ALACIR®

Duloxetina 30mg/60mg

Comprimidos recubiertos gastrorresistentes

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto gastrorresistente de Alacir® 30 contiene:
Duloxetina 30 mg (como Duloxetina clorhidrato). Excipientes: Almidón glicolato de sodio; Laurilsulfato de sodio; Lactosa anhidra; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato;Dióxido de titanio; Quinolina amarilla de amarillo N°10.
Cada comprimido recubierto gastrorresistente de Alacir® 60 contiene:
Duloxetina 60mg (como Duloxetina clorhidrato). Excipientes: Almidón glicolato de sodio; Laurilsulfato de sodio; Lactosa anhidra; Estearato de Magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato; Dioxido de titanio; Quinolina amarilla de amarillo N°10.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo.
Código ATC: N06AX21

INDICACIONES

Alacir® está indicado para el tratamiento de:
Tratamiento del trastorno depresivo mayor (DSM IV). Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (DSM IV). Dolor neuropático periférico de origen diabético: Alacir está indicado para el tratamiento del dolor neuropatico, asociado con neuropatía periférica diabética.
Fibromialgia: Alacir® está indicado para el manejo de la fibromialgia.
Dolor musculoesquelético crónico: Alacir® está indicado para el manejo del dolor crónico musculoesquelético.

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismos de acción: Se considera que la acción antidepresiva e inhibitoria del dolor esta relacionada con la potenciación de actividad serotoninergica y noradrenergica de la duloxetina en el SNC.
Farmacodinamia: Se ha demostrado que la duloxetina es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina neuronal, y un inhibidor débil de la recaptación de dopamina. La duloxetina no tiene actividad significativa por lo que los receptores dopaminerficos, adrenérgicos, colinérgicos, histaminergicos, opioides, de glutamato y GABA in vitro, La duloxetina no inhibe la monoaminooxidasa (MAO).
Alacir se encuentra dentro de una clase de fármacos conocidas por afectar la resistencia uretral. Si se desarrollan síntomas de vacilación urinaria durante el tratamiento de Alacir® debe considerarse la posibilidad de que ellos puedan estar relacionados con el fármaco.
Farmacocinética: Duloxetina tiene una vida media de eliminación cercana a las 12 horas (rango de 8 a 17 horas) y su farmacocinética es proporcional a la dosis en el rango terapéutico. Las concentraciones plasmáticas en equilibrio (estado estable) por lo general se alcanzan luego de 3 días de dosificación. La eliminación de Duloxetina ocurre principalmente a través del metabolismo hepático que involucra a dos isoenzimas P450: CY1A2 y CYP2D6.
Absorción y distribución: Duloxetina cloridrato es bien absorbida cuando se administra en forma oral (via oral). Existe un lapso de tiempo promedio de 2 horas hasta que comienza la absorción (lapso de T), las concentraciones máximas en plasma (Cmax), de Duloxetina ocurre a las 6 horas luego de la dosis. Los alimentos no afectan la Cmax de Duloxetina pero retarda el tiempo para alcanzar las concentraciones máximas de 6 a 10 horas y disminuyen levemente la extensión de la absorción (ABC) en alrededor del 10%. Existen unas 3 horas de retraso en la absorción y un aumento de un tercio en el clearence aparente de Duloxetina luego de la dosis nocturna en comparación a la dosis diurna.
El promedio del volumen de distribución aparente es de alrededor del 1640 L. Duloxetina está altamente unida (>90%) a las proteínas plasmáticas, uniéndose principalmente a albúmina y a α1-glicoproteína acídica. La interacción entre Duloxetina a las proteínas plasmáticas no se ve afectada por el deterioro renal o hepático.
Metabolismo y eliminación: La biotransformación y disposición de Duloxetina en los seres humanos ha sido determinada luego de la administración oral de Duloxetina marcada con C^{14}. Duloxetina constituye alrededor del 3% del material total radiomarcado en plasma, indicando que ésta experimenta un extenso metabolismo hacia numerosos metabolitos. Las principales vías de biotransformación de la Duloxetina incluyen la oxidación del anillo naftilo, seguido de una conjugación y posterior oxidación. Tanto la CYP2D6 como la CYP1A2 catalizan la oxidación del anillo de naftilo in vitro.
Los dos principales metabolitos hallados en el plasma y orina son el glucurónido conjugado de 4-hidroxi Duloxetina y el sulfato de 5-hidroxi, 6-hidroxi Duloxetina. Muchos metabolitos adicionales han sido identificados en la orina, algunos de ellos solo representan vías menores de eliminación. Los principales metabolitos de circulación no son farmacológicamente activos. En la orina solo se encuentran trazas (< 1% de la dosis) de Duloxetina sin cambio. La mayor parte (alrededor del 70%) de la dosis de Duloxetina aparece en la orina como metabolitos y cerca del 20% es escretado en las heces. La Duloxetina experimenta un extensivo metabolismo para la mayoría de los metabolitos circulantes no han mostrado contribución significativa a la actividad farmacológica de la Duloxetina.

Poblaciones Especiales

Embarazo:
Efectos Teratogénicos-Embarazo: No deberá utilizarse durante el embarazo. El médico decidirá e informará a la paciente en caso estrictamente necesario.
Efectos no Teratogénicos: Los neonatos expuestos a IRSSs o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRNs), al final del tercer trimestre, han desarrollado complicaciones requiriendo una hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación por sonda. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente despues del parto. Los hallazgos clínicos reportados incluyeron: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad y llanto constante. Estas características son consistentes con cada uno de los efectos tóxicos de los IRSSs o ISRNs o, posiblemente, con el síndrome de discontinuación de la droga. Debe tenerse en cuenta que, en algunos casos, el cuadro clínico es consistente con el síndrome serotoninérgico (ver advertencias y precauciones).
Al tratar mujeres embarazadas con Alacir® durante el tercer trimestre, el médico debe ser muy cuidadoso al considerar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento. El médico puede considerar reducir gradualmente la administración de Alacir® en el tercer trimestre de embarazo (ver Dosis y administración).
Trabajo de Parto y Alumbramiento: Los efectos de Duloxetina sobre la labor de parto y el parto en humanos es desconocido. La Duloxetina debe ser usada durante la labor de parto y el parto en humanos es desconocido. La Duloxetina debe ser usada durante la labor de parto y el parto solo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial del feto.
Lactancia: El médico decidirá su uso en caso necesario, suspender la lactancia.
Uso geriátrico: Los análisis farmacocineticos en la población sugieren que los valores típicos para la depuración disminuyen aproximadamente en 1% cada año de edad entre los 25 y 75 años de edad, pero la edad como factor predictivo solo cuenta para un pequeño porcentaje de variabilidad entre un paciente y otro. Los ajustes a las dosis en base a la edad del paciente no son necesarios. (Ver dosis y administración).
Género: La vida media de la Duloxetina es similar en hombres y mujeres. No son necesarios los ajustes de dosis basados en el género.
Fumadores: La biodisponibilidad de la Duloxetina parece reducirse en aproximadamente un tercio en fumadores. No se recomiendan las modificaciones de dosificación para fumadores.
Raza: No se han realizado estudios especificos de farmacocinética destinado a investigar los efectos según la raza.
Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática, puede ocurrir una disminución en el matabolismo y eliminación de la Duloxetina. Luego de una dósis única de 20 mg de Duloxetina, 6 pacientes cirróticos con deterioro moderado del hígado (Child-Pugh Clase B) tuvieron un promedio de clearence plasmático de Duloxetina de aproximadamente 15% del correspondiente a sujetos saludables de igual género y edad, con un aumento de 5 veces en la exposición media (ABC). A pesar de que la Cmax fue similar a la de los pacientes normales. Duloxetina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática. (Ver Contraindicaciones, Precauciones y Dosis y Administración).
Insuficiencia renal severa: se dispone de información limitada acerca de los efectos de la Duloxetina en pacientes con enfermedad renal en estado terminal. Luego de una dosis única de 60 mg de Duloxetina, los valores de Cmax y el área bajo la curva (ABC) fueron de aproximadamente 100% mayores en pacientes que sufren enfermedades renales en estadio terminal y que recibe hemodiálisis crónica intermitente, en comparación con sujetos de función renal normal. Sin embargo, la vida media de eliminación fue similar en ambos grupos. Los valores ABC (área bajo la curva) de los principales metabolitos de circulación, principalmente en la orina, fueron aproximadamente de 7 a 9 veces más altos y se esperaría pacientes con grado moderado de disfunción renal, pero el análisis farmacocinetico de la población sugiere que la disfunción renal leve o moderada no tiene efectos significativos en el clearence aparente de la Duloxetina.
Duloxetina está contraindicado en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal o insuficiencia renal severa (Clearence de creatinina (< 30 ml/min). (Ver Contraindicaciones, Dosis y Administración).

