

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE PRESCRIPCIÓN

Esta información importante no incluye toda la información necesaria para utilizar Cymbalta de manera segura y eficaz. Consúltese la información completa de prescripción de Cymbalta.

Cápsulas de liberación prolongada de Cymbalta (clorhidrato de duloxetina) para uso oral.

Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2004

ADVERTENCIA: Suicidalidad y antidepresivos

Consúltese el cuadro de advertencia detallada en la información completa de prescripción.

- Aumento del riesgo de pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes que toman antidepresivos para trastornos depresivos mayores (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. Cymbalta no está aprobado para uso en pacientes pediátricos (5.1).

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Indicaciones y uso, Trastorno depresivo mayor (1.1)	11/2007
Indicaciones y uso, Fibromialgia (1.4)	06/2008
Dosificación y administración, Fibromialgia (2.1)	06/2008
Dosificación y administración, Tratamiento de mantenimiento/de continuación/prolongado (2.2)	06/2008
Advertencias y precauciones, Hepatotoxicidad (5.2)	06/2008
Advertencias y precauciones, Hemorragia anormal (5.5), Hiponatremia (5.11), Retención urinaria y micción intermitente (5.13)	11/2007
Advertencias y precauciones, Suspensión del tratamiento con Cymbalta (5.6)	10/2007

-----INDICACIONES Y USO-----

Cymbalta® es un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y norepinefrina (SNRI) indicado para:

- Trastorno depresivo mayor (TDM) (1.1)
- Trastorno de ansiedad generalizada (TAG) (1.2)
- Dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética (DNPD) (1.3)
- Fibromialgia (FM) (1.4)

-----DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN-----

- Cymbalta por lo general debe administrarse una vez al día sin relación con las comidas. Cymbalta debe tragarse entera. No debe masticarse ni triturarse. Tampoco debe abrirse la cápsula y espolvorearse su contenido en alimentos o mezclarse con líquidos. (2.1).

Indicación	Dosis recomendada
TDM (2.1, 2.2)	Tratamiento agudo: de 40 mg/día (20 mg dos veces al día) a 60 mg/día (una vez al día o 30 mg dos veces al día). Tratamiento de mantenimiento: 60 mg/día
TAG (2.1)	60 mg/día (una vez al día)
DNPD (2.1)	60 mg/día (una vez al día)
FM (2.1)	60 mg/día (una vez al día)

- Algunos pacientes pueden beneficiarse si comienzan tomando 30 mg una vez al día.
- No hay evidencias de que dosis de más de 60 mg/día confieran ningún beneficio adicional, mientras que se ha observado que algunas reacciones adversas dependen de la dosis.
- Suspensión de Cymbalta: se recomienda una reducción gradual de la dosis.

-----FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS-----

- Cápsulas de 20, 30 y 60 mg (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

- Uso concomitante de un inhibidor de monoamina oxidasa o en proximidad temporal cercana (4.1)
- Uso en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado no controlado (4.2).

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Suicidalidad: controlar el empeoramiento clínico y riesgo de suicidio (5.1).

- Hepatotoxicidad: se han informado casos de insuficiencia hepática, algunas veces mortales, en pacientes tratados con Cymbalta. Cymbalta debe discontinuarse en pacientes que desarrollen ictericia u otra evidencia de una disfunción hepática clínicamente significativa y no debe reiniciarse a menos que pueda establecerse otra causa. Cymbalta normalmente no se debe recetar a pacientes con un consumo importante de alcohol o evidencias de enfermedad hepática crónica (5.2).
- Hipotensión ortostática y síncope: se han informado casos con terapia con duloxetina (5.3).
- Síndrome de serotonina: se han informado casos de síndrome de serotonina con ISRS e ISRN (5.4, 7.14).
- Hemorragia anormal: Cymbalta puede incrementar el riesgo de episodios de hemorragia. Debería advertirse a los pacientes acerca del riesgo de hemorragia asociado con el uso concomitante de duloxetina y antiinflamatorios no esteroides (AINE), aspirina u otros fármacos que afecten la coagulación (5.5, 7.4).
- Suspensión: puede producir síntomas tales como mareo, náuseas, dolor de cabeza, fatiga, parestesia, vómitos, irritabilidad, pesadillas, insomnio, diarrea, ansiedad, hiperhidrosis y vértigo (5.6).
- Se ha producido la activación de la manía o hipomanía (5.7).
- Convulsiones: recétese con cuidado en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos (5.8).
- Presión sanguínea: contrólase la presión sanguínea antes de iniciar el tratamiento y en forma periódica durante su transcurso (5.9).
- Inhibidores de CYP1A2 o tioridazina: no deben administrarse con Cymbalta (5.10).
- Hiponatremia: se han informado casos de hiponatremia (5.11).
- Insuficiencia hepática o menoscabo renal grave: en general no debe administrarse a estos pacientes (5.12).
- Glaucoma de ángulo estrecho controlado: utilizar con precaución en estos pacientes (5.12).
- Control de la glucosa en la diabetes: en pacientes con dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética se han observado pequeños aumentos de la glucosa sanguínea en ayunas, la HbA_{1c} y el colesterol total (5.12).
- Afecciones que retardan el vaciamiento gástrico: úsese con precaución en estos pacientes (5.12).
- Retención urinaria y micción intermitente (5.13).

-----REACCIONES ADVERSAS-----

- Reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$ y al menos el doble de la incidencia de los pacientes tratados con placebo): náuseas, boca seca, estreñimiento, somnolencia, hiperhidrosis y disminución del apetito (6.3).

Para informar sobre PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comunicarse con Eli Lilly and Company al 1-800-LillyRx o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS-----

- Deben evitarse los inhibidores potentes del CYP1A2 (7.1).
- Los inhibidores potentes del CYP2D6 pueden incrementar las concentraciones de duloxetina (7.2).
- La duloxetina es un inhibidor moderado del CYP2D6 (7.9).

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

- Embarazo y lactancia: úsese únicamente si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto o el niño (2.3, 8.1, 8.3).

Consúltese 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y la Guía de medicación aprobada por la FDA (17.1).

Modificado: 08/2008

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO***1 INDICACIONES Y USO**

- 1.1 Trastorno depresivo mayor
- 1.2 Trastorno de ansiedad generalizada
- 1.3 Dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética
- 1.4 Fibromialgia

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Tratamiento inicial
- 2.2 Tratamiento de mantenimiento/de continuación/prolongado
- 2.3 Dosificación en poblaciones especiales
- 2.4 Suspensión de Cymbalta
- 2.5 Cambio a o de un inhibidor de monoamina oxidasa

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS**4 CONTRAINDICACIONES**

- 4.1 Inhibidores de monoamina oxidasa
- 4.2 Glaucoma de ángulo cerrado no controlado

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio
- 5.2 Hepatotoxicidad
- 5.3 Hipotensión ortostática y síncope
- 5.4 Síndrome de serotonina
- 5.5 Hemorragia anormal
- 5.6 Suspensión del tratamiento con Cymbalta
- 5.7 Activación de manía/hipomanía
- 5.8 Convulsiones
- 5.9 Efecto en la presión sanguínea
- 5.10 Interacciones medicamentosas clínicamente importantes
- 5.11 Hiponatremia
- 5.12 Uso en pacientes con enfermedad concomitante
- 5.13 Retención urinaria y micción intermitente
- 5.14 Análisis de laboratorio

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Fuentes de datos para ensayos clínicos
- 6.2 Reacciones adversas referidas como razones para suspender el tratamiento en ensayos controlados con placebo
- 6.3 Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del 5% o más y al menos el doble que en el caso del placebo en pacientes tratados con duloxetine en ensayos controlados con placebo
- 6.4 Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del 5% o más en pacientes tratados con duloxetine en ensayos controlados con placebo
- 6.5 Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del 2% o más en pacientes tratados con duloxetine en ensayos controlados con placebo
- 6.6 Efectos en la función sexual masculina y femenina
- 6.7 Cambios en los signos vitales
- 6.8 Cambios de peso
- 6.9 Cambios en los análisis de laboratorio
- 6.10 Cambios en los electrocardiogramas
- 6.11 Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación de los ensayos clínicos antes y después de la comercialización de duloxetine
- 6.12 Informes espontáneos después de la comercialización

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Inhibidores de CYP1A2
- 7.2 Inhibidores de CYP2D6
- 7.3 Inhibición dual de CYP1A2 y de CYP2D6
- 7.4 Fármacos que interfieren con la hemostasis (por ejemplo, AINE, aspirina y warfarina)
- 7.5 Lorazepam
- 7.6 Temazepam
- 7.7 Fármacos que afectan la acidez gástrica
- 7.8 Fármacos metabolizados por CYP1A2
- 7.9 Fármacos metabolizados por CYP2D6
- 7.10 Fármacos metabolizados por CYP2C9
- 7.11 Fármacos metabolizados por CYP3A
- 7.12 Fármacos metabolizados por CYP2C19
- 7.13 Inhibidores de la monoamina oxidasa
- 7.14 Fármacos serotoninérgicos
- 7.15 Triptanos
- 7.16 Alcohol

7.17 Fármacos del SNC

7.18 Fármacos con un alto grado de enlace a la proteína plasmática

8 USO DE POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Trabajo de parto y parto
- 8.3 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Género
- 8.7 Condición de fumador
- 8.8 Raza
- 8.9 Insuficiencia hepática
- 8.10 Menoscabo renal grave

9 ABUSO Y FÁRMACODEPENDENCIA

- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIS

- 10.1 Signos y síntomas
- 10.2 Manejo de sobredosis

11 DESCRIPCIÓN**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y menoscabo de fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Trastorno depresivo mayor
- 14.2 Trastorno de ansiedad generalizada
- 14.3 Dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética
- 14.4 Fibromialgia

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

- 17.1 Información sobre la Guía de medicación
- 17.2 Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio
- 17.3 Administración de la medicación
- 17.4 Continuidad de la terapia recetada
- 17.5 Hemorragia anormal
- 17.6 Medicamentos concomitantes
- 17.7 Síndrome de serotonina
- 17.8 Embarazo y lactancia
- 17.9 Alcohol
- 17.10 Hipotensión ortostática y síncope
- 17.11 Interferencia con el desempeño psicomotor

* No aparecen las secciones o los artículos que se omiten en la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: SUICIDALIDAD Y FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

En comparación con el placebo, los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes en estudios a corto plazo del trastorno depresivo mayor (TDM) y de otros trastornos psiquiátricos. Cualquiera que considere el uso de Cymbalta o de cualquier otro antidepresivo en un niño, adolescente o joven adulto debe sopesar este riesgo contra la necesidad clínica. Los estudios a corto plazo no mostraron ningún aumento del riesgo de suicidalidad con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años de edad; hubo una reducción del riesgo con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años de edad o más. La depresión y algunos otros trastornos psiquiátricos son afecciones que en sí están asociadas con aumentos del riesgo de suicidio. Debe monitorearse apropiadamente y observarse cuidadosamente a los pacientes de todas las edades que inician terapia antidepresiva para detectar empeoramiento clínico, suicidalidad o cambios de conducta inusuales. Las familias y los cuidadores deben ser advertidos de la necesidad de una observación cuidadosa y de la comunicación con el facultativo recetante. Cymbalta no está aprobado para uso en pacientes pediátricos.

[*Consúltese Advertencias y precauciones (5.1), Uso en poblaciones específicas (8.4) e Información para pacientes (17.2).*]

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Trastorno depresivo mayor

Cymbalta está indicada para el tratamiento agudo y de mantenimiento del trastorno depresivo mayor (TDM) [*consúltese Estudios clínicos (14.1)*].

Un episodio depresivo mayor (DSM-IV) implica un humor deprimido o disfórico prominente y relativamente persistente (casi todos los días durante al menos 2 semanas) que, por lo general, afecta el funcionamiento diario e incluye al menos 5 de los 9 siguientes síntomas: humor deprimido, pérdida de interés en las actividades habituales, cambio significativo de peso y/o de apetito, insomnio o hipersomnia, agitación o retardo psicomotor, aumento de fatiga, sentimientos de culpa o desmerecimiento, pensamiento lento o concentración menoscabada, o intento o ideación suicidas.

1.2 Trastorno de ansiedad generalizada

Cymbalta está indicada para el tratamiento agudo del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) [*consúltese Estudios clínicos (14.2)*].

El DSM-IV define al trastorno de ansiedad generalizada como ansiedad y preocupación excesivas, que están presentes más días de los que están ausentes durante al menos 6 meses. La ansiedad y la preocupación excesivas deben ser difíciles de controlar y deben causar angustia o menoscabo significativos en el funcionamiento normal. Deben estar asociadas con al menos 3 de los siguientes 6 síntomas: desasosiego o sentirse tenso o con los nervios de punta, fatigarse fácilmente, dificultad para concentrarse o tener la mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular y/o trastorno del sueño.

1.3 Dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética

Cymbalta está indicada para el manejo del dolor neuropático (DNPD) asociado con la neuropatía periférica diabética [*consúltese Estudios clínicos (14.3)*].

1.4 Fibromialgia

Cymbalta está indicada para el manejo de la fibromialgia (FM) [*consúltese Estudios clínicos (14.4)*].

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Cymbalta debe tragarse entera. No debe masticarse ni triturarse. Tampoco debe abrirse la cápsula y espolvorearse su contenido en alimentos o mezclarse con líquidos. Todas estas cosas podrían afectar el recubrimiento entérico. Cymbalta debe administrarse sin relación con las comidas.

2.1 Tratamiento inicial

Trastorno depresivo mayor: Cymbalta debe administrarse a una dosis total de 40 mg/día (administrada como 20 mg dos veces al día) a 60 mg/día (administrada ya sea una vez al día o como 30 mg dos veces al día). Para algunos pacientes, tal vez sea deseable comenzar con 30 mg una vez al día durante 1 semana, para permitir que los pacientes se acostumbren al medicamento antes de aumentarlo a 60 mg una vez al día. Aunque se comprobó que una dosis de 120 mg/día era eficaz, no existen evidencias de que las dosis mayores de 60 mg/día confieran beneficios adicionales. La seguridad de las dosis mayores de 120 mg/día no ha sido evaluada adecuadamente [*consúltese Estudios clínicos (14.1)*].

