas; quince veces la MRHD y siete veces la dosis para seres humanos de 120 mg/día, sobre una base de mg/m^2, en conejas). Sin embargo, los pesos fetales disminuyeron con esta dosis, con una dosis sin efectos de 10 mg/kg/día (dos veces la MRHD y aproximadamente la dosis para seres humanos de 120 mg/día, sobre una base de mg/m^2 en ratas; tres veces la MRHD y dos veces la dosis para seres humanos de 120 mg/día, sobre una base de mg/m^2 en conejas).
Cuando la duloxetina fue administrada por vía oral a ratas preñadas durante la gestación y la lactancia, la supervivencia de las crías de un día posterior al parto y los pesos corporales de las crías al nacimiento y durante el período de lactancia disminuyeron con una dosis de 30 mg/kg/día (cinco veces la MRHD y dos veces la dosis para seres humanos de 120 mg/día, sobre una base de mg/m^2); la dosis sin efectos fue de 10 mg/kg/día. Asimismo, se observaron conductas que corresponden a una mayor reactividad, tal como mayor respuesta de sobresalto al ruido y menor habituación de la actividad locomotriz en las crías después de la exposición materna a 30 mg/kg/día. El crecimiento posterior al destete y el desempeño reproductivo de la progenie no se vieron afectados adversamente por el tratamiento materno con duloxetina.
No se dispone de estudios adecuados y correctamente controlados de mujeres embarazadas; por lo tanto, la duloxetina se debe usar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el potencial de riesgo para el feto.
Efectos no teratogénicos
Los recién nacidos expuestos a ISRS e ISRSN a fines del tercer trimestre desarrollaron complicaciones que requirieron hospitalización prolongada, asistencia respiratoria y alimentación por sonda gástrica. Dichas complicaciones pueden aparecer inmediatamente después del parto. Los hallazgos clínicos informados incluyen insuficiencia respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad térmica, dificultad de alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonía, hiperreflexia, temblor, inestabilidad, irritabilidad y llanto constante. Estas características corresponden a un efecto tóxico directo de ISRS e ISRNS o, posiblemente, a un síndrome de interrupción de la droga. Debe notarse que, en algunos casos, el cuadro clínico corresponde al síndrome serotoninérgico (ver CONTRAINDICACIONES, **Uso concomitante en pacientes a quienes se les está administrando inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)**). Cuando se trata a una mujer embarazada con duloxetina durante el tercer trimestre, el médico debe considerar atentamente los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).
Trabajo de parto y parto
Se desconoce el efecto de la duloxetina en el trabajo de parto y el parto en seres humanos. La duloxetina debe usarse durante el trabajo de parto y el parto sólo si el beneficio potencial justifica el potencial de riesgo para el feto.
Lactancia
La duloxetina y/o sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. No se conoce si la duloxetina y/o sus metabolitos son excretados en la leche humana, por lo que el médico decidirá en caso necesario, suspender la lactancia.
Uso pediátrico
Trastorno de ansiedad generalizada: la eficacia de la duloxetina en pacientes con edades comprendidas entre 7 y 17 años con trastorno de ansiedad generalizada fue demostrada en un ensayo clínico controlado con placebo. La seguridad y eficacia de la duloxetina en pacientes pediátricos con edades menores a 7 años no ha sido establecida.
Trastorno depresivo mayor: la seguridad y eficacia de la duloxetina en pacientes pediátricos con trastorno depresivo mayor no ha sido establecida. El uso de la duloxetina en niños y adolescentes dependerá del balance entre la necesidad clínica y los riesgos potenciales.
Datos en animales: la administración de duloxetina a ratas jóvenes desde el día 21 posterior al nacimiento hasta el día 90 (ratas adultas) resultó en una disminución del peso corporal que persistió en la adultez, aunque con la suspensión del tratamiento se produjo la recuperación. Se detectó una leve demora en la madurez sexual en las ratas hembra (~ de 1,5 días) sin ningún efecto sobre la fertilidad. También se detectó una demora en el aprendizaje de tareas complejas en la adultez, que no se observó luego de discontinuar el tratamiento con duloxetina. Estos efectos se evidenciaron con la administración de dosis de 45 mg/kg/día (2 veces la MRHD -máxima dosis recomendada en humanos- en niños). El nivel de no efecto fue la dosis de 20 mg/kg/día.
Uso geriátrico
De los 2.418 pacientes que participaron en estudios clínicos de duloxetina para el trastorno depresivo mayor, 5,9 % (143) tenían 65 años de edad o más. De los 1.074 pacientes de estudios de neuropatía periférica de origen diabético (DPN), 33 % (357) tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes y otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias en las respuestas entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de alguno de los individuos mayores.