CARCINOGÉNESIS - MUTAGÉNESIS Y DETERIORO DE LA FERTIBILIDAD

Carcinogénesis:
La Duloxetina fue administrada en la dieta para ratones y ratas durante 2 años. en ratones hembras que recibieron Duloxetina en dosis de dieta de aproximadamente 140 mg/kg/día (5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) sobre una base de mg/m2), hubo un incremento en la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares; el nivel de no-efecto fue de aproximadamente 50 mg/kg (2 veces la MRHD sobre una base de mg/m2). La incidencia tumoral no aumentó en ratones machos que recibieron Duloxetina en dosis de dieta de aproximadamente 100 mg/kg/día (3 veces la MDRHD sobre una base de mg/m2).
En ratas hembras, dosis de dieta de Duloxetina de hasta aproximadamente 27 mg/kg/día (2 veces la MDRHD sobre una base de mg/m2) o aproximadamente 36 mg/kg/día (3 veces la MDRHD sobre una base de mg/m2) no aumentaron la incidencia de tumores.
Mutagénesis:
La Duloxetina no fue mutagénica en el ensayo de mutación bacteriana reversa in vitro (prueba de Ames) y no fue clastogénica en una prueba de aberración cromosomal in vivo en las células de la médula ósea en ratones. Adicionalmente, la Duloxetina no fue genotóxica en un ensayo in vitro de mutación de genes en mamíferos en células de linfoma de ratón ni en un ensayo de síntesis un vitro de DNA no programado (UDS) en hepatocitos primarios de rata; la Duloxetina tampoco indujo al intercambio de cromatides hermanas en la médula ósea en hamsters Chinos in vivo.
Deterioro de la fertilidad:
La Duloxetina administrada ya sea en ratas machos o hembras antes o durante el apareamiento en dosis diarias de hasta 45 mg/kg (3 veces la dósis máxima recomendada para humanos (MRHD) sobre una base de mg/m2) no alteró el apareamiento o fertibilidad.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Trastorno Depresivo Mayor:
La eficacia de Duloxetina como un tratamiento para la depresión se estableció en 4 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de dosis fija en pacientes ambulatorios adultos (18 a 83 años) que cumplían criterios DSM-IV para depresión mayor. En 2 estudios, los pacientes se aleatorizaron a Duloxetina 60 mg una vez al día (N=123 y N=128, respectivamente) o placebo (N=122 y N=139, respectivamente) durante 9 semanas; en el tercer estudio, se aleatorizaron a Duloxetina 20 o 40 mg dos veces al día (N=86 y N=91, respectivamente) o placebo (N=89) durante 8 semanas; en el cuarto estudio los pacientes se aleatorizaron a Duloxetina 40 o 60 mg dos veces al día (N=95 y N=93, respectivamente) o placebo (N=93) por 8 semanas. No existe evidencia de que dosis mayores de 60 mg/día confieran beneficios adicionales.
En los 4 estudios, Duloxetina demostró superioridad sobre placebo según la medición por mejoría en el puntaje total de la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton de 17 items (HAMD-17).
En todos estos estudios clínicos, los análisis de la relación entre los resultados del tratamiento y edad, género y raza no sugirieron ninguna capacidad de respuesta diferencial sobre la base de estas características del paciente.
En un estudio de prevención de recaídas, los pacientes que respondieron a un tratamiento abierto de 60 mg Duloxetina una vez al día durante 12 semanas fueron aleatorizados a tomar Duloxetina 60 mg una vez al día o placebo durante 6 meses más. Duloxetina 60 mg una vez al día demostro superioridad estadisticamente significativa frente a placebo (p=0,004) en la variable principal de eficacia, la prevención de la recaida depresiva, medida mediante el tiempo hasta la recaída. La incidencia de recaidas durante el periodo de seguimiento de 6 meses doble ciego fue de 17% para duloxetina y 29% para placebo.
Trastorno de Ansiedad Generalizada:
La eficacia de Duloxetina en el tratamiento de trastorno de ansiedad generalizado (GAD) se estableció en 1 estudio aleatorizado de dosis fija, doble ciego, controlando con placebo, y en 2 estudios aleatorizados de dosis flexible, doble ciego, controlados con placebo en pacientes ambulatorios adultos entre 18 y 83 años de edad que cumplían con los criterios DSM-IV para Trastorno de Ansiedad Generalizada.
En los 3 estudios, Duloxetina demostró superioridad sobre el placebo según la medicación por mayor mejoría en el puntaje total de la escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) y por el puntaje de deterioro funcional global en la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS). La SDS es una escala ampliamente usada y bien validada que mide el alcance en que los síntomas emocionales afectan el funcionamiento del paciente en 3 campos de vida: trabajo/colegio, vida social/actividades recreativas y vida familiar/ responsabilidades de hogar.
En un estudio de prevención de recaídas, los pacientes que respondieron a 6 meses de tratamiento agudo y abierto con Duloxetina, fueron aleatorizados tanto a Duloxetina como a placebo durante 6 meses adicionales. Duloxetina 60 mg o 120 mg una vez al día , demostró una superioridad estadisticamente significativa comparada con placebo ($p< 0,001$) en la prevención de recaídas, medida por el tiempo transcurrido hasta la recaída. La incidencia de recaída durante el período de seguimiento doble ciego de 6 meses de duración fue del 14% para Duloxetina y del 42% para placebo.
Dolor neuropático periférico de origen diabético:
La eficacia de Duloxetina como tratamiento para el dolor neurpático periférico de origen diabético se estableció en dos estudios ciiinicos aleatorizados de 12 semanas de duración, doble ciego, controladso con placebo, a dosis fijas, en pacientes adultos (de 22 a 88 años) con dolor neuropático periférico de origen diabético durante al menos 6 meses.
Aquellos pacientes que cumplieran criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor fueron excluídos de estos estudios. La variable primaria de eficacia fue la media semanal del dolor medio determinado cada 24 horas, recogido por los pacientes en su cuaderno de seguimiento diario, utilizando una escala Likert de 11 puntos, la cual se calificaba de 0 (no dolor) a 10 (peor dolor posible).
Ambos estudios compararon Duloxetina 60 mg una vez al día o 60 mg dos veces al día con placebo. Se enroló un total de 791 pacientes (568 Duloxetina, 223 placebo) de los cuales 592 completaron los estudios. El tratamiento con Duloxetina 60 mg una o dos veces al día mejoró estadisticamente y significativamente los puntajes de dolor promedio en punto final con respecto a la basal y elevó la proporción de pacientes con al menos un 50% de reducción en puntajes de dolor con respecto a la basal. Algunos pacientes experimentaron mejoría del dolor desde la primera semana de tratamiento y se mantuvo a lo largo de los estudios.
Fibromialgia:
La eficacia de Duloxetina para el tratamiento de fibromialgia se estableció en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de dosis fija en pacientes adultos que cumplen con los criterios de la American College of Rheumatology para la fibromialgia (una historia de dolor generalizado por 3 meses y dolor presente en 11 o más de los 18 sitios de puntos sensibles específicos). Se enroló un total de 874 pacientes de los cuales 541 (62%) completaron los estudios. Los pacientes presentaron un puntaje del dolor basal de 6.5 en una escala de 11 puntos que fluctúa desde 0 (no dolor) a 10 (peor dolor posible).
Ambos estudios compararon Duloxetina de 60 mg una vez al día o 120mg diariamente (administrado en dosis divididas o como una dosis única) con placebo. El tratamiento con Duloxetina de 60 mg o 120 mg al día mejoró estadística y significativamente los puntajes de dolor promedio en el punto final con respecto a la basal y aumentó la proporción de pacientes con al menos una reducción del 50% en el puntaje de dolor con respecto a la basal. Se observó reducción del dolor en pacientes con y sin MDD comórbido. Sin embargo, el nivel de dolor puede ser mayor en pacientes con MDD comórbido. Algunos pacientes experimentaron una disminución en el dolor tan pronto como en la semana 1, que se conservó a lo largo del estudio. Así mismo, se demostró la mejoría en mediciones de función (Cuestionarios de Impacto de Fibromialgia) e impresión de cambio global del paciente (PGI). Ningún estudio demostró un beneficio de 120 mg en comparación con 60 mg y una dosis más elevada estuvo asociada con más reacciones adversas y descontinuaciones prematuras de tratamiento.
Dolor Crónico Musculoesquelético :
Duloxetina esta indicado para el tratamiento del dolor crónico musculoesquelético. Esto se estableció en estudios en pacientes con dolor lumbar crónico y dolor crónico debido a osteoartritis.
Estudios en Dolor Lumbar Crónico:
La eficacia de Duloxetina en dolor lumbar crónico (CLBP) se evaluó en dos estudios clínicos, doble ciego, controlados con placebo, aleatorizados, de 13 semanas de duración (estudios CLBP-1 y CLBP-2) y uno de 12 semanas de duración (CLBP-3).
Los estudios CLBP-1 y CLBP-3 demostraron eficacia de Duloxetina en el tratamiento de dolor lumbar crónico. Ninguna de las 3 dosis de Duloxetina en CLBP-2 mostró una diferencia estadisticamente significativa en la reducción del dolor en comparación con placebo. Los pacientes en todos los estudios no mostraron señales de radiculopatía o estenosis espinal.