Trastorno de ansiedad generalizada: para la mayoría de los pacientes, se recomienda una dosis inicial de Cymbalta de 60 mg administrada una vez al día. Para algunos pacientes, tal vez sea deseable comenzar con 30 mg una vez al día durante 1 semana, para permitir que los pacientes se acostumbren al medicamento antes de aumentarlo a 60 mg una vez al día. Aunque se comprobó que una dosis de 120 mg/día era eficaz, no existen evidencias de que las dosis mayores de 60 mg/día confieran beneficios adicionales. 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 las dosis mayores de 120 mg una vez al día no ha sido evaluada adecuadamente [*consúltese Estudios clínicos (14.2)*].

Dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética: la dosis recomendada de Cymbalta es de 60 mg administrada una vez al día. No existen evidencias de que las dosis mayores de 60 mg confieran beneficios adicionales significativos y es evidente que la dosis más alta no se tolera tan bien [*consúltese Estudios clínicos (14.3)*]. Para los pacientes con inquietudes en cuanto a la tolerabilidad, se puede considerar una dosis inicial más baja.

Dado que la diabetes frecuentemente está complicada por enfermedad renal, debe considerarse una dosis inicial más baja con un aumento paulatino de la dosis para los *pacientes con menoscabo renal* [*consúltese Farmacología clínica (12.3) y Dosificación en poblaciones especiales (2.3)*].

Fibromialgia: la dosis recomendada de Cymbalta es de 60 mg administrada una vez al día. El tratamiento debería comenzarse con 30 mg una vez al día durante una semana para permitir que los pacientes se adapten al medicamento antes de incrementar la dosis a 60 mg una vez al día. Es posible que algunos pacientes respondan a la dosis inicial. No hay evidencias de que dosis de más de 60 mg/día confieran ningún beneficio adicional, incluso en pacientes que no responden a una dosis de 60 mg, y las dosis más altas están relacionadas con una tasa más alta de reacciones adversas [*consúltese Estudios clínicos (14.4)*].

2.2 Tratamiento de mantenimiento/de continuación/prolongado

Trastorno depresivo mayor: se acepta generalmente que los episodios agudos de depresión mayor requieren varios meses o más de terapia farmacológica sostenida. Cymbalta debe administrarse a una dosis total de 60 mg una vez al día. Debe realizarse una reevaluación periódica de los pacientes para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento, así como la dosis apropiada para tal tratamiento [*consúltese Estudios clínicos (14.1)*].

Trastorno de ansiedad generalizada: el trastorno de ansiedad generalizada se reconoce como una enfermedad crónica. La eficacia de Cymbalta en el tratamiento del TAG más allá de las 10 semanas no se ha estudiado en forma sistemática. El médico que decide usar Cymbalta durante períodos prolongados debe evaluar periódicamente la utilidad del fármaco a largo plazo para el paciente particular.

Dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética: como la evolución del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética es sumamente variable y el manejo del dolor es empírico, la eficacia de Cymbalta debe evaluarse individualmente. La eficacia más allá de las 12 semanas no se ha estudiado sistemáticamente en ensayos controlados con placebo.

Fibromialgia: la fibromialgia se reconoce como enfermedad crónica. La eficacia de Cymbalta en el manejo de la fibromialgia se ha demostrado en estudios controlados con placebo hasta 3 meses. La eficacia de Cymbalta no se demostró en estudios más prolongados. Sin embargo, el tratamiento continuado debería basarse en la respuesta del paciente individual.

2.3 Dosificación en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: se recomienda que normalmente no debe administrarse Cymbalta a pacientes con ninguna insuficiencia hepática [*consúltese Advertencias y precauciones (5.12) y Uso en poblaciones específicas (8.9)*].

Menoscabo renal grave: Cymbalta no se recomienda para pacientes con enfermedad renal en etapa final o menoscabo renal grave (depuración de creatinina estimada <30 ml/min) [*consúltese Advertencias y precauciones (5.12) y Uso en poblaciones específicas (8.10)*].

Pacientes ancianos: no se recomienda ningún ajuste de la dosis para pacientes ancianos en función de la edad. Al igual que con cualquier fármaco, se debe tener cuidado al tratar a los ancianos. Al individualizar la dosificación en pacientes ancianos, se debe tener especial cuidado al incrementar la dosis [*consúltese Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

Mujeres embarazadas: no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas; por ende, Cymbalta sólo debe utilizarse durante el embarazo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto [*consúltese Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Lactancia: dado que se desconoce la seguridad de la duloxetina en los lactantes, no se recomienda dar de mamar durante el tratamiento con Cymbalta [*consúltese Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

2.4 Suspensión de Cymbalta

Se han referido síntomas asociados con la suspensión de Cymbalta y de otros ISRS e ISRN. Siempre que sea posible se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de un cese abrupto [*consultese Advertencias y precauciones (5.6)*].

2.5 Cambio a o de un inhibidor de monoamina oxidasa

Deben pasar al menos 14 días entre la suspensión de un IMAO y el inicio de terapia con Cymbalta. Además, deben transcurrir al menos 5 días entre la suspensión de Cymbalta y el inicio del tratamiento con un IMAO [*consultese Contraindicaciones (4.1) y Advertencias y precauciones (5.4)*].

3 FORMA DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS

Cymbalta se encuentra disponible en forma de cápsulas de liberación prolongada:
 cápsulas verdes opacas de 20 mg con el sello “Lilly 3235 20mg”
 cápsulas azules y blancas opacas de 30 con el sello “Lilly 3240 30mg”
 cápsulas azules y verdes opacas de 60 mg con el sello “Lilly 3237 60mg”

4 CONTRAINDICACIONES

4.1 Inhibidores de monoamina oxidasa

Está contraindicado el uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO) debido al riesgo grave, a veces fatal, de interacciones medicamentosas con los fármacos serotoninérgicos. Estas interacciones pueden incluir hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autónoma con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios en el estado mental que incluyen agitación extrema que evoluciona en delirio y coma. Estas reacciones también se han informado en pacientes que han suspendido recientemente inhibidores de la recaptura de serotonina y que luego comienzan un tratamiento con IMAO. Algunos casos se presentaron con síntomas parecidos al síndrome neuroléptico maligno [*consultese Dosificación y administración (2.5) y Advertencias y precauciones (5.4)*].

4.2 Glaucoma de ángulo cerrado no controlado

En ensayos clínicos, se asoció el uso de Cymbalta con un aumento del riesgo de midriasis; en consecuencia, debe evitarse su uso en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado no controlado [*consultese Advertencias y precauciones (5.12)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), tanto adultos como pediátricos, pueden sufrir un empeoramiento de su depresión y/o la emergencia de ideación y conducta suicidas (suicidalidad) o cambios de conducta inusuales, independientemente de su tratamiento con medicaciones antidepresivas, y es posible que este riesgo persista hasta que ocurra una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de ciertos otros trastornos psiquiátricos. Estos trastornos mismos son los predictores más fuertes de suicidio. Sin embargo, existe una inquietud de larga data en cuanto a la posibilidad de que los antidepresivos desempeñen un papel en el empeoramiento de la depresión y el surgimiento de suicidalidad en ciertos pacientes durante las primeras fases del tratamiento.

Los análisis reunidos de ensayos a corto plazo controlados con placebo sobre fármacos antidepresivos (ISRS y otros) mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años de edad) con trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron ningún aumento del riesgo de suicidalidad con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años de edad; hubo una reducción con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años de edad o más.

Los análisis reunidos de ensayos controlados con placebo en niños y adolescentes con TDM, trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y otros trastornos psiquiátricos incluyeron a un total de 24 ensayos de corto plazo de 9 fármacos antidepresivos en más de 4400 pacientes. Los análisis reunidos de ensayos controlados con placebo en adultos con TDM u otros trastornos psiquiátricos incluyeron a un total de 295 ensayos de corto plazo (duración media de 2 meses) de 11 fármacos antidepresivos en más de 77.000 pacientes. Hubo una variación considerable del riesgo de suicidalidad de un fármaco a otro, pero se observó una tendencia hacia un aumento en los pacientes más jóvenes en casi todos los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de suicidalidad entre las diferentes indicaciones, con la mayor incidencia en el TDM. Sin embargo, las diferencias de riesgo (fármaco frente a placebo) fueron relativamente estables dentro de los niveles etarios y entre las indicaciones. La Tabla 1 muestra estas diferencias de riesgo

(diferencia entre fármaco y placebo en el número de casos de suicidalidad por cada 1000 pacientes tratados).

Tabla 1

Rango de edad	Diferencia entre placebo y fármaco en el número de casos de suicidalidad por cada 1000 pacientes tratados
	Aumentos relacionados con el fármaco
<18	14 casos adicionales
18-24	5 casos adicionales
	Disminuciones comparadas con el placebo
25-64	1 caso menos
≥65	6 casos menos

No hubo suicidios en ninguno de los ensayos pediátricos. Hubo suicidios en los ensayos con adultos, pero el número no fue lo suficientemente alto para sacar ninguna conclusión acerca del efecto del fármaco en el suicidio.

No se sabe si el riesgo de suicidalidad se extiende al uso a más largo plazo, es decir, más allá de varios meses. Sin embargo, existe bastante evidencia de ensayos de mantenimiento controlados con placebo en adultos con depresión de que el uso de antidepresivos puede retardar la recurrencia de la depresión.

Deberá monitorearse apropiadamente y observarse atentamente a todos los pacientes tratados con antidepresivos por cualquier indicación para detectar empeoramiento clínico, suicidalidad y cambios inusuales de conducta, especialmente durante los meses iniciales de un régimen de terapia medicamentosa y al aumentar o reducir las dosis.

Se han referido los siguientes síntomas en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos para trastornos depresivos mayores, así como para otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresión, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía. Aunque no se ha establecido un vínculo causal entre el surgimiento de tales síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o el surgimiento de impulsos suicidas, existe la inquietud de que tales síntomas representen precursores de una suicidalidad emergente.

Debe considerarse un cambio de régimen terapéutico, incluida la posibilidad de suspender la medicación, en pacientes cuya depresión empeore persistentemente o que sufran el surgimiento de suicidalidad o de síntomas que pudieran ser precursores del empeoramiento de la depresión o de la suicidalidad, especialmente si estos síntomas son intensos, abruptos en su inicio o no formaban parte de los síntomas iniciales del paciente.

Si se ha tomado la decisión de suspender el tratamiento, el medicamento debe disminuirse progresivamente, tan rápido como sea posible, pero teniendo en cuenta que la suspensión puede relacionarse con ciertos síntomas [*consúltase Dosificación y Administración (2.4) y Advertencias y precauciones (5.6) para obtener una descripción de los riesgos de la suspensión de Cymbalta*].

Debe advertirse a las familias y a los cuidadores de los pacientes tratados con antidepresivos para trastornos depresivos mayores u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, sobre la necesidad de monitorear a los pacientes para detectar la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales de conducta y los demás síntomas descritos anteriormente, así como la aparición de suicidalidad, y de comunicar tales síntomas inmediatamente a sus profesionales de la salud. Este monitoreo debe incluir la observación diaria por parte de familiares y cuidadores. Las recetas de Cymbalta deben ser para la menor cantidad de cápsulas que sea congruente con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

Evaluación de pacientes para detectar el trastorno bipolar: un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. Está generalmente aceptado (aunque no ha sido establecido en ensayos controlados) que el tratamiento de tal episodio sólo con un antidepresivo podría aumentar el riesgo de precipitar un episodio mixto/maníaco en pacientes que corren riesgo de contraer el trastorno bipolar. No se sabe si los síntomas descritos anteriormente representan tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, debe realizarse una evaluación adecuada de los pacientes con síntomas depresivos para determinar si corren riesgo de contraer el trastorno bipolar. Tal evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluida una historia familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Debe notarse que el uso de Cymbalta (duloxetina) para tratar depresión bipolar no está aprobado.

5.2 Hepatotoxicidad

Se han informado casos de insuficiencia hepática, algunas veces mortales, en pacientes tratados con Cymbalta. 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 de lo normal con o sin ictericia, reflejando un patrón mixto o hepatocelular de lesión hepática. Cymbalta debe discontinuarse en pacientes que desarrollen ictericia u otra evidencia de una disfunción hepática clínicamente significativa y no debe reiniciarse a menos que pueda establecerse otra causa.

También se han referido casos de ictericia colestática con una elevación mínima de los niveles de transaminasas. Otros informes posteriores a la comercialización indican que se han producido elevaciones de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina en pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis.

Cymbalta aumenta el riesgo de elevar los niveles séricos de transaminasas en ensayos clínicos de programas de desarrollo. Las elevaciones de transaminasas hepáticas provocaron la suspensión del 0,3% (82/27.229) de los pacientes tratados con Cymbalta. En estos pacientes, el tiempo medio hasta la detección de la elevación de las transaminasas fue de alrededor de dos meses. En ensayos controlados con placebo en cualquier indicación, la elevación de ALT >3 veces el límite superior de lo normal se produjo en 1,1% (85/7.632) de los pacientes tratados con Cymbalta en comparación con 0,2% (13/5.578) de los pacientes tratados con placebo. En estudios controlados con placebo usando un diseño de dosis fijas, hubo evidencias de una relación de respuesta a la dosis para una elevación de ALT y AST >3 veces el límite superior de lo normal y >5 veces el límite superior de lo normal, respectivamente.

Dado que es posible que la duloxetina y el alcohol interactúen para causar daño hepático o que la duloxetina empeore la enfermedad hepática preexistente, por lo general no debe recetarse Cymbalta a pacientes con un consumo importante de alcohol o evidencias de enfermedad hepática crónica.

5.3 Hipotensión ortostática y síncope

Se han informado casos de 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 [*consúltese Advertencias y Precauciones (5.10) e Interacciones medicamentosas (7.1)*] 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.

5.4 Síndrome de serotonina

Es posible que se desarrolle un síndrome de serotonina con posible peligro de muerte con los ISRN e ISRS, incluyendo el tratamiento con Cymbalta, especialmente con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluyendo triptanos) y con fármacos que menoscaban el metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAO). Los síntomas del síndrome de serotonina pueden incluir cambios de estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (p. ej., taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea).

Está contraindicado el uso concomitante de Cymbalta con IMAO para tratar la depresión [*consúltese Contraindicaciones (4.1)*].

Si el tratamiento concomitante de Cymbalta con un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (triptano) está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente al principio del tratamiento y cuando se aumenta la dosis [*consúltese Interacciones medicamentosas (7.15)*].

No se recomienda el uso concomitante de Cymbalta con precursores de serotonina (como triptófano) [*consúltese Interacciones medicamentosas (7.14)*].