REACCIONES ADVERSAS
La frecuencia de eventos adversos representa la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, una reacción adversa de las descriptas, 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

2515196-bm

BETA
TECNOLOGIA FARMACEUTICA INNOVADORA

LABORATORIOS BETA S.A.
Av. San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.
Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 53.667.
Elaborado en Ruta 5 Nº 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

2515196-bm

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 causa de discontinuación del 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 de ansiedad generalizada: 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 asociado a 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. Los eventos adversos más comúnmente reportados como una razón para discontinuar el tratamiento fueron náuseas (duloxetina 3,5 %, placebo 0,7 %), mareos (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 % que recibió 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. Los eventos adversos más comúnmente reportados como una razón para discontinuar el tratamiento fueron 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. Los eventos adversos más comúnmente reportados como una razón para discontinuar el tratamiento incluyen 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 del 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 del 5 % o más en pacientes tratados con duloxetina en ensayos clínicos controlados con placebo
En la **Tabla 1** se muestra la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron 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 % o más en estudios controlados con placebo sobre indicaciones aprobadas

	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento	
Reacción adversa	**Duloxetina (n = 8.100)**	**Placebo (n = 5.655)**
Náuseas[c]	23	8
Dolor de cabeza	14	12
Sequedad bucal	13	5
Fatiga[b; c]	9	5
Somnolencia[e]	10	3
Insomnio [d]	9	5
Mareos [c]	9	5
Constipación[c]	9	4
Diarrea	9	6
Disminución del apetito [c]	7	2
Sudoración excesiva [c]	6	1
Dolor abdominal[f]	5	4

[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 dosis dependiente en estudios de dosis fijas, excluyendo tres estudios en trastorno depresivo mayor, que no tuvieron un período de inicio con placebo o con titulación de dosis.
[d] También incluye insomnio de conciliación, de mantenimiento y de terminación.
[e] También incluye hipersomnia y sedación.
[f] También incluye malestar abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto, sensibilidad al dolor abdominal.

Eventos adversos que ocurrieron con una incidencia del 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 del 2 % o más de los pacientes tratados con duloxetina y con una incidencia mayor que en el grupo placebo.

Tabla 2: reacciones adversas emergentes del tratamiento: incidencia del 2 % o más en ensayos clínicos controlados con placebo en trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada.

Tipo de trastorno/ Evento adverso	**Porcentaje de pacientes que reportaron alguna reacción**	
	Duloxetina (n = 4.797)	**Placebo (n = 3.303)**
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	2	1
Trastornos de la visión		
Visión borrosa	3	1
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas[c]	23	8
Boca seca	14	6
Diarrea	9	6
Constipación[c]	9	4
Dolor abdominal [d]	5	4
Vómitos	4	2
Síntomas generales		
Fatiga[e]	9	5
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución del apetito[c]	6	2
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	14	14
Mareos[c]	9	5
Somnolencia[f]	9	3
Temblor	3	1
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio[g]	9	5
Agitación[h]	4	2
Ansiedad	3	2
Trastornos en el sistema reproductivo y trastornos mamarios		
Disfunción eréctil	4	1
Eyaculación retardada[c]	2	< 1
Disminución de la libido[i]	3	1
Alteraciones orgásmicas[i]	2	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Bostezos	2	< 1
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	6	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] Para pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos entre tratamientos, para pacientes ≥ 65 años. Estas diferencias tampoco fueron significativas en pacientes < de 65 años.
[c] Eventos para los cuales existe una relación dosis dependiente significativa en estudios a dosis fija, con excepción de tres estudios en trastorno depresivo mayor que no tuvieron un período de ajuste o titulación.
[d] También incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal bajo, tensión abdominal, malestar abdominal y dolor gastrointestinal.
[e] También incluye astenia.
[f] También incluye hipersomnia y sedación.
[g] También incluye insomnio de conciliación, medio y de despertar temprano.
[h] También incluye sensación de nerviosismo, nerviosismo, inquietud, tensión e hperactividad psicomotora.
[i] También incluye pérdida de la libido.
[j] También incluye anorgasmia.

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: eventos adversos emergentes del tratamiento: incidencia del 2 % o más en estudios controlados con placebo sobre DNPD, FM, OA y DLC.

