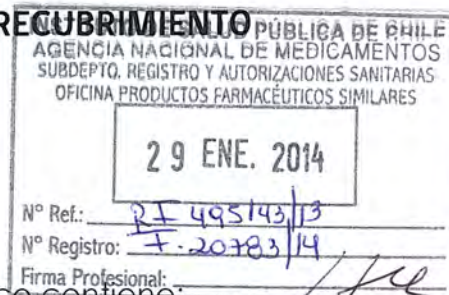


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

**COMPOSICION DEL PRODUCTO:**

Cada cápsula con gránulos con recubrimiento entérico contiene:

Duloxetina (como clorhidrato) 30 mg

Excipientes: Azúcar, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, crospovidona, talco, citrato de trietilo, dióxido de titanio, talco, hipromelosa ftalato, dióxido de titanio, gelatina, colorante FD & C azul N°2, (**Indigotina**), lauril sulfato de sodio, goma laca, propilenglicol, hidróxido de potasio, c.s.

CLASIFICACION TERAPEUTICA:

Inhibidor de la recaptación de serotonina

Código ATC: N06AX21

ACCIONES:

La duloxetina incrementa de forma dosis-dependiente los niveles extra celulares de serotonina y noradrenalina en varias zonas del cerebro de los animales.

La duloxetina normalizó el umbral del dolor en varios modelos preclínicos de dolor neuropático e inflamatorio y atenuó el comportamiento doloroso en un modelo de dolor persistente. Se piensa que la acción inhibitoria sobre el dolor que presenta la duloxetina es el resultado de la potenciación de los tractos descendentes inhibitorios del dolor en el sistema nervioso central.

Episodios depresivos mayores:

Se estudió Duloxetina en un plan de investigación que incluyó 3.158 pacientes (exposición de 1.285 pacientes al año) que cumplieran los criterios de DSM-IV de depresión mayor. La eficacia de Duloxetina a la dosis recomendada de 60 mg una vez al día, se demostró en tres de tres

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo a dosis única en pacientes adultos ambulatorios con trastorno depresivo mayor.

En conjunto, la eficacia de Duloxetina ha sido demostrada a dosis diarias entre 60 y 120 mg en un total de cinco de los siete estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, a dosis únicas en pacientes adultos ambulatorios con trastorno depresivo mayor.

Duloxetina demostró superioridad estadística sobre placebo medido mediante la mejoría en la puntuación total en la escala de Hamilton para la depresión (*Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D) de 17 ítems (incluyendo tanto síntomas emocionales como somáticos de la depresión). Las tasas de respuesta y remisión fueron también más altas, de forma estadísticamente significativas, con Duloxetina comparadas frente a placebo. Solo una pequeña proporción de los pacientes incluidos en el ensayo clínico pivotal tuvo depresión grave (valores iniciales HAM-D >25). En un ensayo de prevención de recaídas, los pacientes que respondieron a un tratamiento abierto de 60 mg de 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 demostró superioridad estadísticamente significativa frente a placebo ($p=0,004$) en la variable principal de eficacia, la prevención de la recaída depresiva, medida mediante el tiempo hasta la recaída. La incidencia de recaídas durante el período de seguimiento de 6 meses doble ciego fue de 17% para Duloxetina y 29% para placebo.

El efecto de Duloxetina 60 mg una vez al día en pacientes de edad avanzada (65 años) con depresión se examinó específicamente en un estudio, el cual mostro una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la puntuación en la escala HAMD 17 para pacientes tratados con Duloxetina, en comparación con los tratados con placebo. La tolerabilidad de Duloxetina 60 mg una vez al día en pacientes de edad avanzada fue comparable a la observada en los pacientes adultos más jóvenes. Sin embargo, los datos sobre pacientes de edad avanzada expuestos a la dosis máxima (120 mg una vez al día) son limitados, por lo

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

que se recomienda tener precaución al tratar a este grupo de población.

Dolor neuropático periférico diabético:

La eficacia de la duloxetina como tratamiento para el dolor neuropático diabético se estableció en dos ensayos clínicos aleatorios de 12 semanas de duración, doble ciego, controlados con placebo, a dosis fijas, en pacientes adultos (de 22 a 88 años) con dolor neuropático diabético durante al menos 6 meses. Aquellos pacientes que cumplieran criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor fueron excluidos de estos ensayos. 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 puntas.