5.5 Hemorragia anormal

Los ISRS e ISRN, incluida la duloxetina, pueden incrementar el riesgo de episodios de hemorragia. El uso concomitante de aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroides, warfarina y otros anticoagulantes puede incrementar este riesgo. Informes de casos y estudios epidemiológicos (diseño del cohorte y control de caso) han demostrado una asociación entre el uso de fármacos que interfieren con la recaptura de serotonina y los episodios de hemorragia gastrointestinal. Los episodios de hemorragia relacionados con el uso de ISRS e ISRN han abarcado desde equimosis, hematomas, epístasis y hemorragias locales hasta hemorragias que ponen en riesgo la vida.

Debería advertirse a los pacientes acerca del riesgo de hemorragia asociado con el uso concomitante de duloxetina y antiinflamatorios no esteroides (AINE), aspirina u otros fármacos que afecten la coagulación.

5.6 Suspensión del tratamiento con Cymbalta

Los síntomas de la suspensión han sido evaluados sistemáticamente en pacientes que tomaban duloxetina. Tras la suspensión abrupta o progresiva en ensayos controlados con placebo, se produjeron los siguientes síntomas en un índice mayor o igual al 1% y en un índice significativamente más alto en los pacientes tratados con duloxetina que en los pacientes a los cuales se suspendió el placebo: mareo, náuseas, dolor de cabeza, fatiga, parestesia, vómitos, irritabilidad, pesadillas, insomnio, diarrea, ansiedad, hiperhidrosis y vértigo.

Desde la comercialización de otros ISRS e ISRN (inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina), ha habido informes espontáneos de eventos adversos que ocurrieron al suspender estos fármacos, especialmente de manera abrupta, que incluyen los siguientes: humor disfórico, irritabilidad, agitación, mareo, trastornos sensoriales (p. ej., parestesias tales como sensaciones de choque eléctrico), ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. Aunque, por lo general, estos eventos son autolimitantes, se ha referido que algunos fueron intensos.

Debe realizarse un monitoreo de los pacientes para detectar estos síntomas al suspender el tratamiento con Cymbalta. Se recomienda, en lo posible, una reducción paulatina de la dosis en lugar de un cese abrupto. Si se producen síntomas intolerables tras una reducción de la dosis o al suspender el tratamiento, puede considerarse la reanudación de la dosis recetada anteriormente. Luego el médico podrá seguir reduciendo la dosis, pero a un ritmo más gradual [*consúltese Dosificación y administración (2.4)*].

5.7 Activación de manía/hipomanía

En ensayos controlados con placebo en pacientes con trastorno depresivo mayor, se refirió activación de manía o hipomanía 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. No se refirió activación de manía o hipomanía en ensayos controlados con placebo de DNPD, TAG o fibromialgia. Se ha referido activación de manía o hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos de humor que fueron tratados con otros fármacos comercializados eficaces en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Al igual que estos otros agentes, Cymbalta debe usarse con precaución en pacientes con historia de manía.

5.8 Convulsiones

No se ha evaluado sistemáticamente la duloxetina en pacientes con trastornos convulsivos, y esos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. En ensayos clínicos controlados con placebo, se produjeron ataques/convulsiones en el 0,03% (3/9.445) de los pacientes tratados con duloxetina y el 0,01% (1/6.770) de los pacientes tratados con placebo. Cymbalta debe recetarse con cuidado en pacientes con historia de trastornos convulsivos.

5.9 Efecto en la presión sanguínea

En ensayos clínicos de todas las indicaciones, en relación con el placebo, el tratamiento con duloxetina estuvo asociado con aumentos medios de hasta 2,1 mm Hg de la presión sanguínea sistólica y de hasta 2,3 mm Hg en la presión sanguínea diastólica. No hubo una diferencia significativa en la frecuencia de presión sanguínea elevada sostenida (3 visitas consecutivas). En un estudio farmacológico clínico concebido para evaluar los efectos de la duloxetina en varios parámetros, entre ellos la presión sanguínea a dosis supraterapéuticas con una titulación acelerada de la dosis, hubo evidencia de aumentos en la presión sanguínea supina en dosis de hasta 200 mg dos veces al día. A la dosis más alta de 200 mg dos veces al día, el aumento de las pulsaciones promedio fue de 5,0 a 6,8 pulsaciones y los incrementos en la presión sanguínea promedio fueron de 4,7 a 6,8 mm Hg (sistólica) y 4,5 a 7 mm Hg (diastólica) hasta 12 horas después de la dosificación.

La presión sanguínea debe medirse antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a lo largo del tratamiento [*consúltese Reacciones adversas (6.7)*].

5.10 Interacciones medicamentosas clínicamente importantes

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

Potencial para que otros fármacos afecten a la Cymbalta

Inhibidores de CYP1A2: debe evitarse la administración simultánea de Cymbalta con inhibidores potentes de CYP1A2 [consúltese Interacciones medicamentosas (7.1)].

Inhibidores de CYP2D6: dado que el CYP2D6 participa en el metabolismo de la duloxetina, se prevé que el uso concomitante de la duloxetina con inhibidores potentes del CYP2D6 produciría mayores

concentraciones de duloxetina, lo cual de hecho ocurre (en promedio un 60%) [*consúltese Interacciones medicamentosas (7.2)*].

Potencial para que Cymbalta afecte a otros fármacos

Fármacos metabolizados por CYP2D6: la administración simultánea de Cymbalta con fármacos que son ampliamente metabolizados por CYP2D6 y que tienen un índice terapéutico estrecho, incluidos ciertos antidepresivos (antidepresivos tricíclicos tales como nortriptilina, amitriptilina e imipramina), fenotiazinas y antiarrítmicos Tipo 1C (p. ej., propafenona, flecainida), debe abordarse con cuidado. Posiblemente sea necesario monitorear las concentraciones plasmáticas del ATC y reducir la dosis del mismo si se coadministra con Cymbalta. Debido al riesgo de arritmias ventriculares graves y de muerte súbita potencialmente asociado con niveles plasmáticos elevados de tioridazina, no deben administrarse en forma conjunta Cymbalta y tioridazina [*consúltese Interacciones medicamentosas (7.9)*].

Otras interacciones medicamentosas clínicamente importantes

Alcohol: el uso concomitante de Cymbalta con un fuerte consumo alcohólico podría estar asociado con graves lesiones hepáticas. Por esta razón, en general no se debe recetar Cymbalta a pacientes con un consumo importante de alcohol [*consúltese Advertencias y precauciones (5.2) e Interacciones medicamentosas (7.16)*].

Fármacos que actúan en el SNC: debido a los efectos primarios de Cymbalta en el SNC, debe usarse con precaución cuando se toma en combinación con o en lugar de otros fármacos con actuación central, incluidos los que tienen un mecanismo de acción similar [*consúltese Advertencias y precauciones (5.10) e Interacciones medicamentosas (7.17)*].

5.11 Hiponatremia

La hiponatremia puede producirse como consecuencia del tratamiento con ISRS e ISRN, incluida Cymbalta. En muchos casos, esta hiponatremia parece ser consecuencia del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Se han referido casos con sodio sérico menor a 110 mmol/L que parecieron ser reversibles al suspender la Cymbalta. Es posible que los pacientes ancianos corran más riesgos de desarrollar hiponatremia con ISRS e ISRN. Además, los pacientes que toman diuréticos o que de otro modo tienen volumen reducido pueden correr más riesgo [*consúltese Uso en poblaciones específicas (8.5)*]. Se debe considerar la suspensión de Cymbalta en pacientes con hiponatremia sintomática y debería iniciarse una intervención médica apropiada.

Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, problemas de memoria, confusión, debilidad e inestabilidad, que puede llevar a que se produzcan caídas. Casos más graves y/o agudos se han asociado con alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

5.12 Uso en pacientes con enfermedad concomitante

La experiencia clínica con Cymbalta en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. No hay información sobre el efecto que podrían tener los cambios de motilidad gástrica en la estabilidad del recubrimiento entérico de Cymbalta. En condiciones extremadamente ácidas, es posible que Cymbalta, sin la protección del recubrimiento entérico, sostenga hidrólisis y forme naftol. Se recomienda precaución cuando se usa Cymbalta en pacientes con afecciones que pudieran retardar el vaciamiento gástrico (p. ej., algunos diabéticos).

No se ha evaluado a Cymbalta sistemáticamente en pacientes con historia reciente de infarto de miocardio o coronariopatía inestable. Por lo general se excluyeron a los pacientes con estos diagnósticos de los estudios clínicos durante las pruebas de este producto previas a la comercialización.

Insuficiencia hepática: Cymbalta normalmente no debería utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática [*consúltese Dosificación y administración (2.3), Advertencias y precauciones (5.2) y Uso en poblaciones específicas (8.9)*].

Menoscabo renal grave: Cymbalta normalmente no debería utilizarse en pacientes con enfermedad renal en etapa final o menoscabo renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). En los pacientes con enfermedad renal en etapa final se produce una concentración plasmática aumentada de duloxetina y especialmente de sus metabolitos (que requiere diálisis) [*consúltese Dosificación y Administración (2.3) y Uso en poblaciones específicas (8.10)*].

Glaucoma de ángulo estrecho controlado: en ensayos clínicos, Cymbalta estuvo asociada con un riesgo aumentado de midriasis; en consecuencia, debe usarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho controlado [*consúltese Contraindicaciones (4.2)*].

Control glucémico en pacientes con diabetes: como se observó en ensayos DNP, el tratamiento con Cymbalta empeora el control glucémico en algunos pacientes con diabetes. En tres ensayos clínicos de Cymbalta sobre el manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética, la duración media de la diabetes fue de aproximadamente 12 años, la glucosa sanguínea en ayunas media en la línea

base fue de 176 mg/dL y la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) media en la línea base fue del 7,8%. En la fase de tratamiento agudo de 12 semanas de estos estudios, Cymbalta estuvo asociada con un pequeño aumento de la glucosa sanguínea en ayunas media en comparación con el placebo. En la fase de extensión de estos estudios, que duró hasta 52 semanas, hubo un aumento de la glucosa sanguínea en ayunas media de 12 mg/dL en el grupo de Cymbalta y una disminución de 11,5 mg/dL en el grupo de atención rutinaria. La HbA_{1c} aumentó en un 0,5% en el grupo de Cymbalta y en un 0,2% en el grupo de atención rutinaria.

5.13 Retención urinaria y micción intermitente

Cymbalta pertenece a una clase de fármacos que afectan la resistencia uretral. Si surgen síntomas de micción intermitente durante el tratamiento con Cymbalta, debe considerarse la posibilidad de que estén relacionados con el fármaco.

En experiencias después de la comercialización se han observado casos de retención urinaria. En algunos casos de retención urinaria relacionada con el uso de duloxetina, se requirió hospitalización o cateterismo.

5.14 Análisis de laboratorio

No se recomienda ningún análisis de laboratorio específico.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Fuentes de datos para ensayos clínicos

Los datos descritos a continuación reflejan exposición a duloxetina en ensayos controlados con placebo para TDM (N=2.327), TAG (N=668), DNPD (N=568) y FM (N=876). La población estudiada tenía entre 17 y 89 años; 64,8%, 64,7%, 38,7% y 94,6% mujeres y 85,5%, 84,6%, 77,6% y 88% caucásicos para TDM, TAG, DNPD y FM, respectivamente. La mayoría de los pacientes recibieron dosis de un total de 60 a 120 mg por día [*consultese Estudios clínicos (14)*].

Las frecuencias mencionadas para las reacciones adversas representan la proporción de personas que sufrieron al menos una vez una reacción adversa surgida del tratamiento del tipo nombrado. Se consideró que una reacción surgía del tratamiento si ocurría por primera vez o empeoraba durante la terapia después de la evaluación de línea base. Las reacciones referidas durante los estudios no siempre fueron causadas por la terapia y las frecuencias no reflejan la impresión (evaluación) de causalidad del investigador.

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, los índices de reacción adversa observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica.

6.2 Reacciones adversas referidas como razones para suspender el tratamiento en ensayos controlados con placebo

Trastorno depresivo mayor: aproximadamente el 9% (209/2.327) de los pacientes que recibieron duloxetina en ensayos controlados con placebo para TDM suspendieron el tratamiento como consecuencia de una reacción adversa, en comparación con el 4,7% (68/1.460) de los pacientes que recibían placebo. Náuseas (duloxetina 1,3%, placebo 0,5%) fue la única reacción adversa común informada como motivo para la suspensión y considerada relacionada con el fármaco (es decir, la suspensión se produjo en al menos el 1% de los casos de los pacientes tratados con duloxetina y con una frecuencia al menos doble de la del placebo).

Trastorno de ansiedad generalizada: aproximadamente el 15,3% (102/668) de los pacientes que recibieron duloxetina en ensayos controlados con placebo para TAG suspendieron el tratamiento como consecuencia de una reacción adversa, en comparación con el 4,0% (20/495) para el placebo. Las reacciones adversas comunes informadas como motivo para la suspensión y consideradas relacionadas con el fármaco (según se lo define anteriormente) incluyeron náuseas (duloxetina 3,7%, placebo 0,2%), vómitos (duloxetina 1,3%, placebo 0,0%) y mareos (duloxetina 1,0%, placebo 0,2%).

Dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética: aproximadamente el 14,3% (81/568) de los pacientes que recibieron duloxetina en ensayos controlados con placebo para DNPD suspendieron el tratamiento como consecuencia de una reacción adversa, en comparación con el 7,2% (16/223) para el placebo. Las reacciones adversas comunes informadas como motivo para la suspensión y consideradas relacionadas con el fármaco (según se lo define anteriormente) fueron náuseas (duloxetina 3,5%, placebo 0,4%), mareos (duloxetina 1,6%, placebo 0,4%), somnolencia (duloxetina 1,6%, placebo 0,0%) y fatiga (duloxetina 1,1%, placebo 0,0%).

Fibromialgia: aproximadamente el 19,5% (171/876) de los pacientes que recibieron duloxetina en ensayos de 3 a 6 meses controlados con placebo para FM suspendieron el tratamiento como consecuencia de una reacción adversa, en comparación con el 11,8% (63/535) para el placebo. Las reacciones adversas

comunes informadas como motivo para la suspensión y consideradas relacionadas con el fármaco (según se lo define anteriormente) incluyeron náuseas (duloxetina 1,9%, placebo 0,7%), somnolencia (duloxetina 1,5%, placebo 0,0%) y fatiga (duloxetina 1,3%, placebo 0,2%).