DOSIS Y ADMINSTRACIÓN

Los comprimidos recubiertos gastrorresistentes de Alacir®, deben ser ingeridos enteros y no deben ser masticados o partidos para mezclarlos con alimentos o líquidos. Esto puede afectar la eficacia de la cubierta gastrorresistente. Alacir® debe administrarse independientemente de las comidas.
TRATAMIENTO INICIAL
Trastorno Depresivo Mayor:
La dosis inicial y de mantenimiento es de 60 mg una vez al día, independientemente de las comidas. Para algunos pacientes, es aconsejable comenzar con 30 mg una vez al día por una semana para permitir el ajuste de la medicación antes de incrementar a 60 mg diario en una sola toma.
Mientras que una dosis diaria de 120 mg/día ha mostrado ser efectiva, no hay evidencia que dosis mayores a 60 mg/día puedan dar beneficios adicionales.
La seguridad para dosis superiores a 120 mg/día no han sido adecuadamente evaluadas.
Trastorno de Ansiedad Generalizada:
La dosis inicial recomendada para la mayoria de los pacientes es de 60 mg una vez al día. En algunos pacientes es deseable comenzar con una dosis de 30 mg al día durante 1 semana para permitir la adecuación a la medicación antes de incrementarla a 60 mg una vez al día.
Mientras que una dosis diaria de 120 mg/día ha mostrado ser efectiva, no hay evidencia que dosis mayores a 60 mg/día puedan dar beneficios adicionales.
De todas formas, si la decisión es incrementar la dosis más allá de los 60 mg/día, la dosis debe ser incrementada en 30 mg diarios.
La seguridad para dosis superiores a 120 mg/día no han sido adecuadamente evaluadas.
En niños y adolescentes de entre 7 y 17 años de edad, se recomienda iniciar a una dosis de 30 mg una vez al día durante 2 semanas antes de considerar un aumento de 60 mg. El rango de dosis recomendada es de 30 a 60 mg una vez al día.
Algunos pacientes pueden beneficiarse con dosis superiores a 60 mg una vez al día. Si se toma la decisión de aumentar la dosis por encima de 60 mg, aumentar la misma en incrementos de 30 mg una vez al día.
La dosis máxima estudiada fue de 120 mg por día. No se ha evaluado la seguridad de las dosis superiores a 120 mg una vez al día (ver estudios clínicos).
Dolor Neuropático Periférico de Origen Diabético:
La dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 60 mg administrada una vez al día. No hay evidencia que dosis superiores a 60 mg puedan otorgar un beneficio adicional significativo y dosis más altas son claramente menos toleradas.
Dado que la diabetes frecuentemente se complica con enfermedades renales, debe considerarse comenzar con dosis bajas y aumentar gradualmente la dosis para pacientes con insuficiencia renal.
Fibromialgia:
La dosis recomendada es de 60 mg administrada una vez al día. El tratamiento debe iniciarse con dosis de 30 mg una vez al día una vez por semana para que los pacientes se puedan adaptar al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden responder a la dosis inicial. No hay pruebas de que dosis mayores a 60 mg/día brinden otros beneficios , incluso en pacientes que no responden a una dosis de 60 mg y dosis más altas estaán asociados a un alto índice de reacciones adversas.
Dolor Crónico Musculoesquelético:
La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. La dosificación se puede iniciar con una dosis de 30 mg durante 1 semana para que los pacientes se puedan adaptar al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. No hay pruebas de que dosis superiores brinden otros beneficios, incluso en pacientes que no responden a la dosis de 60 mg y las dosis más altas están asociadas a un alto índice de reacciones adversas.
MANTENIMIENTO/CONTINUACIÓN/TRATAMIENTO PROLONGADO
Trastorno Depresivo Mayor:
Se está generalmente de acuerdo que los episodios agudos de depresión mayor requieren varios meses o de una terapia farmacológica sostenida a largo plazo. El mantenimiento de la eficacia en el trastorno depresivo mayor se demostró con la administración de Duloxetina como monoterapia. Alacir®30 debe administrarse a una dosis total de 60 mg una vez por día. Los pacientes deben ser periodicamente evaluados para determinar la necesidad de continuidad del tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada.
Trastorno de Ansiedad Generalizada:
Se está generalmente de acuerdo que los episodios agudos de ansiedad generalizada requieren varios meses o de una terapia farmacológica sostenida a largo plazo. El mantenimiento de la eficacia en el trastorno de ansiedad generalizada se demostró con la administración de Duloxetina como monoterapia. Alacir®30 debe administrarse en un rango dosis total de 60 mg - 120 mg una vez por día. Los pacientes deben ser periodicamente evaluados para determinar la necesidad de continuidad del tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada.
Dolor Neuropático Periférico de Origen Diabético:
Como la progresión de la neuropatía diabética periférica es altamente variable y el manejo del dolor es empírico, la efectividad de Alacir®30 debe ser establecida de forma individual. La eficacia más allá de las 12 semanas de tratamiento no ha sido estudiada sistemáticamente en estudios clínicos con placebo controlado.
Fibromialgia:
La fibromialgia es reconocida como una condición crónica. La eficacia de Duloxetina en el manejo de la fibromialgia se ha demostrado en estudios clínicos con placebo controlado de más de 3 meses de duración. La eficacia de Duloxetina no está demostrada en estudios a largo plazo; sin embargo, el tratamiento deberá basarse en la respuesta individual del paciente.
Dolor Musculoequelético Crónico:
No se ha establecido la eficacia de Duloxetina en estudios clínicos con placebo controlado de más de 13 semanas.
DOSIS Y ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECIALES
Pacientes con Deterioro renal:
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada (clearence de creatinina de 30 a 80 ml/min). Duloxetina está contraindicado en pacientes que sufren de enfermedades renales en etapa terminal o enfermedades renales severas (clearence de creatinina <30 ml/min).
Pacientes con Deterioro Hepático:
Así como todos los antidepresivos, la administración de Duloxetina en pacientes con enfermedad hepática deberá ser abordada con precaución. Los efectos de la duloxetina en pacientes con deterioro hepático han sido estudiados en un número pequeño de pacientes con influencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). Duloxetina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática.
Mujeres embarazadas: No deberá utilizarse durante el embarazo. El médico decidirá e informará a la paciente en caso estrictamente necesario.
Lactancia: El médico decidirá en caso necesario, suspender la lactancia.
Pacientes ancianos:
No se recomienda el ajuste de las dosis para pacientes mayores sobre la base de la edad. Como cualquier otro fármaco, se debe tener sumo cuidado al tratar a personas ancianas. Al individualizar la dosis en pacientes ancianos, se debe tener cuidado adicional cuando se aumenta la dosis.
Discontinuación del tratamiento con Alacir®
Como cualquier otro fármaco efectivo en el tratamiento Depresivo Mayor, cuando se dicontinue Duloxetina después de más de una semana de terapia, por lo general se recomienda que la dosificación sea reducida progresivamente para minimizar el riesgo de los síntomas de la discontinuación. (Ver advertencias y precauciones).
Pacientes que cambiaron desde o hacia terapia con un inhibidor de la monoaminooxidasa
Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la suspensión de una IMAO y la iniciación de una terapia con Alacir®. Además , se deberán dejar por lo menos 5 días luego de suspender el tratamiento con Alacir® antes de empezar una con IMAO.(Ver Contraindicaciones, y Precauciones/advertencias).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad
Alergia a la duloxetina o cualquiera de los componentes de la fórmula
- Inhibidores de la Monoamino Oxidasa
Los IMAO incluyen linezolide, inyección de azul de metileno y otros.
En pacientes que reciben inhibidores de la recaptación de serotonina en combinación con inhibidores de la Monoaminooxidasa, ha habido reportes de reacciones serias, algunas veces fatales, que incluyen hipertensión, rigidez, mioclonus, inestabilidad automática con posibles fluctuaciones rápidas de signos vitales, y alteraciones en la condición mental que incluyen la agitación extrema que si progresa, termina en delirio y coma.
Estas reacciones tambien han sido reportadas en pacientes que recientemente habían discontinuado el uso de inhibidores de la recaptación de serotonina y que fueron posteriormente iniciados con un IMAO. Algunos casos presentaron características semejantes al síndrome neuroléptico maligno.
Está contraindicado al uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la Monoamino Oxidasa. (IMAOS) (ver interacciones).
-Glaucoma de Ángulo Estrecho No Controlado
En estudios clínicos, el uso de Duloxetina fue asociado a un incremento del riesgo de midriasis; por lo tanto, se debe evitar su uso en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no controlado.
- Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal severa(Clearence de creatinina <30 ml/min).
- Inhibidores potentes de la CYP1A2
Alacir® no debe utilizarse en combinación con fluvoxamina, ciprofloxacina o enoxina dado que la combinación da a lugar a concentraciones plasmáticas de duloxetina elevadas (ver INTERACCIONES - potencial de otros fármacos para afectar la Duloxetina).
- Hipertensión no controlada
El inicio del tratamiento con Alacir® está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada, ya que esta situación podría exponer a los pacientes a un riesgo potencial de crisis hipertensiva (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ADVERTENCIAS

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos en niños y adolescentes con depresión mayor y otras condiciones psiquiatricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:
a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como asi también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.
Han sido reportados en pacientes adultos y menores de 18 años tratados con antidepresivos IRS o con antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomania y manía. Aunque la casualidad ante la aparición de éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no han sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.
Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de la ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.
Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.
Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida la más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.
Agravamiento Clínico y Riesgo de Suicidio
El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en pacientes adultos y pediátricos con trastorno depresivo mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:
a) que la indicación sea hecha por médicos que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como asi también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.
Los siguientes síntomas han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (Psiquiátricas y no Psiquiátricas): ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.
Si se toma la desición de descontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida gradualmente tan pronto como sea posible, pero teniendo en cuenta que la discontinuación puede estar asociada a ciertos síntomas (Ver Dosis y administración, Advertencias y Precauciones).
Pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD), pueden experimentar empeoramiento de su depresión y/o la aparición y comportamiento suicidas (tendencia al suicidio) o cambios inusuales en el comportamiento, ya sea que estan tomando medicamentos antidepresivos o no, y este riesgo puede persistir hasta que ocurra remisión significativa. Suicidio es un riesgo conocido de depresión y otros trastornos psiquiátricos determinados, y estos trastornos en si son los factores más fuertes de predicción del suicidio.
Sin embargo , existe una preocupación consistente de lo que los antidepresivos pueden tener una función en la inducción al empeoramiento de la depresión y aparición de tendencia al suicidio en ciertos pacientes durante las primeras fases del tratamiento.
Los estudios a corto plazo no mostraron aumento del riesgo de tendencia al suicidio con antidepresivos comparados con el placebo en adultos de más de 24 años de edad; se observó una reducción con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años de edad y más.
Los análisis combinados de estudios controlados con placebo en niños y adolescentes con MDD, trastorno compulsivo obsesivo (TOC), u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 estudios de corto plazo 9 fármacos antidepresivos en más de 440 pacientes. Los análisi combinados de estudios controlados con placebo en adultos con MDD u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 estudios de corto plazo (duración mediana de 2 meses) de 11 fármacos antidepresivos en más de 77.000 pacientes. Hubo variación considerable en el riesgo de diferencias (fármaco vs placebo), sin embargo, era relativamente estable dentro del estrato de edad y a través de las indicaciones. Estas diferencias de riesgo (diferencia entre fármaco-placebo con respecto al número de casos de tendencia al suicidio por 1000 pacientes tratados) se muestran en la siguiente tabla.
Tabla1: Diferencias del riesgo