En ambos estudios, 60 mg de duloxetina administrados una y dos veces al día disminuyeron significativamente el dolor, comparado con placebo. El efecto en algunos pacientes fue evidente en la primera semana de tratamiento. La diferencia en la mejoría media entre los dos brazos de tratamiento activo no fue significativa. Se registró una reducción declarada de dolor de al menos 30% en aproximadamente el 65% de los pacientes tratados con duloxetina, frente a un 40% de los tratados con placebo. Las cifras correspondientes a una reducción del dolor de al menos 50% fueron 50% y 26%, respectivamente. Las tasas de respuesta clínica (mejora en el dolor del 50% o superior) fueron analizadas según los pacientes experimentaran o no somnolencia durante el tratamiento. Para aquellos pacientes que no experimentaron somnolencia, la respuesta clínica se observó en un 47% de los pacientes que recibieron duloxetina, frente al 27% de los pacientes tratados con placebo. Las tasas de respuesta clínica en pacientes que presentaron somnolencia fueron del 60% en los tratados con duloxetina, y del 30% en los tratados con placebo. Era improbable que los pacientes que no hubieran mostrado una reducción del dolor del 30% dentro de los 60 primeros días de tratamiento, alcanzaran estos niveles más tarde.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

Aunque los datos del estudio abierto de un año de duración ofrecen ciertas evidencias de eficacia a más largo plazo, no se dispone de datos de eficacia concluyentes para tratamientos de más de 12 semanas de duración procedentes de ensayos controlados con placebo.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Aunque se desconocen los mecanismos exactos de la acción antidepresiva y de inhibición del dolor central de la duloxetina en el ser humano, se cree que las acciones antidepresivas y de inhibición del dolor están vinculadas con su potenciación de la actividad serotoninérgica y noradrenérgica en el SNC. Los estudios preclínicos mostraron que la duloxetina es un potente inhibidor de la serotonina neuronal y de la recaptura de norepinefrina, así como un inhibidor menos potente de la recaptura de dopamina. La duloxetina no tiene ninguna afinidad significativa por los receptores adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos, opioides, del glutamato y de GABA in vitro. La duloxetina no inhibe la oxidasa monoamina (MAO). La duloxetina sufre un metabolismo extenso, pero no se ha demostrado que los principales metabolitos circulantes contribuyan en forma significativa a la actividad farmacológica de la duloxetina.

DESTINO EN EL ORGANISMO (FARMACOCINETICA):

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 en la gama terapéutica. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario típicamente se logran después de 3 días de dosificación. La eliminación de la duloxetina se lleva a cabo principalmente por medio del metabolismo hepático, a través de dos isoenzimas P450, el CYP2D6 y el CYP1A2.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

Absorción y distribución:

El clorhidrato de duloxetina administrado oralmente se absorbe bien. Hay una demora media de 2 horas hasta que comienza la absorción (Tlag), y las máximas concentraciones plasmáticas (Cmax) de duloxetina ocurren 6 horas después de la dosis. Los alimentos no afectan la Cmax de la duloxetina, pero demoran el tiempo que tarda en alcanzar la concentración pico en 6 a 10 horas y reduce marginalmente la cantidad de la absorción (AUC) en alrededor del 10%. Hay una demora de 3 horas en la absorción y un aumento de un tercio de la aclaración aparente de la duloxetina después de una dosis vespertina en comparación con una dosis matutina.

El volumen de distribución aparente promedia alrededor de 1640 L. La duloxetina está altamente ligada (>90%) a las proteínas en el plasma humano, ligándose principalmente a la albumina y a la glicoproteína ácida alfa 1. No se ha evaluado a fonda la interacción entre la duloxetina y otros fármacos altamente ligados a proteínas. La unión de duloxetina a las proteínas plasmáticas no se ve afectada por enfermedad renal o hepática.