6.3 Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del 5% o más y al menos el doble que en el caso del placebo en pacientes tratados con duloxetina en ensayos controlados con placebo

Ensayos reunidos para todas las indicaciones aprobadas: las reacciones adversas que se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con Cymbalta (una incidencia de como mínimo el 5% y al menos el doble de la incidencia de los pacientes tratados con placebo) fueron náuseas, boca seca, estreñimiento, somnolencia, hiperhidrosis y disminución del apetito.

Además de las reacciones adversas enumeradas anteriormente, los ensayos de DNPD también incluyeron mareos y astenia.

6.4 Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del 5% o más en pacientes tratados con duloxetina en ensayos controlados con placebo

La Tabla 2 da la incidencia de reacciones adversas surgidas del tratamiento en ensayos controlados con placebo para indicaciones aprobadas que se produjeron en el 5% o más de los pacientes tratados con duloxetina y con una incidencia mayor que en los pacientes tratados con el placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas surgidas del tratamiento: Incidencia del 5% o más en ensayos controlados con placebo de indicaciones aprobadas

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que refirieron la reacción	
	Cymbalta (N=4843)	Placebo (N=3048)
Náuseas	25	9
Dolor de cabeza	16	15
Boca seca	14	6
Fatiga ^a	11	6
Insomnio ^{*b}	11	7
Mareos	11	6
Somnolencia ^{*c}	11	3
Estreñimiento [*]	11	4
Diarrea	10	7
Disminución del apetito ^{*d}	8	2
Hiperhidrosis	7	2

* Eventos referidos por al menos el 5% de los pacientes tratados con Cymbalta y con mayor frecuencia que los pacientes tratados con el placebo.

^a También incluye astenia

^b También incluye insomnio medio, despertar a primeras horas de la mañana e insomnio inicial

^c También incluye hipersomnia y sedación

^d También incluye anorexia

6.5 Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del 2% o más en pacientes tratados con duloxetina en ensayos controlados con placebo

Ensayos reunidos de TDM y TAG: la Tabla 3 muestra la incidencia de reacciones adversas surgidas del tratamiento en ensayos controlados con placebo de TDM y TAG para indicaciones aprobadas que se produjeron en el 2% o más de los pacientes tratados con duloxetina y con una incidencia mayor que en los pacientes tratados con el placebo.

Tabla 3: Reacciones adversas surgidas del tratamiento: Incidencia del 2% o más en ensayos controlados con placebo de TDM y TAG

Clase de sistema u órgano / Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que refirieron la reacción	
	Cymbalta (N=2995)	Placebo (N=1955)
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	2	2
Trastornos de la vista		
Visión borrosa	3	2
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	25	9
Boca seca	15	6
Diarrea	10	7
Estreñimiento*	10	4
Dolor abdominal ^a	4	4
Vómitos	5	2
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Fatiga ^b	10	6
Investigaciones		
Disminución del peso*	2	<1
Trastornos del metabolismo y la alimentación		
Disminución del apetito ^c	7	2
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	10	6
Somnolencia ^d	10	4
Temblores	3	<1
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio ^e	10	6
Agitación ^f	5	3
Ansiedad	3	2
Disminución de la libido ^g	4	1
Orgasmo anormal ^h	3	<1
Sueños anormales ⁱ	2	1
Trastornos del sistema reproductor y de la mama		
Disfunción eréctil ^j	5	1
Eyaculación retardada* ^j	3	<1
Trastornos de eyaculación ^{j,k}	2	<1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Bostezos	2	<1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	6	2
Trastornos vasculares		
Sofoco	2	<1

* Eventos para los cuales hubo una relación significativa dependiente de la dosis en estudios con dosis fijas, sin incluir tres estudios de TDM que no tuvieron período de introducción con placebo ni titulación de la dosis.

^a También incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, sensibilidad abdominal, molestia abdominal y dolor gastrointestinal

^b También incluye astenia

^c También incluye anorexia

^d También incluye hipersomnia y sedación

^e También incluye insomnio medio, despertar a primeras horas de la mañana e insomnio inicial

^f También incluye sentirse inquieto, nerviosismo, desasosiego, tensión y agitación psicomotora

^g También incluye pérdida de la libido

- ^h También incluye anorgasmia
ⁱ También incluye pesadillas
^j Sólo pacientes de sexo masculino
^k También incluye falta de eyaculación o disfunción de la eyaculación

Dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética: la Tabla 4 muestra la incidencia de eventos adversos surgidos del tratamiento que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes tratados con Cymbalta en la fase aguda antes de la comercialización de los ensayos de DNPD controlados con placebo (dosis de 20 a 120 mg/día) y con una incidencia mayor que en los pacientes tratados con el placebo.

Tabla 4: Reacciones adversas surgidas del tratamiento: Incidencia del 2% o más en ensayos de DNPD controlados con placebo

Clase de sistema u órgano / Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que refirieron la reacción			
	Cymbalta 20 mg una vez al día (N=115)	Cymbalta 60 mg una vez al día (N=228)	Cymbalta 60 mg dos veces al día (N=225)	Placebo (N=223)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	14	22	30	9
Estreñimiento	5	11	15	3
Diarrea	13	11	7	6
Boca seca	5	7	12	4
Vómitos	6	5	5	4
Dispepsia	4	4	4	3
Heces sueltas	2	3	2	1
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración				
Fatiga	2	10	12	5
Astenia	2	4	8	1
Fiebre	2	1	3	1
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	9	7	9	5
Trastornos del metabolismo y la alimentación				
Disminución del apetito	3	4	11	<1
Anorexia	3	3	5	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido mediastinales				
Calambre muscular	5	4	4	3
Mialgia	3	1	4	<1
Trastornos del sistema nervioso				
Somnolencia	7	15	21	5
Dolor de cabeza	13	13	15	10
Mareos	6	14	17	6
Temblores	0	1	5	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	9	8	13	7
Trastornos renales y urinarios				
Polaquiuria	3	1	5	2
Trastornos del sistema reproductor y de la mama				
Disfunción eréctil ¹	0	1	4	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	6	3	5	4
Dolor faringolaríngeo	3	1	6	1

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Hiperhidrosis	6	6	8	2

¹ Sólo pacientes masculinos.

Fibromialgia: Tabla 5 muestra la incidencia de eventos adversos surgidos del tratamiento que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes tratados con Cymbalta en la fase aguda previa a la comercialización de los ensayos de TAG controlados con placebo y con una incidencia mayor que la de esta sustancia.

Tabla 5: Reacciones adversas surgidas del tratamiento: incidencia del 2% o más en ensayos de fibromialgia controlados con placebo.

Clase de sistema u órgano / Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que refirieron la reacción	
	Cymbalta (N=876)	Placebo (N=535)
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	2	2
Trastornos de la vista		
Visión borrosa	2	1
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	29	11
Boca seca	18	5
Estreñimiento	15	4
Diarrea	12	8
Dispepsia	5	3
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Fatiga ^a	15	8
Trastornos del sistema inmunológico		
Alergia estacional	3	2
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	7	6
Infección del tracto urinario	3	3
Gripe	2	2
Gastroenteritis viral	2	2
Investigaciones		
Aumento de peso	2	1
Trastornos del metabolismo y la alimentación		
Disminución del apetito ^b	11	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conector		
Dolor musculoesquelético	5	4
Contracción muscular	4	3
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	20	12
Mareos	11	7
Somnolencia ^c	11	3
Temblores	4	1
Paraestesia	4	4
Migraña	3	3
Disgeusia	3	1
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio ^d	16	10
Agitación ^e	6	2
Trastornos del sueño	3	2

Sueños anormales ^f	3	1
Orgasmo anormal ^g	3	<1
Disminución de la libido ^h	2	<1
Trastornos del sistema reproductor y de la mama		
Trastorno de eyaculación ^{1,i}	4	0
Trastorno de pene ¹	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	4	3
Dolor faringolaríngeo	3	3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	7	1
Sarpullido	4	2
Prurito	3	2
Trastornos vasculares		
Sofoco	3	2

Sólo pacientes masculinos (N = 46 pacientes tratados con duloxetina contra 26 pacientes tratados con placebo)

^a También incluye astenia

^b También incluye anorexia

^c También incluye hipersomnia y sedación

^d También incluye insomnio medio, despertamiento a la mañana temprano e insomnio inicial

^e También incluye sentirse inquieto, nerviosismo, desasosiego, tensión y agitación psicomotora.

^f También incluye pesadillas

^g También incluye anorgasmia

^h También incluye pérdida de la libido

ⁱ También incluye anomalías y disfunción en la eyaculación

6.6 Efectos en la función sexual masculina y femenina

Aunque con frecuencia se producen cambios en el deseo sexual, el desempeño sexual y la satisfacción sexual como manifestaciones de trastornos psiquiátricos o diabetes, también pueden ser consecuencia de un tratamiento farmacológico. Como se supone que muchas veces no se notifican las reacciones adversas sexuales voluntariamente, se usó prospectivamente la Escala de experiencia sexual de Arizona (ASEX), una medición validada para identificar los efectos secundarios sexuales, en 4 ensayos de TDM controlados con placebo. En estos ensayos, tal como lo demuestra la Tabla 6 a continuación, los pacientes tratados con Cymbalta sufrieron un grado de disfunción sexual significativamente mayor que los pacientes tratados con el placebo, de acuerdo a la puntuación total de ASEX. Los análisis del género indicaron que esta diferencia se presenta sólo en los hombres. Los hombres tratados con Cymbalta tuvieron más dificultad para lograr el orgasmo (ítem 4 de ASEX) que los hombres tratados con el placebo. Las mujeres tratadas con Cymbalta no sufrieron mayor disfunción sexual que las mujeres tratadas con el placebo, de acuerdo a la puntuación total de ASEX. Los números negativos significan una mejora desde el nivel de disfunción de la línea base, lo cual es común en pacientes deprimidos. Los médicos deben indagar rutinariamente acerca de posibles efectos secundarios sexuales.

Tabla 6: Cambio medio en las puntuaciones de ASEX por género en ensayos de TDM controlados con placebo

	Pacientes masculinos ^a		Pacientes femeninas ^a	
	Cymbalta (n=175)	Placebo (n=83)	Cymbalta (n=241)	Placebo (n=126)
Total de ASEX (ítems 1-5)	0,56 ^b	-1,07	-1,15	-1,07
Ítem 1: Libido	-0,07	-0,12	-0,32	-0,24
Ítem 2: Excitación	0,01	-0,26	-0,21	-0,18
Ítem 3: Capacidad para lograr la erección (hombres); lubricación (mujeres)	0,03	-0,25	-0,17	-0,18
Ítem 4: Facilidad para lograr orgasmos	0,40 ^c	-0,24	-0,09	-0,13
Ítem 5: Satisfacción con orgasmos	0,09	-0,13	-0,11	-0,17

^a n=Número de pacientes con puntuación de cambio presente para el total de ASEX

^b p=0,013 versus placebo

^c p<0,001 versus placebo

6.7 Cambios en los signos vitales

En ensayos clínicos de todas las indicaciones, en relación con el placebo, el tratamiento con duloxetina estuvo asociado con aumentos medios de hasta 2,1 mm Hg de la presión sanguínea sistólica y de hasta 2,3 mm Hg en la presión sanguínea diastólica. No hubo una diferencia significativa en la frecuencia de presión sanguínea elevada sostenida (3 visitas consecutivas) [*consúltese Advertencias y precauciones (5.3 y 5.9)*].

Típicamente, el tratamiento con duloxetina durante hasta 26 semanas en ensayos controlados con placebo causó un pequeño aumento de la frecuencia cardíaca en comparación con el placebo de hasta 3 y 4 latidos por minuto.

6.8 Cambios de peso

En los ensayos clínicos controlados con placebo, los pacientes de TDM y TAG tratados con Cymbalta durante hasta 10 semanas tuvieron una pérdida de peso media de aproximadamente 0,5 kg, en comparación con un aumento de peso medio de aproximadamente 0,2 kg en los pacientes tratados con el placebo. En los ensayos clínicos de NPD controlados con placebo, los pacientes tratados con Cymbalta durante hasta 13 semanas tuvieron una pérdida de peso media de aproximadamente 1,1 kg, en comparación con un aumento de peso medio de aproximadamente 0,2 kg en los pacientes tratados con el placebo. En los estudios de fibromialgia, los pacientes tratados con Cymbalta durante hasta 26 semanas tuvieron una pérdida de peso media de aproximadamente 0,4 kg en comparación con un aumento de peso medio de aproximadamente 0,3 kg en los pacientes tratados con placebo. En un estudio de fibromialgia no controlado de 60 semanas a largo plazo, los pacientes tratados con duloxetina tuvieron un aumento de peso medio de 0,7 kg.

6.9 Cambios en los análisis de laboratorio

El tratamiento con Cymbalta en ensayos clínicos controlados con placebo estuvo asociado con pequeños aumentos medios desde la línea base hasta el punto final en ALT, AST, CPK y fosfatasa alcalina. Se observaron valores infrecuentes, moderados, transitorios y anormales para estos analitos en los pacientes tratados con Cymbalta al ser comparados con aquellos tratados con placebo [*consúltese Advertencias y precauciones (5.2)*].

6.10 Cambios en los electrocardiogramas

Se obtuvieron electrocardiogramas de pacientes tratados con duloxetina y de pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos que duraron hasta 13 semanas. No se observaron diferencias clínicamente significativas en los intervalos de QTc, QT, PR y QRS entre los pacientes tratados con duloxetina y pacientes tratados con el placebo. No se observaron diferencias clínicamente significativas en las elevaciones de QTcF entre la duloxetina y el placebo. En un estudio con control positivo en voluntarios sanos, usando hasta 200 mg dos veces al día, no se observó ninguna prolongación del intervalo de QT corregido.

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

A continuación se detalla una lista de reacciones adversas surgidas del tratamiento que informaron los pacientes tratados con duloxetina en ensayos clínicos. En ensayos clínicos de todas las indicaciones, 27.229 pacientes fueron tratados con duloxetina. De estos pacientes, el 29% (7.886) tomó duloxetina al menos durante 6 meses y el 13,3% (3.614) al menos durante 1 año. La siguiente lista no pretende incluir reacciones (1) que ya se enumeraron en las tablas anteriores o en las etiquetas, (2) para las cuales la causa del fármaco fue remota, (3) que fueron tan generales como poco informativas, (4) que se consideró que tuvieron implicaciones clínicas insignificativas o (5) que ocurrieron en un índice igual o menor al del placebo.