Tipo de trastorno/ Evento adverso	**Porcentaje de pacientes que reportaron el evento**	
	Duloxetina (n = 3.303)	**Placebo (n = 2.352)**
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	23	7
Sequedad bucal[b]	11	3
Constipación[b]	10	3
Diarrea	9	5
Dolor abdominal[c]	5	4
Vómitos	3	2
Dispepsia	2	1
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga[d]	11	5
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	4	4
Infección del tracto respiratorio superior	3	3
Gripe	2	2
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución del apetito[b]	8	1
Trastornos en tejido conectivo y musculoesquelético		
Dolor musculoesquelético[e]	3	3
Espasmos musculares	2	2
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	13	8
Somnolencia[b, f]	11	3
Mareos	9	5
Parestesia[g]	2	2
Temblor[b]	2	< 1
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio[b; h]	10	5
Agitación[i]	3	1
Trastornos del sistema reproductivo y trastornos mamarios		
Disfunción eréctil[b]	4	< 1
Trastornos eyaculatorios[j]	2	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	2	2
Dolor faringolaríngeo[b]	2	2
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	6	1
Trastornos vasculares		
Rubor[k]	3	1
Aumento de la presión arterial[l]	2	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 con 120 mg/día es significativamente mayor que la incidencia con 60 mg/día.
[c] También incluye malestar abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, tensión abdominal y dolor gastrointestinal.
[d] También incluye astenia.
[e] También incluye mialgia y dolor de cuello.
[f] También incluye hipersomnia y sedación.
[g] También incluye hipoestesia, hipoestesia facial, hipoestesia genital y parestesia oral.
[h] También incluye insomnio de conciliación, de mantenimiento y de terminación.
[i] También incluye agitación, nerviosismo, inquietud, tensión y agitación psicomotriz.
[j] También incluye trastornos eyaculatorios.
[k] También incluye sofocos.
[l] También incluye aumento de la presión arterial diastólica, aumento de la presión arterial sistólica, hipertensión diastólica, hipertensión esencial, crisis hipertensiva, labilidad hipertensiva, hipertensión ortostática, hipertensión secundaria e hipertensión sistólica.

Efectos en la función sexual masculina y femenina
Debido a que se presume que los eventos adversos sexuales no son completamente informados en forma voluntaria, la escala ASEX (Escala de Experiencia Sexual de Arizona), una medición validada que se diseñó para identificar efectos secundarios sexuales, fue utilizada prospectivamente en cuatro ensayos controlados por placebo de trastorno depresivo mayor. En estos ensayos, tal como se muestra en la **Tabla 4**, los pacientes tratados con duloxetina experimentaron un aumento significativamente mayor de disfunción sexual medido por el puntaje total ASEX que los pacientes del grupo de placebo. Los análisis según el género mostraron que esta diferencia ocurrió sólo en los pacientes de sexo masculino. Los pacientes de sexo masculino tratados con duloxetina experimentaron más dificultad en alcanzar el orgasmo (Punto 4 de ASEX) que los del grupo de placebo. Las pacientes de sexo femenino a las que se les administró duloxetina no experimentaron mayor disfunción sexual que las del grupo de placebo medido por el puntaje total ASEX. Los números negativos significan una mejora respecto del nivel de disfunción de la línea de base, el cual comúnmente se ve en pacientes deprimidos. Los médicos deben realizar una consulta de rutina sobre los posibles efectos secundarios sexuales.
Tabla 4: cambio promedio en los resultados ASEX por género en ensayos de Trastorno Depresivo Mayor controlados con placebo

	Pacientes de sexo masculino[a]		**Pacientes de sexo femenino[a]**	
	Duloxetina (n = 175)	**Placebo (n = 83)**	**Duloxetina (n = 241)**	**Placebo (n = 126)**
Total ASEX (Puntos 1-5)	0,56[b]	- 1,07	- 1,15	- 1,07
Punto 1: deseo sexual	- 0,07	- 0,12	- 0,32	- 0,24
Punto 2: excitación	0,01	- 0,26	- 0,21	- 0,18
Punto 3: capacidad de lograr una erección (varones)/Lubricación (mujeres)	0,03	- 0,25	- 0,17	- 0,18
Punto 4: facilidad para alcanzar un orgasmo	0,40[c]	- 0,24	- 0,09	- 0,13
Punto 5: satisfacción del orgasmo	0,09	- 0,13	- 0,11	- 0,17

[a] n= número de pacientes con un puntaje de cambio completo en el total de la ASEX.
[b] p = 0,013 versus placebo.
[c] p < 0,001 versus placebo.