Metabolismo y eliminación

Se han determinado la biotransformación y la disposición de la duloxetina en el ser humano tras la administración oral de duloxetina marcada con ¹⁴C. La duloxetina representa alrededor del 3% del total del material radiomarcado en el plasma, lo cual indica un metabolismo extenso en numerosos metabolitos. Las principales vías de biotransformación de la duloxetina involucran la oxidación del anillo naftilo, seguida por una conjugación y posterior oxidación. Tanto el CYP2D6 como el CYP1A2 catalizan la oxidación del anillo naftilo in vitro. Los metabolitos hallados 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 de los cuales solo representan vías de eliminación menores. Solo hay cantidades ínfimas (<10/0 de la dosis) de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

duloxetina no modificada en la orina. La mayor parte (alrededor del 70%) de la dosis de duloxetina aparece en la orina en forma de metabolitos de duloxetina; alrededor del 20% se excreta en las heces.

Poblaciones especiales

Tabaquismo

La biodisponibilidad (AUG) de la duloxetina parece estar reducida en aproximadamente un tercio en los fumadores. No se recomienda modificar la dosis para los fumadores.

Insuficiencia renal

Hay datos limitados disponibles acerca de 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 ABC fueron aproximadamente un 100% mayores en pacientes con enfermedad renal en etapa final que recibían hemodiálisis intermitente crónica que en sujetos con función renal normal. Sin embargo, la vida media de eliminación fue similar en los dos grupos. Las ABC de los principales metabolitos circulantes, la glucoronida de 4-hidroxi duloxetina y el sulfato de 5-hidroxi, 6-metoxi duloxetina, mayormente excretados en la orina, fueron aproximadamente de 7 a 9 veces mayores, y se prevé que aumentarán mas con dosis múltiples. Por este motivo, no se recomienda Duloxetina para pacientes con enfermedad renal en etapa final (que requiere diálisis) ni con insuficiencia renal grave (aclaración aproximada de creatinina [CrCl] <30 mL/min). Los análisis farmacocinéticos de la población sugieren que grados leves a moderados de disfunción renal (CrCl aproximada de 30-80 mL/min) no tienen ningún efecto significativo en la aclaración aparente de la duloxetina.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

Insuficiencia hepática

El metabolismo y la eliminación de la duloxetina se ven reducidos en pacientes con insuficiencia hepática clínicamente evidente. Tras una sola dosis de 20 mg de Duloxetina, 6 pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada tuvieron una aclaración plasmática media de la duloxetina de alrededor del 15% de sujetos sanos de la misma edad y genera, con una exposición media (ABC) 5 veces mayor. Aunque la Cmax fue similar a los niveles normales en los pacientes cirróticos, la vida media fue unas 3 veces más larga. Se recomienda no administrar duloxetina a pacientes con cualquier insuficiencia hepática.

Madres Lactantes

Se estudió la disposición de la duloxetina en 6 mujeres lactantes al menos 12 semanas después del parto. Se administraron 40 mg de duloxetina BID durante tres días y medio. Al igual que muchos otros fármacos, la duloxetina se detecta en la leche materna, y sus concentraciones en estado estacionario en la leche materna representan aproximadamente un cuarto de las del plasma. La cantidad de duloxetina en la leche materna es de aproximadamente 7 mcg/día con una dosis de 40 mg BID. La lactancia no afectó la farmacocinética de la duloxetina. Ya que se desconoce la seguridad de la duloxetina en los bebés, no se recomienda amamantar bajo tratamiento con duloxetina. Sin embargo, si el médico considera que el beneficio de la terapia con duloxetina para la madre supera todo riesgo posible para el bebé, no se requiere ningún ajuste de la dosis, ya que la lactancia no afectó la farmacocinética de la duloxetina.

INDICACIONES Y USO CLINICO:

Tratamiento del desorden depresivo mayor. Indicado para el manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica de origen diabético. Tratamiento de la ansiedad generalizada y para el tratamiento de la fibromialgia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Potencial para que otros fármacos afecten a la duloxetina

Inhibidores de CYP1A2: Cuando se coadministró la duloxetina con la fluvoxamina, un potente inhibidor del CYP1A2, a sujetos masculinos (n=14), el ABC aumentó aproximadamente 6 veces, la Cmax aumentó alrededor de 2,5 veces y el t1/2 de la duloxetina aumentó aproximadamente 3 veces. Otros fármacos que inhiben el metabolismo del CYP1A2 incluyen antimicrobianos de cimetidina y quinolona, como ciprofloxacina y enoxacina.