Las reacciones se clasifican por sistema corporal, de acuerdo con las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes son aquellas que se presentan en por lo menos 1/100 pacientes; reacciones adversas infrecuentes son aquellas que se presentan en 1/100 a 1/1000 pacientes; reacciones raras son aquellas que se presentan en menos de 1/1000 pacientes.

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

Trastornos de oído y laberinto: *Frecuentes:* vértigos; *Infrecuentes:* dolor de oído.

Trastornos endocrinos: *Infrecuentes:* hipotiroidismo.

Trastornos de la vista: *Frecuentes:* visión borrosa. *Infrecuentes:* diplopía y alteración de la visión.

Trastornos gastrointestinales: *Frecuentes:* flatulencias. *Infrecuentes:* eructos, gastritis, halitosis y estomatitis. *Raras:* úlcera gástrica, hematoquecia y melena

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración: *Frecuentes:* escalofríos, rigidez. *Infrecuentes:* sentirse extraño, sentir calor o frío, malestar y sed. *Raras:* trastornos en la marcha.

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

Investigaciones: *Frecuentes:* aumento de peso. *Infrecuentes:* aumento del colesterol en la sangre.

Trastornos del metabolismo y la alimentación: *Infrecuentes:* deshidratación e hiperlipidemia. *Raras:* dislipidemia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conector: *Frecuentes:* dolor musculoesquelético. *Infrecuentes:* músculos tensos y crispaduras musculares.

Trastornos del sistema nervioso: *Frecuentes:* disgeusia, letargo y parastesia/hipoestesia. *Infrecuentes:* trastornos de atención, discinesia, mioclonía y sueño de poca calidad. *Raras:* disartria.

Trastornos psiquiátricos: *Frecuentes:* sueños anormales y trastornos del sueño. *Infrecuentes:* apatía, bruxismo, estado de desorientación o confusión, irritabilidad, cambios de humor e intento de suicidio. *Raras:* suicidio.

Trastornos renales y urinarios: *Infrecuentes:* disuria, urgencia miccional, nicturia, poliuria y olor anormal de la orina.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama: *Frecuentes:* anorgasmia u orgasmo anormal. *Infrecuentes:* síntomas menopáusicos y disfunción sexual.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: *Frecuentes:* bostezos. *Infrecuentes:* garganta cerrada.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Infrecuentes:* sudor frío, dermatitis de contacto, eritema, mayor tendencia a sufrir hematomas, sudoración nocturna y reacción de sensibilidad a la luz. *Raras:* equimosis.

Trastornos vasculares: *Frecuentes:* sofoco. *Infrecuentes:* enrojecimiento, hipotensión ortostática y enfriamiento periférico.

6.12 Informes espontáneos después de la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de Cymbalta después de su aprobación. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre se puede calcular exactamente la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Las reacciones adversas referidas desde la introducción del producto en el mercado que se relacionaron temporalmente con el tratamiento de duloxetina y que no se mencionan en las etiquetas incluyen: reacción anafiláctica, agresión y enojo (especialmente en las etapas iniciales del tratamiento o después de suspenderlo), edema angioneurótico, eritema multiforme, trastorno extrapiramidal, glaucoma, hemorragia ginecológica, alucinaciones, hiperglucemia, hipersensibilidad, crisis hipertensiva, contracción muscular, sarpullido, arritmia supraventricular, tinnitus (tras la suspensión del tratamiento), trismus y urticaria.

Las reacciones de la piel graves, incluso el síndrome de Stevens-Johnson, que requirieron la suspensión el fármaco o la hospitalización, se informaron en pacientes tratados con duloxetina.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

7.1 Inhibidores de CYP1A2

Cuando se coadministraron 60 mg de duloxetina con 100 mg de fluvoxamina, un potente inhibidor de CYP1A2, a sujetos masculinos (n=14), la AUC de la duloxetina aumentó aproximadamente seis veces, la C_{max} aumentó alrededor de dos veces y media, y el $t_{1/2}$ de la duloxetina aumentó aproximadamente tres veces. Otros fármacos que inhiben el metabolismo de CYP1A2 incluyen los bactericidas cimetidina y quinolona como ciprofloxacina y enoxacina [*consultese Advertencias y precauciones (5.10)*].

7.2 Inhibidores de CYP2D6

El uso concomitante de duloxetina (40 mg una vez al día) con paroxetina (20 mg una vez al día) aumentó la concentración de AUC de la duloxetina aproximadamente un 60% y se espera un mayor grado de inhibición con dosis mayores de paroxetina. Se pueden esperar efectos similares con otros inhibidores potentes de CYP2D6 (por ejemplo, fluoxetina y quinidina) [*consultese Advertencias y precauciones (5.10)*].

7.3 Inhibición dual de CYP1A2 y de CYP2D6

La administración concomitante de 40 mg de duloxetina dos veces al día con 100 mg de fluvoxamina, un potente inhibidor de CYP1A2, a sujetos que no metabolizan bien el CYP2D6 (n=14) aumentó 6 veces la AUC y la C_{max} de la duloxetina.

7.4 Fármacos que interfieren con la hemostasis (por ejemplo, AINE, aspirina y warfarina)

La liberación de serotonina mediante las plaquetas desempeña un papel importante en la hemostasis. Estudios epidemiológicos del diseño de cohorte y control de caso han demostrado una asociación entre el uso de fármacos psicotrópicos que interfieren en la recaptura de serotonina y la aparición de hemorragia gastrointestinal superior y también que el uso de un AINE o una aspirina pueden potenciar el riesgo de hemorragia. Se han informado alteraciones de los efectos anticoagulantes, incluso aumento de la hemorragia, al coadministrar ISRS e ISRN con warfarina. Los pacientes que reciben la terapia con warfarina deben controlarse cuidadosamente al iniciar o suspender el tratamiento con duloxetina [*consultese Advertencias y precauciones (5.5)*].

7.5 Lorazepam

En condiciones de estado constante para duloxetina (60 mg Q 12 horas) y lorazepam (2 mg Q 12 horas), la coadministración no afectó la farmacocinética de la duloxetina

7.6 Temazepam

En condiciones de estado constante para duloxetina (20 mg qhs) y temazepam (30 mg qhs), la coadministración no afectó la farmacocinética de la duloxetina.

7.7 Fármacos que afectan la acidez gástrica

La Cymbalta tiene un recubrimiento entérico que resiste la disolución hasta alcanzar un segmento del tracto gastrointestinal donde el pH supera los 5.5. En condiciones extremadamente ácidas, es posible que Cymbalta, sin la protección del recubrimiento entérico, sostenga hidrólisis y forme naftol. Se recomienda precaución cuando se usa Cymbalta en pacientes con afecciones que pudieran retardar el vaciamiento gástrico (p. ej., algunos diabéticos). Es posible que los fármacos que elevan el pH gastrointestinal conduzcan a una liberación más temprana de la duloxetina. Sin embargo, la coadministración de Cymbalta con antiácidos que contenían aluminio y magnesio (51 mEq) o de Cymbalta y famotidina no tuvo un efecto significativo en la velocidad ni el grado de absorción de la duloxetina tras 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 [*consultese Advertencias y precauciones (5.12)*].

7.8 Fármacos metabolizados por CYP1A2

Los estudios de interacción medicamentosa *in vitro* demostraron que la duloxetina no induce la actividad de CYP1A2. En consecuencia, no se prevé un aumento del metabolismo de los sustratos de CYP1A2 (p. ej., teofilina, cafeína) por la inducción, aunque no se han realizado estudios clínicos sobre la inducción. La duloxetina es un inhibidor del isoformo de CYP1A2 *in vitro* y, en dos estudios clínicos, el aumento medio (intervalo de confianza del 90%) de la AUC de la teofilina fue del 7% (del 1% al 5%) y del 20% (del 13% al 27%) cuando se coadministró con duloxetina (60 mg dos veces al día).

7.9 Fármacos metabolizados 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 sola dosis de 50 mg de desipramina, un sustrato de CYP2D6, la AUC de la desipramina aumentó 3 veces [*consultese Advertencias y precauciones (5.10)*].

7.10 Fármacos metabolizados por CYP2C9

La duloxetina no inhibe la actividad enzimática *in vitro* de CYP2C9. Por lo tanto, no se prevé la inhibición del metabolismo de los sustratos del CYP2C9, aunque no se han realizado estudios clínicos.

7.11 Fármacos metabolizados por CYP3A

Los resultados de los estudios *in vitro* demuestran que la duloxetina no inhibe ni induce la actividad de CYP3A. En consecuencia, no se prevé ni un aumento ni una reducción del metabolismo de los sustratos de CYP3A (p. ej., anticonceptivos orales y otros agentes esteroideos) provocados por inducción o inhibición, aunque no se han realizado estudios clínicos.

7.12 Fármacos metabolizados por CYP2C19

Los resultados de los estudios *in vitro* demuestran que la duloxetina no inhibe la actividad de CYP2C19 en concentraciones terapéuticas. Por lo tanto, no se prevé la inhibición del metabolismo de los sustratos del CYP2C19, aunque no se han realizado estudios clínicos.

7.13 Inhibidores de la monoamina oxidasa

[*consultese Dosificación y administración (2.5), Contraindicaciones (4.1) y Advertencias y precauciones (5.4)*].

7.14 Fármacos serotoninérgicos

Basado en el mecanismo de acción de los ISRN e ISRS, inclusive Cymbalta, y el potencial del síndrome de serotonina, se recomienda tener precaución cuando se coadministra Cymbalta con otros fármacos que pudieran afectar los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos, como triptanos, linezolid (un antibiótico que es un IMAO no selectivo reversible), litio, tramadol o Hierba de San Juan. No se recomienda el uso concomitante de Cymbalta con otros ISRN, ISRS o triptófano [*consúltese Advertencias y precauciones (5.4)*].

7.15 Triptanos

Hubo informes posteriores a la comercialización muy infrecuentes del síndrome de serotonina con el uso de un ISRS y un triptano. Si el tratamiento concomitante de Cymbalta con un triptano está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente al principio del tratamiento y cuando se aumenta la dosis [*consúltese Advertencias y precauciones (5.4)*].

7.16 Alcohol

Cuando se administraron Cymbalta y etanol con un intervalo de varias horas de modo que coincidieran las concentraciones pico de cada uno, Cymbalta no aumentó el menoscabo de las destrezas mentales y motoras causadas por el alcohol.

En la base de datos de los ensayos clínicos de Cymbalta, tres pacientes tratados con Cymbalta sufrieron daño hepático, manifestado por elevaciones de ALT y bilirrubina, con evidencias de obstrucción. En cada uno de estos casos se presentó el uso sustancial e intercalado del etanol y, de esta manera, contribuyó a las anomalías observadas [*consúltese Advertencias y precauciones (5.2 y 5.10)*].

7.17 Fármacos del SNC

[*consúltese Advertencias y precauciones (5.10)*].

7.18 Fármacos con un alto grado de enlace a la proteína plasmática

Ya que la duloxetina tiene un alto grado de enlace con la proteína plasmática, es posible que la administración de Cymbalta a un paciente bajo tratamiento con otro fármaco con un alto grado de enlace proteico cause un aumento de concentraciones libres del otro fármaco, lo cual podría provocar reacciones adversas.

8 USO DE POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Efectos teratogénicos, embarazo de categoría C: en estudios de reproducción en animales, se ha demostrado que la duloxetina tiene efectos adversos en el desarrollo embrionario/fetal y posnatal.

Cuando se administró la duloxetina oralmente a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis, no hubo evidencias de teratogenicidad en dosis de hasta 45 mg/kg/día (7 veces más que la máxima dosis recomendada para seres humanos [MDRH, 60 mg/día] y 4 veces más que la dosis humana de 120 mg/día en base a mg/m², en ratas; 15 veces más que la MDRH y 7 veces más que la dosis humana de 120 mg/día en base a mg/m² en conejos). Sin embargo, los pesos fetales disminuyeron a esta dosis, con una dosis sin efecto de 10 mg/kg/día (2 veces más que la MDRH y ≈1 vez más que la dosis humana de 120 mg/día en base a mg/m² en ratas; 3 veces más que la MDRH y 2 veces más que la dosis humana de 120 mg/día en base a mg/m² en conejos).

Cuando se administró duloxetina oralmente a ratas preñadas a lo largo de la gestación y de la lactancia, la supervivencia de las crías hasta 1 día después del parto y el peso corporal de las crías al nacer y durante el período de lactancia disminuyeron a una dosis de 30 mg/kg/día (5 veces más que la MDRH y 2 veces más que la dosis humana de 120 mg/día en base a mg/m²); la dosis sin efecto fue de 10 mg/kg/día. Además, se observaron conductas congruentes con mayor reactividad, como un aumento de la reacción de sobresalto al ruido y una reducción de la habituación de la actividad locomotora en las crías tras la exposición materna a 30 mg/kg/día. El crecimiento después del destete y el desempeño reproductor de la progenie no se vieron afectados adversamente por el tratamiento materno con duloxetina.

No se realizaron estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas; por lo tanto, sólo debe usarse la duloxetina durante el embarazo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Efectos no teratogénicos: los neonatos expuestos a inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS) o de norepinefrina (ISNR) en la última parte del tercer trimestre desarrollaron complicaciones que requirieron hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación por tubos. Tales complicaciones pueden presentarse inmediatamente después del parto. Los hallazgos clínicos referidos incluyen distrés respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonia, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad y llanto constante. Estas características guardan coherencia con un efecto tóxico directo de los ISRS o ISNR o, posiblemente,

con un síndrome de suspensión de fármaco. Debe observarse que, en algunos casos, el cuadro clínico guarda coherencia con el síndrome de serotonina [*consúltese Advertencias y precauciones (5.4)*].

Cuando trata a mujeres embarazadas con Cymbalta durante el tercer trimestre, el médico debe considerar cuidadosamente los posibles riesgos y beneficios del tratamiento. El médico debe considerar la disminución paulatina de Cymbalta en el tercer trimestre [*consúltese Dosificación y administración (2.3)*].

8.2 Trabajo de parto y parto

Se desconoce el efecto de la duloxetina en el trabajo de parto y en el parto. Sólo debe usarse duloxetina durante el trabajo de parto y el parto si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

8.3 Lactancia

La duloxetina se excreta en la leche materna. Se calcula que la dosis diaria del lactante en base a mg/kg es de aproximadamente el 0,14% de la dosis materna. Dado que se desconoce la seguridad de la duloxetina en los lactantes, no se recomienda dar de mamar durante el tratamiento con Cymbalta. Sin embargo, si el médico determina que el beneficio de la terapia con duloxetina para la madre tiene mayor peso que el posible riesgo para el lactante, no es necesario ajustar la dosis, ya que la lactancia no afectó la farmacocinética de la duloxetina.