Rango de edad	***Diferencia droga-placebo en el número de casos de suicidio por cada 1000 pacientes tratados***
	incrementos comparados con placebo
<18	14 casos adicionales
18-24	5 casos adicionales
	Descensos comparados con placebo
25-64	1 caso menor
≥65	6 casos menores

No ocurrieron suicidios en ningún estudio pediátrico. Existieron sucidios en estudios de adultos, pero el número no era suficiente para llegar a alguna conclusión sobre el efecto de los fármacos en el suicidio.
Se desconoce si el riesgo de tendencia al suicidio se extiende al uso de un plazo más largo, es decir más de varios meses. Sin embargo, existe evidencia sustancial a partir de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con depresión en los que se demuestra que el uso de antidepresivos puede retardar la recurrencia de la depresión.
Todos los pacientes que se tratan con antidepresivos para cualquier indicación deben ser monitoreados adecuadamente y observados atentamente en caso de empeoramiento clínico, tendencia al suicidio, y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses del curso de terapia con el fármaco, o al momento de los cambios de dosis, ya sea que aumente o disminuya.
Los siguientes sintomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresión, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipmanía y manía, se han informado en pacientes adultos y pediátricos que se tratan con antidepresivos por trastorno depresivo mayor, asi como por otras indicaciones, tanto psiquiátricas y no psiquiátricas.
A pesar de que no se ha establecido una relación causal entre la aparición de dichos síntomas con el empeoramiento de depresión y/o la emergencia de impulsos suicidas, existe preocupación de que dichos síntomas puedan ser precursores de la tendencia al suicidio emergente.
Debe considerarse el cambio del régimen terapéutico, incluyendo la posible discontinuación del medicamento, en pacientes cuya depresión es persistentemente peor, o que están experimentando una tendencia emergente al suicidio o síntomas que pueden ser precursores de un empeoramiento de la depresión o una tendencia al suicidio, especialmente cuando estos síntomas son severos, abruptos al inicio, o no eran parte de los síntomas usuales del paciente.
Si se decide discontinuar el tratamiento, se debe disminuir gradualmente el medicamento, tan rápido como sea posible, pero reconociendo que la discontinuación puede estar asociada con ciertos síntomas (Ver Dósis, Administración y Discontinuación del tratamiento). Las familias y cuidadores de los pacientes que se tratan con antidepresivos por trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, deben ser alertados sobre la necesidad de monitorear a los pacientes en caso de surgimiento agitación, irritabilidad, cambios inusuales del comportamiento y los otros síntomas descriptos anteriormente, asi como el surgimiento de tendencia al sucidio, e informar dichos síntomas inmediatamente a los proveedores de atención médica. Dicho monitoreo debe incluir observación diaria por parte de las familias y cuidadores.
Las prescripciones entregadas de Alacir® deben ser por el menor número de cápsulas que sea consistente con el buen tratameinto del paciente, a fin de reducir el riesgo de una sobredosis.
Hapatotoxicidad: Ha habido reportes de insuficiencia hepática, a veces fatal, en pacientes tratados con Alacir®. Estos casos se han presentado como hepatitis con dolor abdominal, hepatomegalia y elevación de los niveles de transaminasas a mas de veinte veces el límite superior de lo normal con o sin ictericia, reflejando una tendencia cambiada o hepatocelular del daño hepático. Se debe discontinuar Alacir® en pacientes que desarrollan ictericia u otra evidencia de disfunciones hepáticas clínicamente significativas y no se debe reanudar su uso a menos que se haya establecido otra causa.
También se han reportado casos de ictericia colestatica con una elevación mínima de los niveles de transaminasas. Otros reportes posteriores a la comercialización indican que en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas o cirrosis se observó la elevación de las transaminasas, bilirrubina y fosfata alcalina.
Duloxetina aumento el riesgo de la elevación de los niveles

A pesar de que esos eventos son por lo general de remisión espontanea, algunos se han informado que son severos. Se deben monitorear a los pacientes en caso que se presenten estos síntomas cuando se discontinúe el tratamiento con Alacir®. Se recomienda una reducción gradual en la dosis en lugar de un cese abrupto siempre que sea posible. Si los síntomas intolerables ocurren después de reducir la dosis o al momento de discontinuar el tratamiento, entonces se debe considerar retomar la dosis prescrita previamente. Luego, el medico puede continuar reduciendo la dosis, pero a un ritmo más gradual. (Ver Dosis y administración).

Activación de Manía/Hipomanía: En estudios con placebo controlado con Trastorno Depresivo Mayor, la activación de manía o hipomanía fue reportada en el 0.1 % (1/1139) de los pacientes tratados con Duloxetina y en el 0.1% (1/777) de los pacientes tratados con placebo. La activación de la manía/hipomanía ha sido reportada en pequeñas proporciones de pacientes con desórdenes del humor tratados con otros fármacos comercializados efectivos en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor. Al igual que con otros agentes, la Duloxetina debería ser usada con precaución en pacientes con un historial de manía.

Glaucoma controlado de ángulo estrecho: En ensayos clínicos, duloxetina estuvo asociado a un mayor riesgo de midriasis, por ello debe ser usado con cuidado en pacientes con glaucoma controlado de ángulo estrecho (ver Contraindicaciones).

Convulsiones: En estudios clínicos placebo- controlados, las convulsiones ocurrieron en un 0.02 % (3/12.722) de los pacientes tratados con duloxetina y en el 0.01% (1/9513) de los pacientes tratados con placebo. Tal como ocurre con otros fármacos efectivos en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor, la duloxetina debería ser prescrita con cuidado en pacientes con un historial de trastornos convulsivos.

Efectos en la presión Arterial: En estudios clínicos controlados con placebo para todas las indicaciones, el tratamiento con Duloxetina fue asociado al incremento de la presión sanguínea en un promedio de 0.5 mm de Hg para la presión sistólica, y de 0.8 mm de Hg para la presión diastólica en comparación con la disminución promedio de 0.6 mm de Hg para la presión sistólica y de 0.4 mm de Hg para la presión diastólica observada en los pacientes tratados con placebo. No es conocida ninguna diferencia significativa en la frecuencia de presión sanguínea elevada.

Se debe medir la presión sanguínea antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante todo el tratamiento. (Ver Reacciones adversas)

Hiponatremia: La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS e IRSN, incluyendo Duloxetina. En muchos casos, esta hiponatremia aparece como el resultado del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SSIHAD). Se han reportado casos de sodio en el suero a niveles menores de 110 mmol/L que aparentemente eran reversibles al discontinuar Duloxetina. Los pacientes ancianos pueden encontrarse en un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRS e IRSN.

Asimismo, los pacientes que toman diuréticos o que por otras razones poseen volúmenes menores pueden encontrarse en un mayor riesgo.

La discontinuación de Duloxetina se debe considerar en pacientes con hiponatremia sintomática y se debe implementar además una apropiada intervención médica.

Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen cefalea, dificultad para concentrarse, dificultad en la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad, los cuales pueden producir caídas. Casos más severos y/o agudos se han asociado a alucinaciones, sincope, convulsiones, coma, paros respiratorios y la muerte.

Uso en pacientes con enfermedad concomitante:

La experiencia clínica de Duloxetina en pacientes con una enfermedad concomitante sistémica es limitada. No existe información sobre el efecto que las alteraciones en la motilidad gástrica pueden tener sobre la estabilidad del recubrimiento entérico de Duloxetina. En condiciones extremadamente acidas, Duloxetina, sin la protección de su recubrimiento entérico, puede sufrir una hidrolisis y formar naftol. Se debe tener mucho cuidado al usar Duloxetina en pacientes con condiciones que puedan retrasar el vaciado gástrico (p. ej. algunos diabéticos).

Duloxetina no ha sido evaluada de manera sistemática en pacientes con un historial reciente de infarto del miocardio o una enfermedad inestable de la arteria coronaria. Los pacientes con estos diagnósticos normalmente fueron excluidos de los estudios clínicos durante las pruebas de pre comercialización del producto.

Insuficiencia hepática: Duloxetina no debería ser usada ordinariamente en pacientes con insuficiencia hepática (ver Dosis , Administracion, Advertencias y Precauciones)

Insuficiencia renal severa: Duloxetina no debería ser usada en pacientes con una enfermedad renal o insuficiencia renal severa en su etapa final (depuración de creatinina <30 ml/min). En pacientes con una enfermedad renal en su etapa final (requieren diálisis) se observa un incremento de las concentraciones plasmáticas de la duloxetina, especialmente de sus metabolitos (ver Dosis y Administración).

Control glucémico de pacientes con diabetes: Tal como se observó en ensayos DPNP, en tratamiento con duloxetina perjudica el control glucémico de algunos pacientes diabéticos. En tres ensayos clínicos de duloxetina para el tratamiento del dolor neuropatico asociado a la neuropatia diabética periférica, la duración promedio de la diabetes fue de aproximadamente 12 años, el nivel promedio de glucosa en la sangre en ayunas en un inicio era de 176 mg/dl, y la hemoglobina A1C (HbA1C) promedio en un inicio era 7.8 %. En la semana 12 de la fase del tratamiento agudo de estos estadios, Duloxetina estuvo asociada a un ligero incremento en el nivel promedio de la glucosa en la sangre en ayunas en comparación con el placebo. En la fase de extensión de estos estudios, el nivel promedio de glucosa en sangre en ayunas aumento en 12 mg/dl, en el grupo que tomo Duloxetina y disminuyo 11.5 mg/dl en el grupo de atención de rutina. HbA1c aumento en 0.5 % en el grupo de Duloxetina y 0.2 % en los grupos de atención de rutina.

Retención y valoración urinaria: Duloxetina pertenece a una clase de fármacos de los cuales se sabe que afectan la resistencia uretral. Si se desarrollan síntomas de vacilación urinaria durante el tratamiento con Duloxetina, debe considerarse la posibilidad de que puedan estar relacionados con el fármaco.