Inhibidores de CYP2D6: Ya que el CYP2D6 participa en el metabolismo de la duloxetina, se esperaría que el uso concomitante de la duloxetina con inhibidores potenciales del CYP2D6 causaría concentraciones más altas de duloxetina, lo cual, en efecto, ocurre.

Estudios con benzodiazepinas

Lorazepam: En condiciones de estado estacionario para la duloxetina (60 mg cada 12 horas) y lorazepam (2 mg cada 12 horas), la coadministración no afectó la farmacocinética de la duloxetina.

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

Potencial para que la duloxetina afecte a otros fármacos

Fármacos metabolizados por CYP1A2 - Los estudios de interacción medicamentosa in vitro muestran que la duloxetina no induce la actividad del CYP1A2. En consecuencia, no se prevé un aumento del metabolismo de los sustratos del CYP1A2 (por ejemplo, teofilina, cafeína) por

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

inducción, aunque no se han realizado estudios clínicos sobre la inducción. Aunque la duloxetina es un inhibidor del isoformo de CYP1A2 en estudios in vitro, la farmacocinética de la teofilina, un sustrato del CYP1A2, no se vio afectada significativamente por la coadministración con la duloxetina (60 mg BID). En consecuencia, es improbable que la duloxetina tenga un efecto clínicamente significativo en el metabolismo de los sustratos del CYP1A2.

Fármacos metabolizados por CYP2D6- La duloxetina es un inhibidor moderado del CYP2D6 y aumenta el ABC y la C_{máx} de los fármacos metabolizados por el CYP2D6. En consecuencia, debe tener precaución con la coadministración de duloxetina con otros fármacos extensamente metabolizados por esta isoenzima y que tienen un índice terapéutico estrecho.

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

Fármacos altamente ligados a la proteína plasmática - Ya que la duloxetina esta altamente ligada a la proteína plasmática, la administración de duloxetina a un paciente que está tomando otro fármaco altamente ligado a la proteína podría causar un aumento de las concentraciones libres del otro fármaco, potencialmente causando acontecimientos adversos.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida a la duloxetina o a algunos de los excipientes.
El uso de duloxetina en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAOs) está contraindicado.
Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática.
Duloxetina no debe utilizarse en combinación con fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino, dado que la combinación da lugar a concentraciones plasmáticas de duloxetina elevadas.
Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO:

En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plaza (4meses), que involucraron a 4400 pacientes niños con depresión mayor, desorden obsesivo-compulsivo u otras alteraciones psiquiátricas, placebo controlados, quienes fueron tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observó un incremento del doble en riesgo de suicidio del grupo que recibió el antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus 2 %).
Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.
Este medicamento no debe administrarse a menores de 18 años de edad.
Se ha visto que el uso de antidepresivos en niños y adolescentes aumenta

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

el riesgo de pensamiento y conductas suicidas.

Todos los pacientes pediátricos tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser estrechamente vigilados, especialmente al inicio de la terapia o al realizar ajustes de dosis, debido a que pueden experimentar empeoramiento del cuadro clínico, cambios en la conducta y surgimiento de ideas suicidas. Se debe controlar el paciente todas las semanas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, luego semana por media durante las siguientes 4 semanas y posteriormente a las 12 semanas o cuando sea clínicamente necesario. Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen posológico o incluso discontinuar la medicación si el paciente presenta un empeoramiento de su condición o en quienes la ideación suicida es severa, abrupta en aparición o no fue parte de los síntomas iniciales.

Se debe instruir a las familiares o quienes están a cargo de los pacientes de reportar inmediatamente al médico tratante si el paciente desarrolla en forma abrupta o severa los siguientes síntomas: agitación, irritabilidad, ansiedad, ataque de pánico, insomnio, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía o manía, así como el surgimiento de ideas suicidas.