Se estudió la disposición de la duloxetina en 6 mujeres lactantes al menos 12 semanas después del parto. Se administraron 40 mg de duloxetina dos veces al día durante tres días y medio. Al igual que muchos otros fármacos, la duloxetina se detecta en la leche materna y las concentraciones de estado constante en la leche materna equivalen a alrededor de un cuarto de las del plasma. La cantidad de duloxetina en la leche materna es de aproximadamente 7 µg/día con una dosis de 40 mg BID. No se examinó la excreción de metabolitos de excretina en la leche materna. Ya que se desconoce la seguridad de la duloxetina en los lactantes, no se recomienda dar de mamar durante el tratamiento con Cymbalta [*consúltese Dosificación y administración (2.3)*].

8.4 Uso pediátrico

No se estableció la seguridad ni la eficacia en la población pediátrica [*consúltese Advertencias detalladas y Advertencias y precauciones (5.1)*]. Cualquiera que considere el uso de Cymbalta en un niño o adolescente debe sopesar los posibles riesgos y la necesidad clínica.

8.5 Uso geriátrico

De los 2.418 pacientes en estudios clínicos de Cymbalta para TDM previos a la comercialización, el 5,9% (143) tenía 65 años o más. De los 1.074 pacientes en los estudios de DNPD previos a la comercialización, el 33% (357) tenía 65 años o más. De los 1.761 pacientes en los estudios de FM previos a la comercialización, el 7,9% (140) tenía 65 años o más. Los estudios clínicos de TAG previos a la comercialización no incluyeron a un número suficiente de sujetos de 65 años de edad o más para poder determinar si respondían de manera distinta que los sujetos más jóvenes. En los estudios de TDM, DNPD y FM no se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y en el resto de la experiencia clínica referida no se han identificado diferencias en las reacciones de los pacientes ancianos y jóvenes, pero no se puede descartar la mayor sensibilidad de algunas personas mayores. ISRS e ISRN, incluida Cymbalta, se asociaron con casos de hiponatremia clínicamente significativos en pacientes ancianos que pueden correr un riesgo mayor debido a este evento adverso [*consúltese Advertencias y precauciones (5.11)*].

Se comparó la farmacocinética de la duloxetina después de una sola dosis de 40 mg en mujeres sanas de edad avanzada (de 65 a 77 años) y en mujeres sanas de mediana edad (de 32 a 50 años). No hubo diferencia en la C_{max} , pero la AUC de la duloxetina fue algo más alta (alrededor del 25%) y la vida media alrededor de 4 horas más larga en las mujeres mayores. Los análisis farmacocinéticos de la población sugieren que los valores de aclaramiento disminuyen en aproximadamente el 1% por cada año de edad entre los 25 y 75 años; pero la edad como factor predictivo sólo da cuenta de un pequeño porcentaje de variabilidad entre pacientes. No es necesario ajustar la dosis según la edad del paciente [*consúltese Dosificación y administración (2.3)*].

8.6 Género

La vida media de la duloxetina es similar en hombres y mujeres. No es necesario ajustar la dosis en base al género.

8.7 Condición de fumador

La biodisponibilidad de la duloxetina (AUC) parece reducirse en alrededor de un tercio en los fumadores. No se recomiendan modificaciones posológicas para los fumadores.

8.8 Raza

No se realizó ningún estudio farmacocinético específico para investigar los efectos de la raza.

8.9 Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente evidente tienen metabolismo y eliminación de duloxetina disminuidos. Después de una sola dosis de 20 mg de Cymbalta, 6 pacientes cirróticos con menoscabo hepático moderado (Child-Pugh Clase B) tuvieron un aclaramiento medio de la duloxetina plasmática de alrededor del 15% del de sujetos sanos comparables en edad y género, con una exposición media (AUC) 5 veces mayor. Si bien las C_{max} fueron similares a las normales en pacientes cirróticos, la vida media fue aproximadamente 3 veces mayor [*consúltese Dosificación y administración (2.3) y Advertencias y precauciones (5.12)*].

8.10 Menoscabo renal grave

Sólo hay datos limitados disponibles sobre los efectos de la duloxetina en pacientes con enfermedad renal en etapa final (EREF). Tras una sola dosis de 60 mg de duloxetina, los valores de C_{max} y AUC fueron aproximadamente un 100% mayores en pacientes con enfermedad renal en etapa final tratados con hemodiálisis intermitente crónica que en los sujetos con función renal normal. Sin embargo, la vida media de eliminación fue similar en los dos grupos. Las AUC de los metabolitos circulantes principales, glucuronida de 4-hidroxi duloxetina y sulfato de 5-hidroxi, 6-metoxi duloxetina, excretados en su mayoría en la orina, fueron aproximadamente de 7 a 9 veces más altas, y se prevé que aumentarían aun más con dosis múltiples. Los análisis de población F_c sugieren que los grados leves a moderados de disfunción renal (se calcula CrCl de 30 a 80 mL/min) no tienen un efecto significativo en el aclaramiento aparente de la duloxetina [*consúltese Dosificación y administración (2.3) y Advertencias y precauciones (5.12)*].

9 ABUSO Y FÁRMACODEPENDENCIA

9.2 Abuso

En estudios con animales, la duloxetina no demostró potencial de abuso parecido al de los barbitúricos (depresivos).

Aunque no se ha estudiado el potencial de abuso de Cymbalta en los seres humanos, no hubo indicación de conductas en búsqueda de drogas en los ensayos clínicos. Sin embargo, no se puede predecir en base a la experiencia previa a la comercialización la medida en la cual se usará de manera inapropiada, se desviará y/o se abusará un fármaco con acción en el SNC. En consecuencia, los médicos deben evaluar a los pacientes cuidadosamente para detectar historias de abuso de drogas y hacerles un seguimiento estrecho, observando si hay señales de uso inapropiado o abuso de Cymbalta (p. ej., desarrollo de tolerancia, aumento de dosis, conducta de buscar la droga).

9.3 Dependencia

En los estudios de fármacodependencia, la duloxetina no demostró potencial para producir dependencia en ratas.

10 SOBREDOSIS

10.1 Signos y síntomas

En la experiencia después de la comercialización se han referido resultados mortales para sobredosis agudas, principalmente con sobredosis mixtas, pero también con duloxetina sola, en dosis de tan sólo aproximadamente 1,000 mg. Los signos y los síntomas de sobredosis (duloxetina sola o con fármacos mixtos) incluso somnolencia, coma, síndrome de serotonina, convulsiones, síncope, taquicardia, hipotensión, hipertensión y vómitos.

10.2 Manejo de sobredosis

No hay un antídoto específico para Cymbalta, pero si se produce el síndrome de serotonina, puede considerarse un tratamiento específico (por ejemplo, ciproheptadina y/o control de temperatura). En el caso de una sobredosis aguda, el tratamiento debe consistir en las medidas generales empleadas para manejar la sobredosis de cualquier fármaco.

Debe asegurarse un conducto adecuado de aire, oxigenación y ventilación, y deben monitorearse el ritmo cardíaco y los signos vitales. No se recomienda la provocación de emesis. Si fuera necesario, un lavaje gástrico con un tubo orogástrico de diámetro grande con protección apropiada del conducto de aire podría estar indicado, si se realiza poco después de la ingestión o en pacientes sintomáticos.

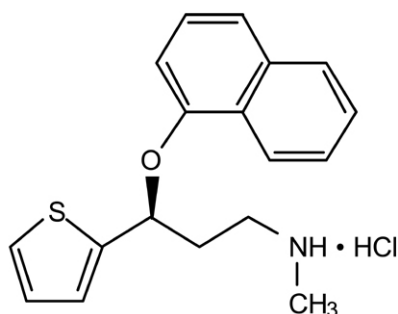
El carbón activado puede ser útil para limitar la absorción de la duloxetina desde el tracto gastrointestinal. Se ha demostrado que la administración de carbón activado disminuye la AUC y la C_{max} en un tercio, como promedio, aunque el efecto del carbón activado fue limitado en algunos sujetos. Debido al

gran volumen de distribución de este fármaco, es improbable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguino-transfusión sean útiles.

Debe considerarse la posibilidad de la presencia de múltiples fármacos en el manejo de la sobredosis. Se debe tener precaución específica con pacientes que toman o han tomado recientemente Cymbalta y pueden haber ingerido cantidades excesivas de ATC. En ese caso, la disminución de aclaramiento del compuesto tricíclico primario o su metabolito activo puede aumentar la posibilidad de aparición de secuelas clínicamente significativas y prolongar el tiempo necesario para realizar un control médico cuidadoso [consultese *Advertencias y precauciones (5.4) e Interacciones medicamentosas (7)*]. El médico debe considerar ponerse en contacto con un centro de control tóxico para obtener información adicional sobre el tratamiento de cualquier sobredosis. Los números telefónicos de los centros de control tóxico certificados se encuentran en *Physicians' Desk Reference (PDR)*.

11 DESCRIPCIÓN

Cymbalta® (clorhidrato de duloxetina) es un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y norepinefrina (ISRSN) para administración oral. Su designación química es clorhidrato de (+)-(S)-N-metil- γ -(1-naftiloxi)-2-tiofenopropilamina. La fórmula empírica es $C_{18}H_{19}NOS \cdot HCl$, que corresponde a un peso molecular de 333,88. La forma estructural es:



El clorhidrato de duloxetina es un sólido blanco a blanco levemente amarronado, que es ligeramente soluble en agua.

Cada cápsula contiene gránulos con un recubrimiento entérico de 22,4, 33,7 ó 67,3 mg de clorhidrato de duloxetina, equivalentes a 20, 30 ó 60 mg de duloxetina, respectivamente. Estos gránulos con recubrimiento entérico están diseñados para evitar la degradación del fármaco en el ambiente ácido del estómago. Los ingredientes inactivos incluyen FD y C azul N.º 2, gelatina, hipromelosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, sulfato de laurilo sódico, sucrosa, esferas de azúcar, talco, dióxido de titanio y citrato trietilico. Las cápsulas de 20 y 60 mg también contienen amarillo de óxido de hierro.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Aunque se desconocen los mecanismos exactos de las acciones ansiolíticas e inhibitorias de dolor central de la duloxetina en el ser humano, se cree que estas acciones están relacionadas con su potenciación de la actividad serotoninérgica y noradrenérgica en el SNC.

12.2 Farmacodinámica

Los estudios preclínicos han demostrado que la duloxetina es un inhibidor de la recaptura de la serotonina y norepinefrina neuronales y un inhibidor menos potente de la recaptura de dopamina. La duloxetina no tiene afinidad significativa con los receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos, opiáceos, de glutamato y de GABA *in vitro*. La duloxetina no inhibe la monoamina oxidasa (MAO).

Cymbalta pertenece a una clase de fármacos que afectan la resistencia uretral. Si surgen síntomas de micción intermitente durante el tratamiento con Cymbalta, debe considerarse la posibilidad de que estén relacionados con el fármaco.

12.3 Farmacocinética

La duloxetina tiene una vida media de eliminación de alrededor de 12 horas (una gama de 8 a 17 horas), y su farmacocinética es proporcional a la dosis a través de la gama terapéutica. Típicamente se logran las concentraciones plasmáticas de estado constante después de 3 días de dosificación. La eliminación de la duloxetina se realiza principalmente mediante el metabolismo hepático que incluye dos isoenzimas P450, CYP1A2 y CYP2D6.

Absorción y distribución: el clorhidrato de duloxetina administrado oralmente se absorbe bien. Hay un retraso medio de 2 horas hasta que comienza la absorción (T_{lag}) y las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de la duloxetina se producen 6 horas después de la administración de la dosis. El alimento no afecta la C_{max} de la duloxetina, aunque retrasa el tiempo para alcanzar la concentración pico de 6 a 10 horas, y aumenta el grado de absorción (AUC) marginalmente en alrededor de un 10%. Hay un retraso de 3 horas en la absorción y un aumento de un tercio del aclaramiento aparente de la duloxetina después de una dosis nocturna en comparación con una dosis matutina.

El promedio de volumen aparente de distribución es aproximadamente de 1,640 L. La duloxetina tiene un alto grado de enlace (>90%) a las proteínas en el plasma humano y se unen principalmente a la albúmina y α_1 -glucoproteína ácida. No se ha evaluado a fondo la interacción entre la duloxetina y otros fármacos que se enlazan fuertemente con las proteínas. El menoscabo renal o hepático no afecta el enlace de la duloxetina con las proteínas plasmáticas.

Metabolismo y eliminación: se han determinado la biotransformación y la disposición de la duloxetina en los seres humanos tras la administración oral de duloxetina marcada con C^{14} . La duloxetina comprende alrededor del 3% del material radiomarcado total del plasma, lo cual indica que sostiene un metabolismo extenso a numerosos metabolitos. Las vías principales de biotransformación de la duloxetina involucran la oxidación del anillo de naftilo, seguida por conjugación y oxidación adicional. Tanto el CYP1A2 como el CYP2D6 catalizan la oxidación del anillo de naftilo *in vitro*. Los metabolitos que se encuentran en el plasma incluyen glucuronida de 4-hidroxi duloxetina y sulfato de 5-hidroxi, 6-metoxi duloxetina. Se han identificado muchos metabolitos adicionales en la orina, algunos sólo representan vías menores de eliminación. Sólo hay presentes vestigios (<1% de la dosis) de duloxetina no cambiada en la orina. La mayor parte de la dosis de duloxetina (alrededor del 70%) aparece en la orina en forma de metabolitos de duloxetina; alrededor del 20% se excreta en las heces. La duloxetina sostiene un metabolismo extenso, pero no se ha demostrado que los metabolitos circulantes principales contribuyan significativamente a la actividad farmacológica de la duloxetina.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y menoscabo de fertilidad

Carcinogénesis: se administró duloxetina en la dieta de ratones y ratas durante 2 años.

En ratones hembras tratadas con duloxetina a razón de 140 mg/kg/día (11 veces más que la máxima dosis recomendada para seres humanos [MDRH, 60 mg/día] y 6 veces más que la dosis humana de 120 mg/día en base a mg/m^2), hubo una mayor incidencia de carcinomas y adenomas hepatocelulares. La dosis sin efecto fue de 50 mg/kg/día (4 veces más que la MDRH y 2 veces mayor que la dosis humana de 120 mg/día en base a mg/m^2). No aumentó la incidencia de tumores en ratones machos tratados con duloxetina en dosis de hasta 100 mg/kg/día (8 veces más que la MDRH y 4 veces más que la dosis humana de 120 mg/día en base a mg/m^2).