Pruebas de laboratorio: No se ha recomendado ninguna prueba específica de laboratorio.

INTERACCIONES

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

Inhibidores del CYP1A2 : Cuando duloxetina de 60 mg fue coadministrada con fluvoxamina de 100 mg, un inhibidor potente del CYP1A2, a sujetos varones (n=14) el AUC de la duloxetina aumento aproximadamente 6 veces, los valores de Cmax aumentaron alrededor de 2.5 veces y la duloxetina t1/2 incremento aproximadamente 3 veces. Otros fármacos que inhiben el metabolismo del CYP1A2 incluyen cimetidina y antimicrobianos quinolonicos tales como ciprofloxacina y enoxacina (Ver Advertencias y Precauciones).

Inhibidores del CYP2D6: El uso concomitante de duloxetina (40 mg una vez al día) con paroxetina (20 mg una vez al día) elevo la concentración del AUC de la duloxetina en aproximadamente 60%, y se esperan niveles de inhibición con dosis más altas de paroxetina. Se deben esperar efectos similares con otros inhibidores potentes del CYP2D6 (p.ej., fluoxetina, quinidina) (Vease Advertencias y Precauciones)

Inhibición dual del CYP1A2 y el CYP2D6: La administración concomitante de duloxetina 40 mg dos veces al dia con fluvoxamina 100 mg, un potente inhibidor del CYP1A2, a sujetos con metabolizadores pobres del CYP2D6 (n=14) produjo un aumento de 6 veces del AUC de la duloxetina y Cmax.

Fármacos que interfieren con la hemostasia (por ej. AINE, ácido acetil salicílico y warfarina): La liberación de serotonina por las plaquetas juega un importante papel en la hemostasia. Estudios epidemiológicos del caso- control y del diseño de la cohorte que demostraron una asociación entre el uso de fármacos psicotrópicos que interfieren con la recaptación de la serotonina y la ocurrencia de hemorragia gastrointestinal superior también han demostrado que el uso concomitante de AINE o ácido acetil salicílico puede potenciar el riesgo de hemorragias. Se han reportado efectos alterados de los anticoagulantes, incluyendo una mayor hemorragia, al administrar ISRS e IRSN junto con warfarina. La administración concomitante de warfarina (2-9 mg una vez al día) bajo condiciones de estado estacionario de 60 o 120 mg una vez al día por un periodo de hasta 9 días en sujetos sanos (n=15) no cambio de manera significativa el INR desde el inicio (los cambios promedio hasta el valor máximo de INR variaron entre 0.05 a +0.07). La farmacocinética (AUC, Cmax o tmax) total de la warfarina (golpe proteico más fármaco libre) para la warfarina R- y S- no fue alterada por la duloxetina. Debido al efecto potencial de la duloxetina sobre las plaquetas, los pacientes que reciben una terapia de warfarina deben ser observados con cuidado al iniciar o discontinuar la duloxetina (Ver Advertencias y Precauciones.)

Lorazepam: Bajo condiciones de estado estable para la duloxetina (60 mg c/ 12 horas) y lorazepam (2 mg c/ 12 horas), la farmacocinética de la duloxetina no se vio afectada por la coadministración.

Temazepam: Bajo condiciones de estado estable para la duloxetina (20 mg cada noche) y temazepam (30 mg cada noche), la farmacocinética de la duloxetina no se vio afectada por la coadministración.

Fármacos que afectan la acidez gástrica: Alacir® tiene un recubrimiento entérico resistente a la disolución hasta que llega a un segmento del tracto gastrointestinal donde el pH excede 5.5. Bajo condiciones extremadamente acidas, Alacir®, sin la protección del recubrimiento entérico, puede sufrir una hidrolisis y formar naftol. Se debe tener cuidado al usar Alacir® en pacientes con condiciones que puedan retrasar el vaciado gástrico (p. ej., algunos diabéticos). Los fármacos que elevan el pH gastrointestinal pueden causar una liberación prematura de la duloxetina. No obstante, la coadministración de Alacir® con antiácidos que contienen aluminio y magnesio (51 mEc) o Alacir® con famotidina, no tuvo un efecto significativo sobre el índice o grado de absorción de la duloxetina después de administrar una dosis oral de 40 mg. Se desconoce si la administración concomitante de inhibidores elevadores de protón afecta la absorción de la duloxetina (Véase Advertencias y Precauciones)

Fármacos metabolizados por CYP1A2: Los estudios de interacción de fármacos in vitro demuestran que la duloxetina no induce la actividad del CYP1A2. Por consiguiente, no se anticipa un aumento en el metabolismo de los sustratos de CYP1A2 (p. ej. teofilina, cafeína) como resultado de una inducción, aunque no se han realizado estudios clínicos sobre la inducción. La duloxetina es un inhibidor del isoformo CYP1A2 en estudios in vitro, y en dos estudios clínicos el aumento promedio (90% de intervalo de confianza) en el AUC de la teofilina fue de 7% (1%-15%) cuando se coadministro con duloxetina (60 mg dos veces al día).

Fármacos metabolizados por CYP2D6: Duloxetina es in inhibidor moderado del CYP2D6. Cuando la duloxetina fue administrada (en una dosis de 60 mg dos veces al día) junto con una sola dosis de 50 mg de desipramina, un sustrato del CYP2D6, el AUC de la desipramina aumento 3 veces (Véase Advertencias y Precauciones).

Fármacos metabolizados por CYP2C9: Los resultados de los estudios in vitro demuestran que la duloxetina no inhibe la actividad. En un estudio clínico, la farmacocinética de la S-warfarina, un sustrato del CYP2C9, no se vio afectada de manera significativa por la duloxetina (Véase Interacciones Medicamentosas)

Fármacos metabolizados por CYP3A: Los resultados de los estudios in vitro demuestran que la duloxetina no inhibe o induce la actividad del CYP3A. Por consiguiente, no se anticipa un aumento o disminución del metabolismo de los sustratos de CYP3A (p. ej., anticonceptivos orales y otros agentes esteroides) como resultado de una inducción o inhibición, aunque no se han realizado estudios clínicos al respecto.

Fármacos metabolizados por CYP2C19: Los resultados de estudios in vitro demuestran que la duloxetina no inhibe la actividad del CYP2C19 en concentraciones terapéuticas. La inhibición del metabolismo de sustratos de CYP2C19 por consiguiente no puede anticiparse, aunque no se han realizado estudios clínicos al respecto.

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs): (ver Dosis y Administración, Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones)

Fármacos serotoninergicos: (ver Dosis, Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones)

Alcohol: Cuando se administró Duloxetina y etanol en un lapso de varias horas entre si para que las concentraciones pico de cada uno coincida, Duloxetina no agudizo las discapacidades mentales y motrices causadas por el alcohol. En la base de datos de los ensayos clínicos de Duloxetina, tres pacientes tratados con Duloxetina sufrieron un daño hepático manifestado por elevaciones de ALT y la bilirrubina total, con evidencia de obstrucción. El uso intercurrente sustancial de etanol estuvo presente en cada uno de estos casos, y esto pudo haber contribuido a las anomalías observadas

Fármacos que actúan a nivel del Sistema Nervioso Central: (Ver Advertencias y Precauciones).

Fármacos fuertemente unidos a la proteína plasmática: Puesto que la duloxetina está fuertemente unida a la proteína plasmática, la administración de Alacir® a un paciente que está tomando otro fármaco altamente vinculado a la proteína, puede causar el incremento de las concentraciones libres del otro fármaco, lo que potencialmente puede producir reacciones adversas. Sin embargo, la coadministración de duloxetina (60 o 120 mg) con warfarina (2-9 mg), un fármaco altamente vinculado a la proteína, no produjo cambios significativos en el INR y en la farmacocinética de la S- o R-warfarina total (vinculada a la proteína más fármaco libre). (Véase Interacciones medicamentosas)

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas reportadas como razones para la discontinuación del tratamiento en los estudios clínicos con placebo-controlado:

- Tratamiento Depresivo Mayor
- Trastorno de Ansiedad Generalizada
- Dolor Neuropático Periférico de Origen Diabético
- Fibromialgia
- Dolor Crónico debido a Osteoartritis
- Dolor Crónico de espalda (Dolor Musculoesquelético Crónico)

Si presenta algún otro síntoma que no aparece en la lista, consulte a su médico.

Reacciones adversas más comunes:

Ensayos Agrupados para todas las Indicaciones Aprobadas: Las reacciones adversas más comúnmente observadas en los pacientes tratados con Duloxetina (incidencia de al menos dos veces la incidencia en los pacientes con placebo) fueron náuseas, boca seca, somnolencia, constipación, disminución del apetito e hiperhidrosis.

Dolor Neuropático Periférico de Origen Diabético: Las reacciones adversas más comúnmente observadas en los pacientes tratados con Duloxetina fueron: náuseas, somnolencia, disminución del apetito, constipación, hiperhidrosis y boca seca.

Fibromialgia: Las reacciones adversas más comúnmente observadas en los pacientes tratados con Duloxetina fueron: náuseas, boca seca, constipación, somnolencia, disminución del apetito, hiperhidrosis y agitación.

Dolor Crónico debido a Osteoartritis: Las reacciones adversas más comúnmente observadas en los pacientes tratados con Duloxetina fueron: náuseas, fatiga, constipación, boca seca, insomnio, somnolencia y mareos.

Dolor Crónico de espalda (Dolor Musculoesquelético Crónico): Las reacciones adversas más comúnmente observadas en los pacientes tratados con Duloxetina fueron: náuseas, boca seca, insomnio, somnolencia, constipación, mareos y fatiga.

Si presenta algún otro síntoma que no aparece en la lista, consulte a su médico.