Manía y convulsiones:

Duloxetina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía o diagnóstico de trastorno bipolar y/o convulsiones.

Midriasis:

Se han descrito casos de midriasis en asociación con duloxetina, por lo que debe tenerse cuidado cuando se prescriba duloxetina a pacientes con presión intraocular elevada, o a pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

Tensión arterial y frecuencia cardíaca:

Duloxetina se asocia con un aumento de la tensión arterial en algunos pacientes. Esto podría ser debido al efecto noradrenérgico de la duloxetina. En pacientes con hipertensión y/o otros trastornos cardíacos conocidos, se recomienda un seguimiento clínico de la presión arterial adecuado, especialmente al principio del tratamiento. Se deberá utilizar duloxetina con precaución en aquellos pacientes cuya patología de base pueda verse comprometida por un aumento de la frecuencia cardíaca o de la tensión arterial.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave en hemodiálisis (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) las concentraciones plasmáticas de duloxetina se encuentran incrementadas.

Para pacientes con disfunción renal grave, ver Contraindicaciones. Para pacientes con disfunción renal leve o moderada ver Posología.

Uso con antidepresivos:

Se debe tener precaución al utilizar duloxetina en combinación con otros antidepresivos. En especial, no se recomienda la combinación con inhibidores de la MAO reversibles selectivos.

Hierba de San Juan:

Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante el uso en combinación de duloxetina con preparaciones fitoterápicas que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

Suicidio:

Episodios depresivos mayores: La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio. El riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Ya que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un seguimiento cercano del paciente hasta que se produzca dicha mejoría. La práctica clínica con los tratamientos antidepresivos indica que el riesgo de suicidio podría incrementarse en las primeras fases de la recuperación.

Se han comunicado casos de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo. Durante el tratamiento con el fármaco se debe hacer un cuidadoso seguimiento a los pacientes de alto riesgo. Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) sobre la necesidad de hacer un seguimiento frente a la aparición de ideas o comportamientos suicidas o pensamientos de autolesiones y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Dolor neuropático periférico diabético:

Al igual que con otros medicamentos de acción farmacológica similar (antidepresivos), se han comunicado casos aislados de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo. Los médicos deben alentar a sus pacientes a que les comuniquen cualquier pensamiento o sentimiento de angustia en cualquier momento.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

No se han realizado ensayos clínicos con duloxetina en población pediátrica.

Duloxetina no debe emplearse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos en general, se han observado con mayor frecuencia comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) en comparación con aquellos tratados con placebo. No obstante, si basándose en la necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, se deberá monitorizar cuidadosamente la aparición de síntomas suicidas. Además no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

Sacarosa:

Las capsulas duras gastrorresistentes de duloxetina contienen sacarosa. Los pacientes con problemas de intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltosa no deben tomar este medicamento.

Hemorragia:

Se han comunicado casos de anomalías hemorrágicas, como equimosis, purpura y hemorragia gastrointestinal con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y con los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (ISRSN). Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes y /o medicamentos que se sabe que afectan la función plaquetaria y en pacientes con diátesis hemorrágica conocida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

Hiponatremia:

Se ha comunicado raramente hiponatremia, predominantemente en pacientes de edad avanzada, al administrar duloxetina. Se debe tener precaución en pacientes con riesgo elevado de hiponatremia como pacientes de edad avanzada, con cirrosis o pacientes deshidratados o en tratamiento con diuréticos. La hiponatremia puede deberse a un síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

Interrupción del tratamiento:

Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, especialmente cuando el tratamiento se interrumpe de forma abrupta. En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento abruptamente tuvieron lugar en aproximadamente un 45% de los pacientes tratados con duloxetina y un 23% de los pacientes del grupo de placebo.