En ratas, dosis dietéticas de duloxetina de hasta 27 mg/kg/día en hembras (4 veces más que la MDRH y 2 veces más que la dosis humana de 120 mg/día en base a mg/m^2) y de hasta 36 mg/kg/día en machos (6 veces más que la MDRH y 3 veces más que la dosis humana de 120 mg/día en base a mg/m^2) no aumentaron la incidencia de tumores.

Mutagénesis: la duloxetina no fue mutágena en el ensayo de mutación bacteriana inversa *in vitro* (prueba de Ames) y no fue clastógena en una prueba de aberración cromosómica *in vivo* en células de médula ósea de ratón. Además, la duloxetina no fue genotóxica en un ensayo de mutación genética directa mamífera en células de linfoma de ratón *in vitro* ni en un ensayo de síntesis de ADN no programado (SAN) en hepatocitos primarios de rata *in vitro*, y no indujo el intercambio de cromátides hermanas en médula ósea de hámster chino *in vivo*.

Menoscabo de fertilidad: la administración oral de duloxetina a ratas machos o hembras antes y durante el apareamiento en dosis de hasta 45 mg/kg/día (7 veces más que la máxima dosis recomendada para el ser humano de 60 mg/día y 4 veces más que la dosis humana de 120 mg/día en base a mg/m^2) no modificó ni el apareamiento ni la fertilidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Trastorno depresivo mayor

Se estableció la eficacia de Cymbalta como tratamiento para la depresión en 4 estudios aleatorizados, a doble ciegas, controlados con placebo, con dosis fijas en pacientes ambulatorios adultos (de 18 a 83 años de edad) que satisfacían los criterios de DSM-IV para una depresión mayor. En 2 estudios, los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a 60 mg de Cymbalta una vez al día (N=123 y N=128, respectivamente) o al placebo (N=122 y N=139, respectivamente) durante 9 semanas; en el tercer estudio,

los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a 20 ó 40 mg de Cymbalta dos veces al día (N=86 y N=91, respectivamente) o al placebo (N=89) durante 8 semanas; en el cuarto estudio, los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a 40 ó 60 mg de Cymbalta dos veces al día (N=95 y N=93, respectivamente) o al placebo (N=93) durante 8 semanas. No hay evidencias de que dosis de más de 60 mg/día confieran algún beneficio adicional.

En los 4 estudios, Cymbalta demostró superioridad al placebo, medida por la mejoría en la puntuación total en la escala de depresión de Hamilton de 17 ítems (HAMD-17).

En todos estos estudios clínicos, los análisis de la relación entre el resultado del tratamiento y la edad, el género y la raza no sugieren ninguna sensibilidad diferencial según las características de estos pacientes.

En otro estudio, 533 pacientes que cumplían con el criterio de DSM-IV para TDM recibieron 60 mg de Cymbalta una vez al día durante una fase inicial de tratamiento abierto de 12 semanas. Se designaron aleatoriamente doscientos setenta y ocho pacientes que respondieron al tratamiento abierto (los que cumplían con los siguientes criterios en las semanas 10 y 12: una puntuación total de HAMD-17 ≤ 9 , Impresiones clínicas globales para severidad (CGI-S) ≤ 2 y los que no cumplían con los criterios de DSM-IV para TDM) para continuar con el tratamiento con Cymbalta con la misma dosis (N=136) o con placebo (N=142) durante 6 meses. Los pacientes tratados con Cymbalta tuvieron un periodo estadística y significativamente mayor de recaída en la depresión que los pacientes tratados con placebo. La recaída se definió como un aumento en la puntuación de CGI-S ≥ 2 puntos en comparación con la puntuación obtenida en la semana 12, así como el cumplimiento de los criterios de DSM-IV para TDM en dos visitas consecutivas con un intervalo de al menos dos semanas de diferencia, en donde el criterio temporal de dos semanas debe cumplirse sólo en la segunda visita. No se ha estudiado la eficacia de Cymbalta en pacientes hospitalizados con trastornos depresivos mayores.

14.2 Trastorno de ansiedad generalizada

Se estableció la eficacia de Cymbalta para tratar el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en 1 ensayo aleatorizado de dosis fijas, a doble ciegas, controlado con placebo y 2 ensayos aleatorizados de dosis flexibles, a doble ciegas, controlados con placebo en pacientes ambulatorios adultos de 18 a 83 años de edad que cumplían los criterios de DSM-IV para el GAD.

En 1 de los estudios de dosis flexibles y en el estudio de dosis fijas, la dosis inicial fue de 60 mg una vez al día, permitiéndose reducir la titulación a 30 mg al día por razones de tolerabilidad antes de aumentarla a 60 mg una vez al día. Se redujo la titulación del 15% de los pacientes. Uno de los estudios de dosis flexibles tuvo una dosis inicial de 30 mg una vez al día durante 1 semana antes de aumentarla a 60 mg una vez al día.

Los 2 estudios de dosis flexibles involucraron la titulación de la dosis, con dosis de Cymbalta que oscilaron entre 60 mg una vez al día y 120 mg una vez al día (N=168 y N=162) en comparación con el placebo (N=159 y N=161) a lo largo de un período de tratamiento de 10 semanas. La dosis media para los pacientes que completaron el estudio en el punto final de los estudios de dosis flexibles fue de 104,75 mg/día. El estudio de dosis fijas evaluó dosis de Cymbalta de 60 mg una vez al día (N=168) y 120 mg una vez al día (N=170) en comparación con el placebo (N=175) a lo largo de un período de tratamiento de 9 semanas. Aunque se comprobó que una dosis de 120 mg/día era eficaz, no existen evidencias de que las dosis mayores de 60 mg/día confieran beneficios adicionales.

En los 3 estudios, Cymbalta se mostró superior al placebo según lo medido por la mayor mejoría en la puntuación total de la Escala de ansiedad Hamilton (HAM-A) y en la puntuación del menoscabo funcional global de la Escala de discapacidad de Sheehan (SDS). La SDS es una escala ampliamente usada y bien validada que mide el grado en el cual los síntomas emocionales trastornan el funcionamiento del paciente en 3 dominios de la vida: trabajo/estudio, vida social/actividades recreativas y vida de hogar/responsabilidades en el hogar.

Los análisis de los subgrupos no indicaron diferencias en los resultados del tratamiento en función de edad o género.

14.3 Dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética

Se estableció la eficacia de Cymbalta en el manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética en 2 estudios aleatorizados de 12 semanas, a doble ciegas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes adultos afectados por neuropatía periférica diabética durante al menos 6 meses. Los Estudios 1 y 2 inscribieron a un total de 791 pacientes, de los cuales 592 (75%) los completaron. Los pacientes inscritos tenían diabetes mellitus tipo I ó II, con un diagnóstico de polineuropatía motosensorial simétrica distal de al menos 6 meses. Los pacientes tenían una puntuación de dolor en la línea base de ≥ 4 en una escala de 11 puntos que iba de 0 (ningún dolor) a 10 (el peor dolor posible). Los pacientes podían

tomar hasta 4 g de acetaminofeno por día para aliviar el dolor, además de Cymbalta. Los pacientes anotaban su dolor todos los días en un diario.

Ambos estudios compararon 60 mg de Cymbalta una vez al día ó 60 mg dos veces al día con un placebo. El Estudio 1 comparó, además, 20 mg de Cymbalta con placebo. Un total de 457 pacientes (342 de Cymbalta, 115 del placebo) se anotaron en el Estudio 1 y un total de 334 pacientes (226 de Cymbalta, 108 del placebo) se anotaron en el Estudio 2. El tratamiento con 60 mg de Cymbalta una o dos veces al día mejoró en forma estadísticamente significativa las puntuaciones medias de dolor del punto final desde la línea base hasta el punto final y aumentó la proporción de pacientes con una reducción de la puntuación de dolor de al menos el 50% desde la línea base. Para varios grados de mejora del dolor desde la línea base hasta el punto final del estudio, las Figuras 1 y 2 muestran la fracción de pacientes que lograron ese grado de mejora. Las cifras son acumulativas, de modo que los pacientes cuyo cambio desde la línea base es, por ejemplo, del 50%, también están incluidos en el nivel de mejora menor al 50%. Se asignó una mejora del 0% a los pacientes que no completaron el estudio. Algunos pacientes sufrieron un aumento de dolor tan temprano como la Semana 1, el cual persistió a lo largo del estudio.

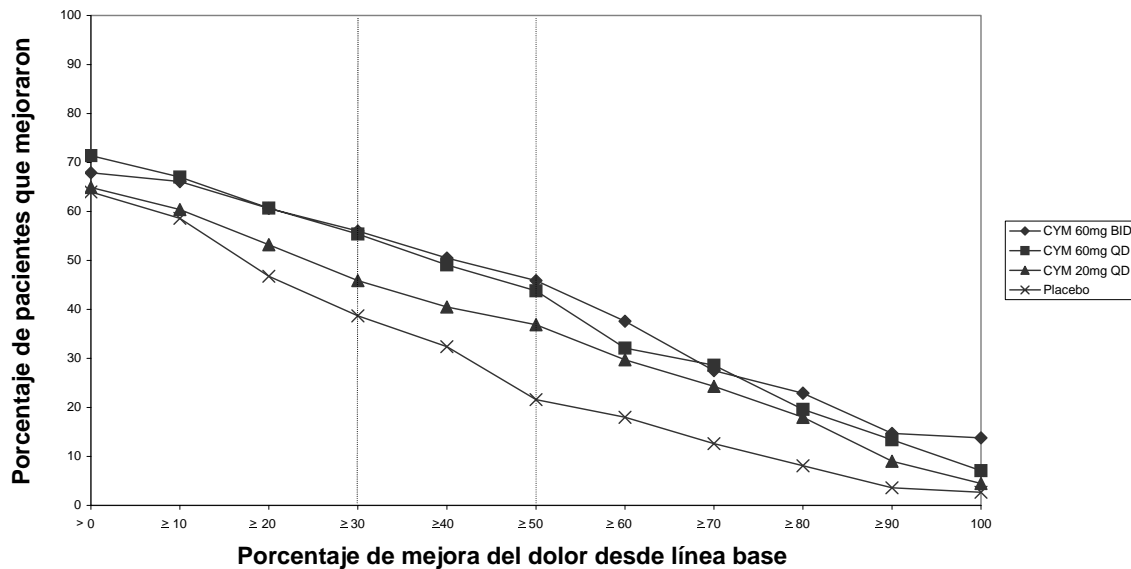


Figura 1: Porcentaje de pacientes que alcanzaron varios niveles de alivio del dolor, medido por la intensidad del dolor medio en 24 horas - Estudio 1

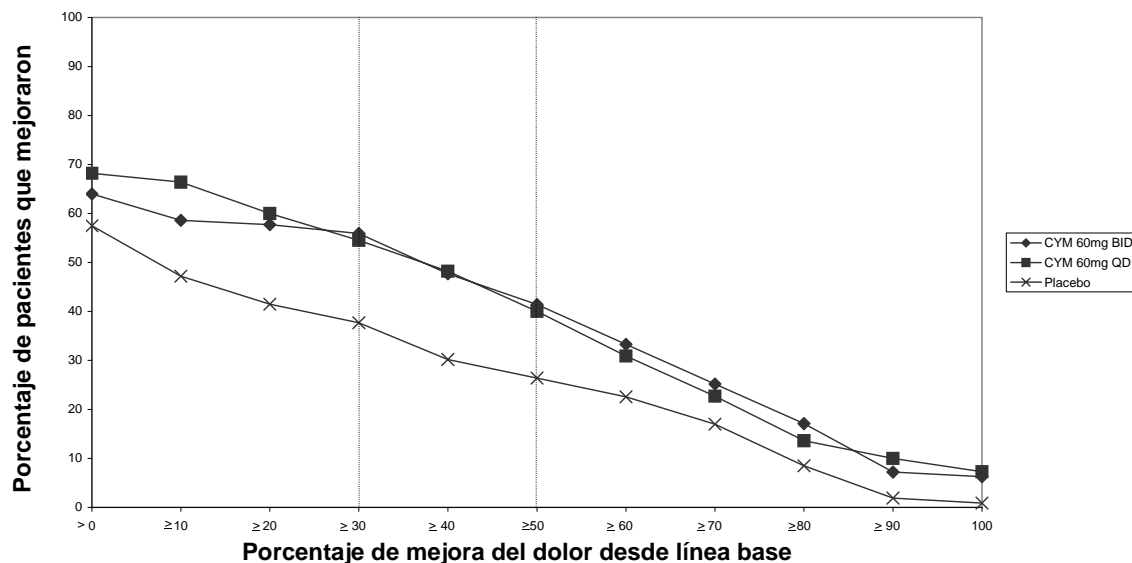


Figura 2: Porcentaje de pacientes que alcanzaron varios niveles de alivio del dolor, medido por la intensidad del dolor medio en 24 horas - Estudio 2

14.4 Fibromialgia

Se estableció la eficacia de Cymbalta para el manejo de la fibromialgia en dos estudios aleatorizados, a doble ciegas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes adultos que cumplieran con los criterios del Colegio Americano de Reumatología para fibromialgia (una historia de dolor generalizado durante 3 meses y con dolor en 11 o más de los 18 puntos sensibles). El Estudio 1 duró 3 meses e incluyó sólo pacientes de sexo femenino. El Estudio 2 duró 6 meses e incluyó pacientes de ambos sexos. Aproximadamente al 25% de los participantes se les diagnosticó comorbilidad de un trastorno depresivo mayor (TDM). Los Estudios 1 y 2 inscribieron a un total de 874 pacientes, de los cuales 541 (62%) los completaron. Los pacientes tenían una puntuación de dolor en la línea de base de 6,5 en una escala de 11 puntos que iba de 0 (ningún dolor) a 10 (el peor dolor posible).