Reacciones adversas ocurridas con una incidencia del 5% o mayor en los estudios clínicos con placebo-controlado:

La siguiente tabla muestra la incidencia de las reacciones adversas tratamiento-emergente en los estudios clínicos con placebo-controlado para las indicaciones aprobadas que ocurrieron en el 5 % o más de los pacientes tratados con Duloxetina y con una incidencia mayor que el placebo.

-Reacciones adversas tratamiento - emergente: incidencia del 5% o más y mayor que el placebo en estudios clínicos con placebo controlado para las indicaciones aprobadas[a]

Reacción adversa	*Porcentaje de pacientes que reportaron reacción*	
	Duloxetina (n=8100)	*Placebo (n=5655)*
Náusea[c]	24	8
Dolor de cabeza	14	13
Boca seca	13	5
Somnolencia[e]	10	5
Fatiga[bc]	10	3
Insomnio[d]	10	6
Constipación[c]	10	4
Mareos[c]	10	5
Diarrea	9	6
Disminución del apetito[c]	7	2
Hiperhidrolisis[c]	6	2
Dolor abdominal[f]	5	5

a: la inclusión de este evento en la tabla es determinado basado en el porcentaje anterior al redondeo; sin embargo, los porcentajes mostrados en la tabla son redondeados al dígito más cercano.
b: también incluye astenia.
c: eventos por los cuales hubo una relación significativa dosis-dependiente en estudios a dosis fijas, excluyendo 3 estudios para trastorno depresivo mayor los cuales no tuvieron un período de entrada a placebo o titulación de dosis.
d: también incluye insomnio inicial, insomnio medio y despertar a la madrugada.
e: también incluye hipersomnia y sedación.
f: también incluye discomfort abdominal, dolor del abdomen bajo, dolor del abdomen alto, tensión abdominal y dolor gastrointestinal.
Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del 2% o en mayor cantidad en pacientes tratados con Duloxetina en estudios controlados con placebo-controlado:
Estudios clínicos combinados para Trastornos depresivo mayor y Trastorno de ansiedad generalizada: la siguiente tabla muestra la incidencia de las reacciones adversas tratamiento- emergente en trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada para estudios clínicos con placebo-controlado para las indicaciones aprobadas que ocurren en el 2% o más de los pacientes tratados con duloxetina y con una incidencia mayor con placebo.
-Reacciones adversas tratamiento - emergente: incidencia del 2% o más y mayor que placebo en Trastorno depresivo mayor y Trastorno de ansiedad generalizada en estudios clínicos con placebo controlado[a].

Clase de órgano/ Reacción adversa	*Porcentaje de pacientes que reportaron reacción*	
	Duloxetina (n=4797)	*Placebo (n=3303)*
Trastornos cardiacos palpitaciones	2	2
Trastornos oftálmicos visión borrosa	3	1
Trastornos gastrointestinales Náusea[b]	24	8
Boca Seca	14	6
Constipación[b]	9	4
Diarrea	9	7
Dolor abdominal[c]	5	5
Vómitos	4	2
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración Fatiga[d]	9	5
Trastornos del metabolismo y nutrición Disminución del apetito[b]	7	2
Trastornos del sistema nervioso Mareos[b]	10	6
Somnolencia[e]	9	3
Temblor	3	<1
Trastornos psiquiátricos Insomnio[f]	16	6
Agitación[g]	5	3
Descenso de la libido[h]	3	1
Ansiedad	3	2
Orgasmo anormal[i]	2	<1
Sueños anormales	2	1
Sistema reproductivo y en los senos Disfunción eréctil	4	1
Retraso de la eyaculación[b]	3	<1
Trastornos de eyaculación	2	<1
Trastornos respiratorio, toráxico y de mediastino Tos	2	<1
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo Hiperhidrosis	6	1
Trastornos vasculares Rubor	2	1

a: la inclusión de este evento en la tabla es determinado basado en el porcentaje anterior al redondeo; sin embargo, los porcentajes mostrados en la tabla son redondeados al dígito más cercano.
b: eventos por los cuales hubo una relación significativa dosis-dependiente en estudios a dosis fijas, excluyendo 3 estudios para trastorno depresivo mayor los cuales no tuvieron un período de entrada a placebo o titulación de dosis.
c: también incluye dolor en el abdomen superior, dolor en el abdomen bajo, tensión abdominal, discomfort abdominal y dolor gastrointestinal.
d: también incluye astenia.
e: también incluye hipersomnia y sedación.
f: también incluye insomnio, insomnio medio y despertar en la madrugada.
g: también incluye sensación de inquietud, nerviosismo, intranquilidad, tensión e hiperactividad psicomotora.
h: también incluye pérdida de la libido.
i: también incluye anorgasmia.
Dolor neuropático crónico de origen diabético. Fibromialgia. Dolor crónico debido a osteoartritis y dolor de espalda (dolor musculoesquelético crónico):
La siguiente tabla muestra la incidencia de las reacciones adversas tratamiento-emergente que ocurren en el 2 % o más de los pacientes tratados con Duloxetina (determinado anteriormente por redondeo) en el fase aguda pre-marketing de dolor neuropático crónico de origen diabético, fibromialgia, dolor crónico debido a osteoartritis y dolor de espalda crónico (dolor crónico musculoesqueléticoo) en estudios clínicos con placebo-controlado y con una incidencia mayor que placebo.
Reacciones adversas tratamiento-emergente: incidencia del 2% o más y mayor que placebo en dolor neuropático periférico de origen diabético, fibromialgia, dolor crónico debido a osteoartritis y dolor de espalda crónico (dolor musculoesquelético crónico) en estudios clínicos con placebo-controlado[a]

Clase de órgano/ Reacción adversa	*Porcentaje de pacientes que reportaron reacción*	
	Duloxetina (n=3303)	*Placebo (n=2352)*
Trastornos gastrointestinales Náuseas	24	8
Boca Seca[b]	11	3
Constipación[b]	11	3
Diarrea	9	5
Dolor abdominal[c]	5	4
Vómitos	4	2
Dispepsia	2	1
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración Fatiga[a]	9	5
Infecciones e infectasiones Nasofaringitis	4	4
Infección del tracto respiratorio superior	4	4
Influenza	2	2
Trastornos del metabolismo y nutrición Disminución del apetito[b]	9	1
Musculoesquelético y tejido conectivo Dolor musculoesquelético[a]	4	4
Espasmos musculares	3	2
Dolor de espalda	3	3
Trastornos del sistema nervioso Dolor de cabeza	13	9
Somnolencia[af]	12	8
Mareos	10	5
Parestesia[g]	2	2
Temblor[b]	3	<1
Trastornos psiquiátricos Insomnio[a]	11	6
Agitación[i]	4	<1
Sistema reproductivo y en los senos Disfunción eréctil[b]	4	<1
Trastornos de eyaculación[j]	2	<1
Trastornos respiratorio, toráxico y de mediastino Tos	3	2
Dolor orofaringeo[b]	2	2
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo Aumento de la sudoración		
Erupción cutánea	6	1
Hiperhidrosis		
Trastornos vasculares Colores (flushing)[k]	3	<1
Presión sanguínea aumentada[l]	2	1

a: la inclusión de este evento en la tabla es determinado basado en el porcentaje anterior al redondeo; sin embargo, los porcentajes mostrados en la tabla son redondeados al dígito más cercano.
b: incidencia para 120 mg/día es significativamente mayor que la incidencia para 60 mg/día.
c: también incluye discomfort abdominal, dolor del abdomen bajo, dolor del abdomen alto, tensión abdominal y dolor gastrointestinal.
d:también incluye astenia.
e: también incluye malgia y dolor de cuello.
f: también incluye hipersomnia y sedación.
g: también incluye hipoestesia, hipoestesia facial, hipoestesia genital y parestesia oral.
h: también incluye insomnio medio, despertar a la madrugada e insomnio inicial.
i: también incluye sentimiento de inquietud, nerviosismo, intranquilidad, tensión e hiperactividad psicomotora.
j: también incluye falla en la eyaculación.
k: también incluye calores (hot flush).
l: también incluye aumento de la presión sanguínea diastólica, aumento de la presión sanguínea sistólica, hipertensión diastólica, hipertensión esencial, hipertensión, crisis hipertensiva, hipertensión lábil, hipertensión ortostática, hipertensión secundaria e hipertensión sistólica.

Efectos sobre la función sexual masculina y femenina: Los cambios en el deseo sexual, la performance sexual y la satisfacción sexual pueden ocurrir como manifestaciones psiquiátricas (trastornos) o diabetes, pero pueden ser también una consecuencia del tratamiento farmacológico. Debido a que las reacciones adversas sexuales se presumen que no son voluntariamente reportadas, la Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX – Arizona Sexual Experience Scale), una escala de medición validada y diseñada para identificar los efectos colaterales sexuales, fue utilizada prospectivamente en 4 estudios clínicos con placebo-controlado para Trastorno depresivo mayor. En estos estudios, como se muestra en la tabla desarrolla más adelante, los pacientes tratados con Duloxetina experimentaron significativamente más disfunción sexual, medida por el score total de ASEX, que en los pacientes tratados con placebo. El análisis por género mostró que esta diferencia ocurrió solo para los hombres. Los hombres tratados con Duloxetina experimentaron mayor dificultad con la habilidad para llegar al orgasmo (ASEX item 4) que los hombres que fueron tratados con placebo. Las mujeres no experimentan más disfunción sexual con Duloxetina que con placebo medido con el score total de ASEX. Los números negativos significaron un mejoramiento de los niveles de inicio de la disfunción, los cuales son comúnmente observados en pacientes depresivos. Los médicos deberá interrogar rutinariamente a los pacientes acerca de posibles efectos colaterales sexuales.