El riesgo de aparición de los síntomas de retirada con los ISRS y los ISRSN puede depender de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento y del patrón de reducción de la dosis. Las reacciones adversas más frecuentes se detallan en Reacciones adversas. Generalmente estos síntomas son de naturaleza leve a moderada, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en cuanto a intensidad. Los síntomas de retirada suelen aparecer en los primeros días tras la discontinuación del tratamiento, aunque muy rara vez han habido notificaciones de estos síntomas en pacientes que inintencionadamente olvidaron tomar una dosis. Generalmente estos síntomas son autolimitados y suelen desaparecer en dos semanas, si bien en algunos pacientes pueden tener una duración más prolongada (2-3 meses o más). Se aconseja por lo tanto que la dosis de duloxetina se disminuya gradualmente a lo largo de un período de como mínimo dos semanas cuando se discontinúe el tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

Pacientes de edad avanzada:

Episodios depresivos mayores: Se dispone de datos limitados del uso de duloxetina 120 mg en pacientes de edad avanzada con episodios depresivos mayores. Por ello, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada con la dosis máxima.

Acatisia/inquietud psicomotora:

El uso de duloxetina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y por la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad de permanecer sentado o estar quieto. Esto es más probable que se produzca en las primeras semanas de tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollan esta sintomatología, el aumento de la dosis puede ser perjudicial y puede ser necesario reevaluar el empleo de duloxetina.

Medicamentos que contienen duloxetina:

Duloxetina se utiliza bajo diferentes nombres comerciales en varias indicaciones (tratamiento del dolor neuropático diabético, episodios depresivos mayores así como incontinencia urinaria de esfuerzo). Se debe evitar el uso de más de uno de estos productos de forma conjunta.

Hepatitis/elevación de las enzimas hepáticas:

Se han comunicado casos de daño hepático con duloxetina, incluyendo elevación grave de las enzimas hepáticas (>10 veces por encima del límite normal), hepatitis e ictericia. La mayoría de ellas ocurrieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de daño hepático fue predominantemente hepatocelular.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

Duloxetina debe emplearse con precaución en pacientes tratados con otros fármacos que se asocien con daño hepático.

Embarazo y lactancia:

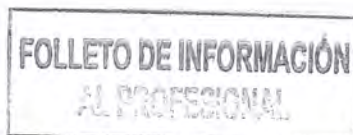
Embarazo:

No existen datos del uso de duloxetina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a niveles de exposición sistémica (ABC) de duloxetina menores que los niveles máximos de exposición clínica.

Se desconoce el riesgo potencial en los humanos. Al igual que con otros medicamentos serotoninérgicos pueden darse síntomas de retirada en el neonato después del uso materno de duloxetina cerca del término del embarazo. Duloxetina se debe utilizar durante el embarazo solamente si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto. Las mujeres deben comunicar a su médico si se quedan embarazadas, o tienen intención de quedarse embarazadas, durante el tratamiento.

Lactancia:

La duloxetina se excreta en la leche materna humana. La dosis diaria estimada para el lactante en mg/kg es aproximadamente de un 0,14% de la dosis consumida por la madre. En un estudio de toxicidad peri y post-natal en ratas se observaron efectos adversos sobre el comportamiento de las crías. Puesto que se desconoce la seguridad de duloxetina en niños, no se recomienda su uso durante la lactancia materna.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente en pacientes con depresión tratados con duloxetina fueron: náusea, sequedad de boca, cefalea y estreñimiento. No obstante, la mayoría de las reacciones adversas más frecuentes fueron de leves a moderadas, normalmente comenzaron al inicio del tratamiento, y la mayoría desaparecieron con la continuación del tratamiento. Las reacciones adversas observadas más frecuentemente en pacientes con dolor neuropático diabético tratados con duloxetina fueron: náuseas, somnolencia, cefalea y mareos.

Estimación de las frecuencias: muy frecuentes ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 1\%$ y $<10\%$), poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $<1\%$), raras ($\geq 0,01\%$ y $<0,1\%$) y muy raras ($<0,01\%$), frecuencia desconocida (datos provenientes de las notificaciones espontáneas).

La interrupción del tratamiento con duloxetina (particularmente cuando se lleva a cabo de forma abrupta) frecuentemente conduce a la aparición de síntomas de retirada.

Las reacciones más comúnmente comunicadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y cefalea.

Generalmente, para los ISRS y ISRSN estos acontecimientos son de leve a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados.