Síntomas urinarios
La duloxetina pertenece a la clase de drogas con un efecto conocido sobre la resistencia uretral. Si se desarrollan síntomas relacionados con dificultad para iniciar la micción durante el tratamiento con duloxetina, se debe considerar que podrían estar relacionados con la droga.
Cambios en los resultados de análisis de laboratorio
El tratamiento con duloxetina en ensayos clínicos controlados con placebo durante un máximo de 9 semanas en pacientes con trastorno depresivo mayor o durante 13 semanas en pacientes con neuropatía periférica de origen diabético (DPN) se asoció con pequeños aumentos de los valores medios en ALT, AST, CPK y fosfatasa alcalina. La alteración de estos valores fue infrecuente, moderada y transitoria y sólo resultó significativa en comparación con los pacientes del grupo de placebo para el caso de la ALT (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).
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 la presión arterial sistólica y 2,3 mm Hg de la 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, se detectó un pequeño incremento en la frecuencia cardíaca en comparación con el tratamiento con placebo, de alrededor de 3 a 4 pulsaciones por minuto.
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 hasta 200 mg dos veces al día no se observó una prolongación del QT corregido.
Variación de peso
En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con trastorno depresivo mayor, los pacientes tratados con duloxetina durante un máximo de 9 semanas experimentaron una pérdida media de peso de aproximadamente 0,5 kg, en comparación con un aumento medio de peso de aproximadamente 0,2 kg en los pacientes del grupo tratado con placebo.
En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con neuropatía periférica de origen diabético (DPN), los pacientes tratados con duloxetina durante un máximo de 13 semanas experimentaron una pérdida media de peso de aproximadamente 1,1 kg, en comparación con el aumento de peso promedio de aproximadamente 0,2 kg en los pacientes del grupo que recibió 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.

Otros eventos adversos observados durante la evaluación de la duloxetina antes de su lanzamiento al mercado y post-comercialización
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, el 30,4 % del total de pacientes tratados tomó duloxetina por al menos 6 meses y el 14,7 % por al menos un año. La siguiente lista no incluye: 1) reacciones ya descriptas 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 o 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 1.000 pacientes; eventos raros son los que se producen en menos de 1 de cada 1.000 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 y trastorno visual.
Trastornos gastrointestinales: frecuentes: flatulencia. Infrecuentes: eructos, gastritis; halitosis y estomatitis. Raros: úlcera gástrica, hematoquesia y melena.
Trastornos generales y relacionados con el sitio de administración: frecuentes: escalofríos. Infrecuentes: sentimiento de inestabilidad, frío o calor, fatiga y sed. Raros: trastornos de la marcha.
Infecciones e infestaciones: infrecuentes: gastroenteritis y laringitis.
Investigaciones: frecuentes: aumento 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: tensión muscular.
Trastornos del sistema nervioso: frecuentes: hipoestesia, parestesia, disgeusia y letargia. Infrecuentes: trastorno de atención, disquinesia, mioclonus. 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: infrecuentes: disuria, urgencia miccional nocturna, poliuria, olor anormal de la orina.
Sistema reproductivo y trastornos mamarios: frecuentes: anorgasmia, orgasmo anormal. Infrecuentes: síntomas de menopausia y disfunción sexual.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: frecuentes: bostezos. Infrecuentes: hinchazón orofaríngea.
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo: infrecuentes: sudores fríos, eritema, dermatitis de contacto, sudores nocturnos, aumento de la tendencia a moretones, reacción fotosensible. Raros: equimosis.
Trastornos vasculares: frecuentes: sofocos. Infrecuentes: eritema, hipotensión ortostática y frío periférico.

Eventos adversos observados en niños y adolescentes en ensayos clínicos controlados con placebo
El perfil de eventos adversos observado en ensayos clínicos pediátricos (niños y adolescentes) fue consistente con el perfil de eventos adversos reportado en ensayos clínicos realizados en pacientes adultos. Los eventos adversos más comunes (≥ 5 % y el doble que el placebo) observados en ensayos clínicos en población pediátrica fueron: náuseas, diarrea, disminución de peso y mareos.
En la **Tabla 5** se muestra la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento en pacientes pediátricos con trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada en 3 ensayos clínicos controlados con placebo de 10 semanas de duración, que ocurrieron en el 2 % o más de los pacientes tratados con duloxetina y con una incidencia mayor que el placebo.