Promedio de cambio en el score de Asex por género en estudios clínicos con placebo-controlado en Trastorno depresivo mayor:

	Pacientes Hombres[a]		*Pacientes mujeres*[a]	
	Duloxetina (n=175)	*Placebo (n=83)*	*Duloxetina (n=241)*	*Placebo (n=126)*
ASEX total (items 1-5)	0,56[b]	-1,07	-1,15	-1,07
Ítem 1- deseo sexual	-0,07	-0,12	-0,32	-0,24
Ítem 2- excitación	0,01	-0,26	-0,21	-0,18
Ítem 3- habilidad para alcanzar la erección (hombres);lubricación (mujeres)	0,03	-0,25	-0,17	-0,18
Ítem 4- facilidad para alcanzar el orgasmo	0,42[c]	-0,24	-0,09	-0,13
Ítem 5- orgasmo satisfactorio	0,09	-0,13	-0,11	-0,17

a: n=número de pacientes con no-faltan cambios en el score para ASEX total
b: p=0,013 versus placebo
c: p<,0,01 versus placebo

Cambios en los signos vitales: En los estudios clínicos con placebo-controlado para las indicaciones aprobadas de la droga, sobre los cambios desde el inicio hasta el final del tratamiento, Duloxetina está asociada con una aumento promedio de 0.23 mm Hg en la presión sanguínea sistólica y de 0.73 mm Hg en la presión sanguínea diastólica compara con el descenso promedio de 1.09 mm Hg sistólica y 0.55 mm Hg diastólica en los pacientes tratados con placebo. No hubo diferencias de importancia en la frecuencia de presión sanguínea elevada sostenida (3 visitas consecutivas) (Ver Precauciones y Advertencias).

El tratamiento con Duloxetina, por más de 26 semanas en los estudios clínicos placebo-controlado para las indicaciones aprobadas, causó una pequeña elevación en el ritmo cardiaco en los cambios desde el inicio hasta el final comparado con placebo en más de 1.37 latidos por minuto (aumentos de 1.20 latidos por minuto en los pacientes tratados con Duloxetina, descensos de 0.17 latidos por minuto en pacientes tratados con placebo).

Cambios de peso Corporal: En los estudios clínicos con placebo-controlado, los pacientes tratados por Trastorno depresivo mayor y Trastorno de ansiedad generalizado con Duloxetina por más de 10 semanas de duración, experimentaron un descenso promedio en el peso corporal de aproximadamente 0.2 kg en los pacientes tratados con placebo. En los estudios para dolor neuropático periférico de origen diabético, fibromialgia y dolor musculoesquelético crónico, los pacientes tratados con Duloxetina por más de 26 semanas experimentaron un descenso promedio del peso corporal de aproximadamente 0.6 kg comparado con un aumento promedio del peso de aproximadamente 0.2 kg en los pacientes tratados con placebo. En un estudio no controlado a largo plazo para fibromialgia, de 60 semanas de duración, los pacientes tratados con Duloxetina tuvieron un aumento promedio del peso corporal de 0.7 kg. En un estudio a largo plazo para dolor musculoesquelético crónico, de 54 semanas de duración (13 semanas, fase aguda con placebo-controlado y 41 semanas, fase extendida no controlada), los pacientes tratados con Duloxetina tuvieron un descenso promedio del peso corporal del 0.6 kg en 13 semanas de fase aguda comparado con el ingreso al estudio, luego el promedio de aumento de peso del 1.4 kg en las 41 semanas de la fase extendida comparado con el final de la fase aguda.

Cambios en Electrocardiograma: Los efectos de Duloxetina 160 mg y 200 mg administrados dos veces al día en estado de equilibrio fueron evaluados en un estudio clínico randomizado, doble ciego, cruzado de dos maneras en 117 mujeres sanas. No se detectó prolongación del intervalo QT. Duloxetina parece estar asociada a un acortamiento del QT concentración-dependiente pero no clínicamente importante.

Otras reacciones adversas observadas durante la evolución en estudios clínicos pre y post comercialización de Duloxetina:

A continuación se listan las reacciones adversas tratamiento-emergentes reportadas por pacientes tratados con Duloxetina en los estudios clínicos. En estos estudios realizados para todas las indicaciones aprobadas, 34.756 pacientes fueron tratados con Duloxetina. De estos, 26.9% (9337) tomaron Duloxetina por al menos 6 meses y el 12.4 % (4317) por la menos un año. La siguiente lista no intenta incluir reacciones (1) ya listadas en las tablas previas o ubicadas en cualquiera de los items del prospecto; (2) en que las causas relacionadas con esta droga fueron remotas, (3) son tan generales que no pueden desinformar al paciente, (4) que no fueron consideradas como de importancia en su implicancia clínica o (5) que ocurrieron en un porcentaje igual o menor que las observadas con placebo.

Las reacciones fueron clasificadas de acuerdo al sistema corporal con las siguientes definiciones: (i) Reacciones adversas frecuentes: aquellas que ocurrieron en al menos 1/100 pacientes; (ii) Reacciones adversas infrecuentes: aquellas que ocurrieron en 1/100 a 1/1000 pacientes y (iii) Reacciones adversas raras: aquellas que ocurrieron en algo mas de 1/1000 pacientes.

Trastornos cardiacos: Frecuentes: palpitaciones. Infrecuentes: infarto de miocardio y taquicardia.

Trastornos auditivos y del laberinto: Frecuentes: vértigo. Infrecuentes: dolor de oido y tinnitus.

Trastornos endócrinos: Infrecuentes:hipotiroidismo.

Trastornos oculares: Frecuentes: visión borrosa. Infrecuentes: diplopía, ojo seco e insuficiencia visual.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: flatulencia. Infrecuentes: disfagia, eructación, gastritis, hemorragia gastrointestinal, halitosis y estomatitis. Raras: úlcera gástrica

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Frecuentes: escalofríos/rigidez. Infrecuentes: caidas, sensación anormal, sensación de calor y/o frio, malasia y sed. Raras: trastornos en el andar.

Infecciones e infestaciones: Infrecuentes: gastroenteritis y laringitis.

Investigaciones: Frecuentes: aumento de peso, descenso de peso. Infrecuentes: aumento del colesterol en sangre

Trastornos de metabolismo y nutrición: infrecuentes:dehidratación e hiperlipidemia. Raras: dislipemia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Frecuentes: dolor musculoesquelético. Infrecuentes: tensión muscular y espasmos musculares

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: disgeusia, letargo y parestesia/hipoestesia. Infrecuentes: disturbios en la atención, disquinesia, mioclonus y sueño de poca calidad. Raras: disartria.

Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: sueño anormal y trastorno del sueño. Infrecuentes: apatía, bruxismo, estado de desorientación/confusional, irritabilidad, cambios de humor e intentos de suicidio. Raras: Suicidio.

Trastornos renal y urinario: Frecuentes: frecuencia urinaria. Infrecuentes: disuria, urgencia de micción, nocturia, poliuria y olor anormal de la orina.

Trastornos del sistema reproductor y de los senos: Frecuentes: anorgasmia/orgasmo anormal. Infrecuentes: síntomas menopáusicos, disfunción sexual y dolor testicular. Raras: trastorno menstrual.

Trastornos respiratorio, toráxico y de mediastino: Frecuentes: bostezos, dolor orofaríngeo. Infrecuentes: opresión en la garganta

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: prurito. Infrecuentes: sudor frio, dermatitis de contacto, eritema, aumento de la tendencia a moretones, sudor nocturno y reacción de fotosensibilidad. Raras: equimosis.

Trastornos vasculares: Frecuentes: sofocos. Infrecuentes: rubor (enrojecimiento), hipotensión ortostático y frialdad periférica.

Reacciones adversas reportadas espontaneamente en el periodo post marketing de Duloxetina:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de Duloxetina luego de su aprobación. Debido a que estas reacciones fueron reportadas en forma voluntaria por un número indeterminado de la población, no siempre es posible estimar la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga.

Las reacciones adversas reportadas desde la introducción de la droga al mercado que fueron temporariamente relacionadas a la terapia con Duloxetina y no mencionadas en ningún ítem del prospecto incluyó: reacción anafiláctica, agresión e ira (particularmente al inicio del tratamiento o luego de la discontinuación de la terapia), edema angioneurótico, trastornos extrapiramidales, galactorrea, glaucoma, sangrado ginecológico, alucinaciones, hiperglicemia, hiperprolactinemia, hipersensibilidad, crisis hipertensiva, espasmo muscular, rash (erupción), síndrome de piernas inquietas, convulsiones luego de la discontinuación del tratamiento, arritmia supraventricular, tinnitus (luego de la discontinuación del tratamiento), trismo y urticaria.

Se han informado reaciones serias a la piel, incluyendo Síndrome Stevens- Johnson que han requerido la discontinuación del fármaco y/o hospitalización.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE FARMACOS

Abuso

En estudios con animales, la duloxetina no demostró un potencial abuso parecido al de los barbitúricos (depresivo). En esl estudio de dependencia de fármacos, la duloxetina no demostró potencial de producir dependencia en ratas.

En su potencial de abuso, la duloxetina no ha sido sistemáticamente estudiada en humanos, por lo que no hubo indicación de un comportamiento alterado de búsqueda del fármaco en los estudios clínicos. Sin embargo, no es posible predecir sobre la base de la experiencia previa al mercadeo la extensión en la cual una droga que activa el SNC será indebidamente usada, desviada y/o abusada una vez que entre en comercialización. En consecuencia, los médicos deberán evaluar cuidadosamente a los pacientes con una historia de abuso de fármacos y seguir el tratamiento de dichos pacientes muy de cerca, observando si muestran señales de mal uso o abuso de la duloxetina (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis, comportamiento alterado en búsqueda del fármaco).

Dependencia

En estudios de farmacodependencia, la duloxetina no demostró tener el potencial de producir dependencia.

SOBREDOSIFICACIÓN

Signos y síntomas:

Se han reportado resultados fatales debido a agudas sobredosis, principalmente por la combinación de sobredosis, pero también con duloxetina sola.