Ambos estudios compararon 60 mg de Cymbalta una vez al día o 120 mg diariamente (suministrada en dosis divididas en el Estudio 1 y como una sola dosis en el Estudio 2) con un placebo. El Estudio 2 comparó además 20 mg de Cymbalta con placebo durante los primeros tres meses de un estudio que duró seis meses. Un total de 354 pacientes (234 de Cymbalta, 120 de placebo) se anotaron en el Estudio 1 y un total de 520 pacientes (376 de Cymbalta, 144 de placebo) se anotaron en el Estudio 2 (5% hombres, 95% mujeres). El tratamiento con 60 mg o 120 mg diariamente de Cymbalta mejoró en forma estadísticamente significativa las puntuaciones medias de dolor del punto final desde la línea base hasta el punto final y aumentó la proporción de pacientes con una reducción de la puntuación de dolor de al menos el 50% desde la línea base. Se observó un alivio del dolor en pacientes con comorbilidad de TDM y sin ella. Sin embargo, el grado de alivio del dolor puede ser mayor en pacientes con comorbilidad de TDM. Para varios grados de mejora del dolor desde la línea base hasta el punto final del estudio, las Figuras 3 y 4 muestran la fracción de pacientes que lograron ese grado de mejora. Las cifras son acumulativas, de modo que los pacientes cuyo cambio desde la línea base es, por ejemplo, del 50%, también están incluidos en el nivel de mejora menor al 50%. Se asignó una mejora del 0% a los pacientes que no completaron el estudio. Algunos pacientes sufrieron un aumento de dolor tan temprano como la Semana 1, el cual persistió a lo largo del estudio. También se demostró una mejora en las mediciones de la función (Cuestionarios de Impacto de Fibromialgia) e impresión global del paciente sobre el cambio (PGI). Ningún estudio demostró un beneficio de 120 mg en comparación con 60 mg, ni se asoció una dosis mayor con reacciones más adversas y suspensiones prematuras del tratamiento.

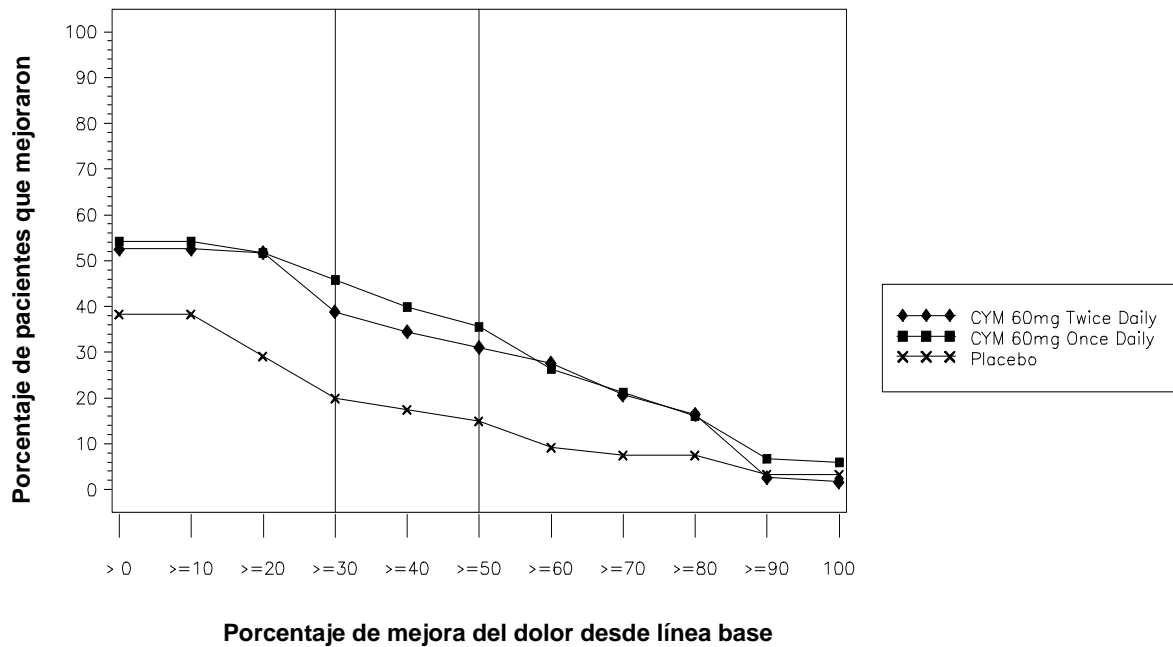


Figura 3: Porcentaje de pacientes que alcanzaron varios niveles de alivio del dolor, medido por la intensidad del dolor medio en 24 horas - Estudio 1

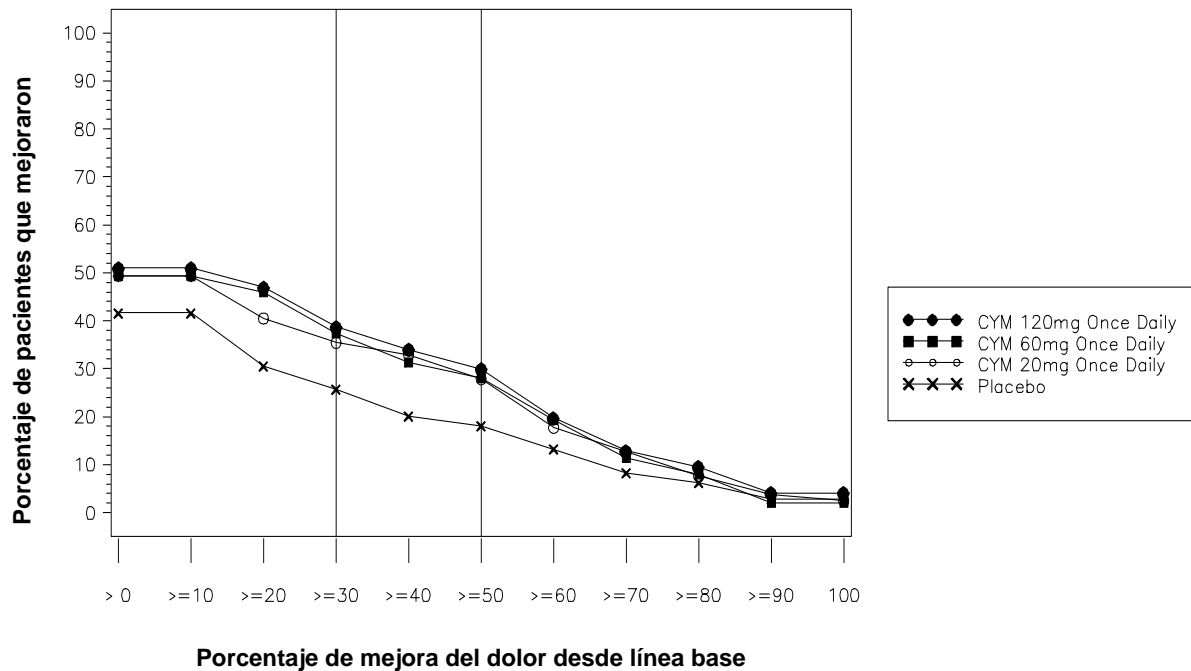


Figura 4: Porcentaje de pacientes que alcanzaron varios niveles de alivio del dolor, medido por la intensidad del dolor medio en 24 horas - Estudio 2

Además, en un estudio independiente se evaluó el beneficio del aumento de la titulación en pacientes que no respondieron a los 60 mg/día de Cymbalta. Los pacientes se trataron inicialmente con 60 mg de Cymbalta una vez al día durante ocho semanas en un tratamiento abierto. Luego, los pacientes que completaron esta fase recibieron tratamientos aleatorizados a doble ciegas con 60 mg o 120 mg de Cymbalta una vez al día. Los pacientes que no respondieron, donde la respuesta se definió como un mínimo del 30% de la reducción de la puntuación de dolor desde la línea base al final del tratamiento de 8 semanas, probablemente ya no cumplían con los criterios de respuesta al final del tratamiento de 60 semanas si se

titularon a ciegas con 120 mg de Cymbalta en comparación con los pacientes que continuaron a ciegas con 60 mg de Cymbalta.

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

Cymbalta está disponible en cápsulas de liberación prolongada con las dosis, los colores, las inscripciones y las presentaciones que se detallan a continuación.

Características	Dosis		
	20 mg*	30 mg*	60 mg*
Color del cuerpo	Verde opaco	Blanco opaco	Verde opaco
Color de la cáp.	Verde opaco	Azul opaco	Azul opaco
Inscripción de la cáp.	Lilly 3235	Lilly 3240	Lilly 3237
Inscripción en el cuerpo	20 mg	30 mg	60 mg
Cantidad de cápsulas	PU3235	PU3240	PU3237
Presentaciones y códigos CNF			
Fascos de 30	ND	0002-3240-30	0002-3237-30
Fascos de 60	0002-3235-60	ND	ND
Fascos de 90	ND	0002-3240-90	0002-3237-90
Fascos de 1000	ND	0002-3240-04	0002-3237-04
Blisteres ID†100	ND	0002-3240-33	0002-3237-33
Tira de blíster de 30	ND	ND	0002-3237-34

* equivalente a duloxetine base.

† Identi-Dose® (unidad de dosis de medicación, Lilly)

16.2 Almacenamiento

Almacenar a 25 °C (77 °F); se permiten excursiones de 15 a 30 °C (de 59 a 86 °F) [consultese Temperatura ambiente controlada en la USP].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Consúltese la Guía de medicación aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA)

17.1 Información sobre la Guía de medicación

Los facultativos recetantes u otros profesionales de la salud deben informar a los pacientes, a sus familias y a sus cuidadores de los beneficios y los riesgos asociados con el tratamiento con Cymbalta, y deben aconsejarles en cuanto a su uso apropiado. Existe una Guía de medicación de Cymbalta para el paciente sobre el uso de antidepresivos en niños y adolescentes. El facultativo recetante u otro profesional de la salud deben indicar a los pacientes, a sus familias y a sus cuidadores que lean la Guía de medicación, y debe ayudarles a entender su contenido. Los pacientes deben tener la oportunidad de hablar del contenido de la Guía de medicación y de obtener respuestas a las preguntas que tengan. El texto completo de la Guía de medicación se encuentra impreso al final de este documento.

Se debe alertar a los pacientes de los siguientes asuntos y pedirles que avisen a su facultativo recetante si ocurren durante el tratamiento con Cymbalta.

17.2 Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio

Debe recomendarse a los pacientes, a sus familias y a sus cuidadores que estén atentos para detectar la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresión, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía, manía u otros cambios inusuales de conducta, empeoramiento de la depresión e ideación suicida, especialmente al principio del tratamiento con antidepresivos y cuando se ajusta la dosis hacia arriba o hacia abajo. Se debe avisar a las familias y a los cuidadores de los pacientes que estén atentos para detectar la aparición de tales síntomas de día en día, ya que los cambios pueden ser abruptos. Se deben referir tales síntomas al facultativo recetante u otro profesional de la salud del paciente, especialmente si son intensos, si se iniciaron abruptamente o si no formaban parte de los síntomas iniciales del paciente. Tales síntomas pueden estar asociados con un aumento del riesgo de pensamientos y conductas suicidas, e indicar la necesidad de un monitoreo muy

cuidadoso, así como posibles cambios de la medicación [*consúltese Advertencias detalladas y Advertencias y precauciones (5.1)*].

17.3 Administración de la medicación

Cymbalta debe tragarse entera. No debe masticarse ni triturarse, y su contenido no debe espolvorearse en alimentos ni mezclarse con líquidos. Todas estas cosas podrían afectar el recubrimiento entérico.

17.4 Continuidad de la terapia recetada

Aunque los pacientes pueden notar mejoras con la terapia de Cymbalta entre 1 y 4 semanas, se les debe recomendar que continúen con la terapia de la manera indicada.

17.5 Hemorragia anormal

Se les debe advertir a los pacientes acerca del uso concomitante de la duloxetina y los AINE, la aspirina, la warfarina u otros fármacos que afectan la coagulación, ya que el uso combinado de los fármacos psicotrópicos que interfieren en la recaptura de serotonina y estos agentes se ha asociado con un aumento del riesgo de hemorragia [*consúltese Advertencias y precauciones (5.5)*].

17.6 Medicamentos concomitantes

Se les debe recomendar a los pacientes que le informen al médico si están tomando o planean tomar cualquier medicamento recetado o sin receta, ya que existe una posibilidad de que se produzcan interacciones [*consúltese Dosificación y administración (2.5), Contraindicaciones (4.1), Advertencias y precauciones (5.4 y 5.10) e Interacciones medicamentosas (7)*].

17.7 Síndrome de serotonina

Se les debe advertir a los pacientes acerca del riesgo del síndrome de serotonina con el uso concomitante de Cymbalta y triptanos, tramadol u otros agentes serotoninérgicos [*consúltese Advertencias y precauciones (5.4) e Interacciones medicamentosas (7.14)*].

17.8 Embarazo y lactancia

Se debe avisar a las pacientes que notifiquen a su médico si

- quedan embarazadas durante la terapia
- intentan quedar embarazadas durante la terapia
- están dando de mamar [*consúltese Dosificación y administración (2.3) y Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.2 y 8.3)*].

17.9 Alcohol

Aunque Cymbalta no aumenta el menoscabo de las destrezas mentales y motoras producidas por el alcohol, el uso concomitante de Cymbalta con un fuerte consumo alcohólico podría estar asociado con graves lesiones hepáticas. Por esta razón, en general no se debe recetar Cymbalta a pacientes con un consumo importante de alcohol [*consúltese Advertencias y precauciones (5.2) e Interacciones medicamentosas (7.16)*].

17.10 Hipotensión ortostática y síncope

Los pacientes deben conocer el riesgo de sufrir hipotensión ortostática y síncope, especialmente durante el período de uso inicial y la escalada posterior de la dosis, así como en asociación con el uso de fármacos concomitantes que pudieran potenciar el efecto ortostático de la duloxetina [*consúltese Advertencias y precauciones (5.3)*].

17.11 Interferencia con el desempeño psicomotor

Cualquier fármaco psicoactivo puede menoscabar el juicio, el pensamiento o las destrezas motoras. Aunque no se ha demostrado en estudios controlados que Cymbalta menoscabe el desempeño psicomotor, la función cognitiva o la memoria, podría estar asociada con sedación y mareos. En consecuencia, se debe recomendar a los pacientes que no manejen maquinarias peligrosas, incluidos los automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con Cymbalta no afecte a su capacidad para realizar tales actividades.

Documento revisado: 11 de agosto de 2008

Eli Lilly and Company
Indianapolis, IN 46285, USA
Copyright © 2004, 2008, Eli Lilly and Company. Todos los derechos reservados.

PV 5909 AMP

IMPRESO EN LOS EE. UU.