Tabla 5: incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento en pacientes pediátricos con trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada en ensayos clínicos controlados con placebo

Tipo de trastorno/ Evento adverso	**Porcentaje de pacientes pediátricos que reportó algún evento adverso**	
	Duloxetina (n= 476)	**Placebo (n= 362)**
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	18	8
Dolor abdominal[b]	13	10
Vómitos	9	4
Diarrea	6	3
Boca seca	2	1
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga[c]	7	5
Investigaciones		
Descenso de peso[d]	14	6
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución del apetito	10	5
Trastornos del Sistema Nervioso		
Cefalea	18	13
Somnolencia[e]	11	6
Mareos	8	4
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio [f]	7	4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Dolor orofaríngeo	4	2
Tos	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] También incluye malestar abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, tensión abdominal y dolor gastrointestinal.
[c] También incluye astenia.
[d] Porcentaje basado en mediciones de peso que potencialmente pueden alcanzar el umbral clínicamente significativo de descenso de peso ≥ 3,5 %.
[e] También incluye hipersomnia y sedación.
[f] También incluye insomnio de conciliación, insomnio, insomnio de mantenimiento e insomnio de terminación.

Reportes espontáneos post-comercialización
Los siguientes son reportes de reacciones adversas detectadas durante la post-comercialización de duloxetina. 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 figuran en otro lugar del prospecto son: reacción anafiláctica, agresividad (al comienzo de tratamiento o con la discontinuación), edema angioneurítico, eritema multiforme, trastornos extrapiramidales, glaucoma, sangrado ginecológico, alucinaciones, hiperglucemia, 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.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE LA DROGA
Dependencia física y psicológica
En estudios realizados en animales, la duloxetina no mostró potencial de abuso de tipo barbitúrico. En los estudios de dependencia de la droga la duloxetina no mostró potencial de dependencia en ratas.
Si bien el potencial de abuso de duloxetina no se ha estudiado sistemáticamente en seres humanos, no hubo indicación de conducta de dependencia de la droga en los ensayos clínicos.
Sin embargo, no es posible predecir sobre la base de la experiencia previa al lanzamiento del producto al mercado hasta donde una droga activa del SNC será mal utilizada, utilizada para otros fines y/o se abusará de su uso una vez comercializada. En consecuencia, los médicos deben evaluar detenidamente los antecedentes de abuso de drogas de los pacientes y seguir a dichos pacientes atentamente para observar si presentan signos de mal uso o abuso de duloxetina (por ejemplo, desarrollo de conductas de dependencia de la droga, incremento de la dosis o tolerancia).

SOBREDOSIFICACION
En la experiencia post-comercialización se han reportado casos fatales de sobredosis agudas por duloxetina, principalmente en sobredosis mixtas (más de un fármaco), pero también con duloxetina sola y a dosis tan bajas como 1.000 mg. Los signos y síntomas de la sobredosis incluyen somnolencia, coma, síndrome serotoninérgico, convulsiones, síncope, taquicardia, hipotensión, hipertensión y vómitos.
Manejo de sobredosis
No hay antídoto específico para la duloxetina, pero si se desencadena un síndrome serotoninérgico un tratamiento específico (como con ciproheptadina y/o control de la temperatura corporal) debe ser considerado. En caso de sobredosis aguda, el tratamiento deberá consistir en realizar aquellas medidas generales utilizadas en el manejo de sobredosis con cualquier droga. 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. El lavado gástrico con un tubo oral-gástrico de gran calibre y con la debida protección de la vía respiratoria, podría estar indicado de ser necesario, si es que el lavado se realiza pronto luego de la ingestión o en pacientes sintomáticos. El carbón activado puede ser útil para limitar la absorción de la duloxetina desde el tracto gastrointestinal. Se ha demostrado que la administración de carbón activado disminuye el Area Bajo la Curva (ABC) y la $C_{máx}$ 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 sería beneficioso la diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión ni la plasmaféresis. Para manejar la sobredosis, se debe considerar la posibilidad de que en la sobredosis estén involucradas múltiples drogas. Una precaución específica incluye pacientes que están tomando o que recientemente han tomado duloxetina y que podrían haber ingerido cantidades excesivas de un antidepresivo tricíclico. En tal caso, la disminución del clearance del antidepresivo tricíclico y/o de sus metabolitos activos podrían aumentar la posibilidad de secuelas clínicamente significativas y extender el tiempo necesario para mantener una observación médica cercana. Los médicos deberían considerar ponerse en contacto con los centros de toxicología 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 General de Niños **"Dr. Ricardo Gutiérrez"**
Tel: (011) 4962-6666 / 2247.
Hospital General de Niños **"Dr. Pedro de Elizalde"**
Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.
Hospital Nacional **"Prof. A. Posadas"**
Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
Hospital de Pediatría **"Sor María Ludovica"**
Tel: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES
DOXALINE® 30 mg: envases con 15 comprimidos recubiertos.
DOXALINE® 60 mg: envases con 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO
Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C. Proteger de la luz y la humedad.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 09.18.