Las señales y síntomas de sobredosis (duloxetina sola o con fármacos combinados) incluyen somnolencia, coma, síndrome de serotonina, convulsiones, sincope, taquicardia, hipotensión, hipertensión y vómitos.

Manejo de la sobredosis:

No existe un antídoto específico para Alacir®, pero si el síndrome de la serotonina persiste, se puede considerar un tratamiento específico. En el caso de una sobredosis aguda, el tratamiento debe consistir en las medidas generales empleadas en el manejo de una sobredosis con cualquier otro fármaco.

Se debe asegurar una adecuada respiración, oxigenación y ventilación, y se debe mantener el ritmo cardiaco y los signos vitales. No se recomienda la inducción del vomito.

Se puede indicar un lavado gástrico mediante una sonda nasogástrica con la adecuada protección de las v

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ALACIR® 30/60

Duloxetina 30mg/60mg

Comprimidos recubiertos gastrorresistentes

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

Por favor, lea esta información antes de comenzar el tratamiento con Alacir® y cada vez que deba comprar otro envase del producto. Puede que se incluya nueva información de su utilidad. Esta información describe importante información de seguridad acerca de Alacir.®
Esta información no reemplaza la indicación de su médico acerca de su condición clínica ni de su tratamiento.

El médico tratante debe informar al paciente de la disponibilidad de esta información para el paciente y debe instruilo de leerla antes de comenzar con la ingesta del producto, además de la indicación de que debe tomar el producto solo de la forma él lo prescriba.
Verifique que ese medicamento corresponda ecatactamente al indicado por su medico

1- **¿Qué es Alacir® y para qué se utiliza?**
2- **¿Quienes no deben tomar Alacir®?**
3- **¿Como debo tomar Alacir®?**
4- **¿Puedo tomar Alacir® con otros medicamentos?**
5- **¿Cuales son los posibles efectos indeseables de Alacir®?.**
6- **Modo de conservación de Alacir®.**
7- **Precauciones durante el tiempo de uso.**
8- **Sobredosificación.**

1- ¿Qué es Alacir® y para qué se utiliza?
Alacir® son comprimidos recubiertos gastrorresistentes, que contiene como principio activo Duloxetina (como clorhidrato).
Alacir® está indicado para el tratamiento de, trastorno depresivo mayor (DSM IV), trastornos de ansiedad generalizada (DSM IV), dolor neuropático periférico de origen diabético: Alacir® esta indicado para el tratamiento del dolor neuropático, asociado con neuropatía periférica diabética.
Fibromialgia: Alacir® esta indicado para el manejo de la fibromalgia.
Dolor musculoesquelético crónico: Alacir® esta indicado para el manejo del dolor crónico musculoesquelético.
Cada comprimido recubierto gastrorresistente de Alacir® 30 contiene:
Duloxetina 30 mg (como Duloxetina clorhidrato). Excipientes: Almidón glicolato de sodio; Laurilsulfato de sodio; Lactosa anhidra; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato; Dióxido de titanio; Quinolina amarilla de amarillo N°10 .
Cada compimido recubierto gastrorresistente de Alacir® 60 contiene:
Duloxetina 60mg (como Duloxetina clorhidrato). Excipientes: Almidón glicolato de sodio; Laurilsulfato de sodio; Lactosa anhidra; Estearato de Magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato; Dioxido de titanio; Quinolina amarilla de amarillo N°10 .

2- ¿Quienes no deben tomar Alacir®?
Usted no debe tomar Alacir® si:
- Presenta hipersensibilidad o alergia a la duloxetina o a cualquiera de sus componentes de fórmula.
- Ha recibido o está en tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina en combinación con inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO), por ejemplo isocarboxazid, linezolide, inyección de azul metileno, phenelzine, rasagiline, selegiline, tranylcypromine, y otros.
- Si presenta hipertensión no controlada.
- Padece Glaucoma de ángulo estrecho no controlado.
- Padece de enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática.
- Padece de insuficiencia renal severa.
- Si esta en tratamiento con antibióticos pertenecientes al grupo de quinolonas., como por ejemplo fluvoxamina, ciprofloxacina, enoxacina.

INFORME A SU MÉDICO DE LAS SIGUIENTES SITUACIONES:
- Alacir® puede no ser adecuado para usted por las siguientes razones. si cualquiera de ellas le afecta, hable con su médico antes de tomar el medicamento.
- Si ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta y las plantas medicinales.
- Está tomando otros medicamentos para tratar la depresión.
- Ha sufrido convulsiones (ataques epilépticos).
- Sufre o ha sufrido manía o trastorno bipolar
- Tiene problemas oculares como algunos tipos de glaucoma (presión ocular incrementada)
- Tiene alguna enfermedad de la sangre
- Ha sufrido problemas hemorrágicos (tendencia a desarrollar hematomas)

Embarazo y lactancia
Si usted esta embarazada o planea estarlo o está dando de amamantar, avise a su médico antes de iniciar este tratamiento. Informe a su médico si queda embarazada durante el tratamiento con Alacir®.
Consulte a su médico si esta dando el pecho. No se recomenda el uso de Alacir® durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
No conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que usted sepa cómo le afecta Alacir®.
Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

3- ¿Como debo tomar Alacir®?
Su médico debe indicarle la posología y el tiempo de tratamiento apropiado para su caso.
Alacir® comienza a funcionar en la mayoría de los pacientes a las dos semanas de iniciar el tratamiento.
El comprimido recubierto gastrorresistente de Alacir® debe ingerirse entero con agua y no debe ser masticado o molido y el contenido tampoco debería ser esparcido en alimentos o mezclado con líquidos, pues esto podría afectar el recubrimiento gastrorresistente.
Debe tragar el comprimido gastrorresistente entero con agua.
Alacir® se puede tomar con o sin comidas.
Si olvidó de tomar una dosis no tome una dosis doble, para compensar, consulte a su médico. Para no olvidar la toma, puede ser útil tomarlo a la misma hora todos los días.
No deje de tomar Alacir® sin el consejo médico aunque se encuentre mejor. Algunos pacientes, que dejan repentinamente el tratamiento con Alacir®, sienten mareos, náuseas o dolor de cabeza.

4- ¿Puedo tomar Alacir® con otros medicamentos?
Informe a su médico o farmacéutico si esta tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.
Su médico decidirá si usted puede tomar Alacir® con otros medicamentos. No comience ni deje de tomar ningún medicamento, incluidos los adquiridos sin receta médica y las plantas medicinales, sin antes consultar con su médico.
No debe tomar Alacir® si esta tomando antidepresivos del grupo IMAO, (isocarboxazid, linezolide, inyección de azul de metileno, phenelzine, rasagiline,selegiline, tranylcypromine, y otros). Consulte a su médico antes de iniciar el tratamiento.
Medicamentos que pueden generar somnolencia: informe a su médico si esta tomando cualquier medicamento que le cause somnolencia. Estos incluyen los medicamentos recetados por su médico como benzodiazepinas, analgésicos potentes, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos.
Síndrome seretoninérgico: debe informar a su médico si está tomando alguno de los medicamentos que actúan de modo similar a la duloxetina. Algunos de estos ejemplos de estos medicamentos incluyen: triptanos, tramadol, triptófano, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS, como paroxetina y fluoxetina), tricíclicos (como clomipramina, amitriptilina), petidina, hierba de San Juan y venlafaxina.

Estos medicamentos aumentan el riesgo de efectos adversos; si observa cualquier síntoma poco común cuando toma alguno de estos medicamentos conjuntamente con Alacir®, debe comunicarselo a su médico.

5- ¿Cuales son los posibles efectos indeseables de Alacir®?.
Interacciones
Al igual que otros medicamentos Alacir® puede tener efectos adversos.
Los efectos adversos muy frecuentes con Alacir® pueden incluir: náuseas, sequedad de boca y estreñimiento.
Los efectos adversos frecuentes pueden incluir: diarrea, vómitos, cansancio, temblores, visión borrosa, pérdida o disminución del apetito, pérdida de peso, mareos, dificultad para dormir, somnolencia, aumento de la sudoración o sudoración por la noche, sofocos, problemas sexuales (incluyendo dificultad para conseguir una erección,cambios en la eyaculación, disminución del deseo sexual, incapacidad para tener un orgasmo). Algunos hombres han experimentado alguna dificultad para comenzar a orinar.
Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, por favor comuníqueselo a su médico o farmacéutico.
Al igual que con otros antidepresivos, se han comunicado casos aislados de pensamientos suicidas y comportamiento suicida durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo. Los síntomas de la depresión pueden incluir pensamientos de lesionarse a sí mismo o intentos de suicidio. Es posible que estos síntomas persistan durante las primeras semanas de tratamiento hasta que el efecto total del antidepresivo sea visible. Informe a su médico inmediatamente si tiene pensamientos angustiosos o experiencias de este tipo en cualquier momento.
Si presenta algún otro síntoma no descripto, consulte a su médico.

6- Modo de conservación de Alacir®.
CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.
No utilizar el producto si estuviese dañado o mostrara signos de deterioro.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

- Sobredosificación.
Ante una eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centro s de Toxicología:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA DR. RICARDO GUTIERREZ: TE. (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL DE AGUDOS DR. ALEJANDRO POSADAS: TE. (011) 4654-6648/4658-7777.
HOSPITAL GENERAL DE NIÑOS DR. PEDRO ELIZALDE TE. (011) 4300-2115/4362-6063.
HOSPITAL DE PEDIATRIA SOR MARIA LUDOVICO TE. (0221) 451-5555
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la pagina web de la ANMAT:
http:/www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Presentaciones:
Alacir® 30: Envase conteniendo 10 comprimidos recubiertos gastrorresistentes.
Alacir® 60: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos gastrorresistentes.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 58153

Última revisión: Nov. 2016

2005120154 A

Neurociencias

Megalabs

Megalabs Argentina S.A.U.
Cuba 2760 - Buenos Aires
Director Técnico: Gustavo H. Aguirre - Farmacéutico