Se recomienda por lo tanto que cuando ya no sea necesario continuar el tratamiento con duloxetina, se realice una reducción gradual de la dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

En la fase aguda de 12 semanas de tres ensayos clínicos de duloxetina en pacientes con dolor neuropático diabético, se observaron pequeños incrementos, pero estadísticamente significativos, de los niveles de glucemia en ayunas en los pacientes tratados con duloxetina, los valores de HbA1c permanecieron estables tanto en el grupo tratado con duloxetina como el grupo tratado con placebo. En la fase de extensión de estos ensayos, de una duración de 52 semanas, se observó un aumento de HbA1c tanto en el grupo tratado con duloxetina como en el de terapia habitual, pero el incremento medio fue de un 0,3% mayor en el grupo tratado con duloxetina. Se observó también un pequeño incremento de la glucemia en ayunas y del colesterol total en el grupo de pacientes tratados con duloxetina mientras que estos parámetros analíticos mostraron una ligera disminución en el grupo de terapia habitual.

Se obtuvo el electrocardiograma de 1.139 pacientes tratados con duloxetina y de 777 pacientes tratados con placebo, en ensayos clínicos de 8 semanas de duración en pacientes con trastorno depresivo mayor; y de 528 pacientes tratados con duloxetina y 205 pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos de hasta 13 semanas de duración en pacientes con dolor neuropático diabético. El intervalo QT corregido en función de la frecuencia cardíaca que presentaron los pacientes tratados con duloxetina no difirió del observado en los pacientes tratados con placebo. No se observaron diferencias clínicamente significativas para los intervalos QT, PR, QRS, o QTcB entre los pacientes tratados con duloxetina y los pacientes tratados con placebo.

SINTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS:

Hay experiencia clínica limitada respecto a la sobredosis de duloxetina en humanos. Se han descrito casos de sobredosis de duloxetina de alrededor de 2.000 mg, sola o en combinación con otros medicamentos. Muy raramente, se han descrito casos de sobredosis mortales con duloxetina, principalmente en combinación con otros medicamentos,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

pero también con duloxetina sola a una dosis de aproximadamente 1.000 mg. Los signos y síntomas de sobredosificación (en su mayor parte en combinación con otros medicamentos) incluyeron síndrome serotoninérgico, somnolencia, vómitos y convulsiones.

No se conoce un antídoto específico para duloxetina, pero si aparece el síndrome serotoninérgico, debe considerarse un tratamiento específico (como con ciproheptadina y/o control de la temperatura). Se debe establecer una vía respiratoria. Se recomienda el control de los signos cardíacos y vitales, junto con apropiadas medidas de apoyo y sintomáticas. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza poco después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. El carbón activado puede ser útil para limitar la absorción. La duloxetina tiene un gran volumen de distribución, por lo que es poco probable que la diuresis forzada, la hemoperfusión y la exanguinoperfusión sean beneficiosas.

VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIFICACION:

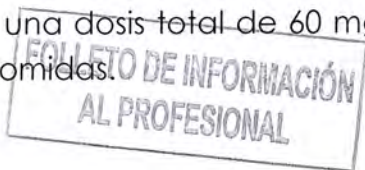
Vía oral. Adultos: Tratamiento inicial
Trastorno depresivo mayor

Duloxetina debe administrarse en una dosis total de 40 mg/día (administrado como 20 mg BID) a 60 mg/día (administrado una vez al día o como 30 mg BID), independientemente de las comidas.

No hay evidencia que las dosis superiores a 60 mg/día confieran beneficios adicionales.

Dolor neuropático periférico diabético

Duloxetina debe administrarse en una dosis total de 60 mg/día, una vez al día, independientemente de las comidas.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

Aunque se mostró que una dosis de 120 mg/día es segura y eficaz, no existe evidencia que las dosis mayores de 60 mg confieran beneficios adicionales significativos, y es evidente que la dosis más alta es menos tolerada. Para los pacientes en quienes la tolerancia constituye una inquietud, se puede considerar una dosis inicial más baja. Ya que la diabetes frecuentemente se ve complicada por enfermedad renal, debe considerarse una dosis inicial más baja con un aumento gradual de la dosis para pacientes con insuficiencia renal.

Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis recomendada es de 60 mg al día, administrados una vez al día. Se puede comenzar el tratamiento con una dosis inicial de 30 mg una vez al día durante 1 semana, para luego aumentar la dosis a 60 mg una vez al día.

Podría realizarse un aumento adicional de la dosis incrementos de 30 mg hasta una dosis máxima de 120 mg al día, sin embargo dosis mayores a 60 mg no aportaron beneficios en los ensayos clínicos.

Fibromialgia

La dosis recomendada es de 60 mg al día, administrados una vez al día. Se puede comenzar el tratamiento con una dosis inicial de 30 mg una vez al día durante 1 semana para luego aumentar la dosis a 60 mg una vez al día.

Mantenimiento/continuación/prolongación del tratamiento

Trastorno depresivo mayor

Existe un consenso general que los episodios agudos de depresión mayor requieren varios meses o más de terapia farmacológica sostenida. No hay

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

evidencia suficiente para saber cuánto tiempo debe seguir tratándose a un paciente con duloxetina. Debe volverse a evaluar los pacientes periódicamente para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para tal tratamiento.

Dolor neuropático periférico diabético

Ya que la evolución de la neuropatía periférica diabética es altamente variable y el manejo del dolor es empírico, hay que evaluar la eficacia de duloxetina individualmente. No se ha estudiado sistemáticamente la eficacia mas allá de 12 semanas en ensayos controlados con placebo, pero se realizó un estudio de seguridad de rótulo abierto de un año.

Niños y adolescentes:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de duloxetina en pacientes de estas edades.

Para ello no se recomienda la administración de duloxetina a niños y adolescentes

(ver Advertencias y precauciones).

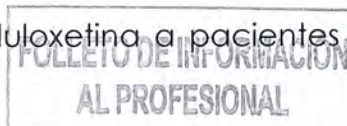
Poblaciones especiales

Dosificación para pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda duloxetina para pacientes con enfermedad renal en etapa final (que requiere diálisis) ni con menoscabo renal grave (aclaramiento aproximado de creatinina <30 mL/min).

Dosificación para pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda administrar duloxetina a pacientes con algún tipo de insuficiencia hepática.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

Dosificación para pacientes ancianos

No se recomienda ningún ajuste en la dosis para pacientes ancianos por causa de la edad. Al igual que con cualquier fármaco, debe ejercerse precaución al tratar a los ancianos. Cuando se individualiza la dosificación en los pacientes ancianos, debe ejercerse cuidado adicional al aumentar la dosis.

Tratamiento de mujeres embarazadas durante el tercer trimestre

Neonatos expuestos a ISRS o a ISRSN en la última parte del tercer trimestre han presentado complicaciones que requirieron hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación por tubo. Cuando se trata a una mujer embarazada que esté recibiendo duloxetina durante el tercer trimestre, el médico debe considerar cuidadosamente los posibles riesgos y beneficios del tratamiento. El médico puede considerar una reducción gradual de duloxetina en el tercer trimestre.

Dosis para madres lactantes

Debido a que se desconoce la seguridad de la duloxetina en los bebés, no se recomienda amamantar durante la terapia con duloxetina. Sin embargo, si el médico considera que el beneficio de la terapia con duloxetina para la madre supera todo riesgo posible para el bebé, no se requiere ningún ajuste de la dosis, ya que la lactancia no afecta la farmacocinética de la duloxetina.

Suspensión de Duloxetina

Se han referido síntomas asociadas con la suspensión de duloxetina y de otros ISRS y ISRSN. Debe vigilarse a los pacientes para detectar estos síntomas cuando se suspenda el tratamiento. En lo posible, se recomienda una reducción paulatina de la dosis en lugar del abandono abrupto. Si ocurren síntomas intolerables tras una reducción de la dosis o al suspender

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

el tratamiento, se puede considerar una vuelta a la dosis recetada anteriormente. El médico entonces puede seguir disminuyendo la dosis pero más lentamente.

PRESENTACION:

Envases con X cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico.

VIA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

ALMACENAMIENTO:

Almacenar en un lugar fresco y seco, a no más de 25°C, al abrigo de la luz y mantener fuera del alcance de los niños.

BIBLIOGRAFIA:

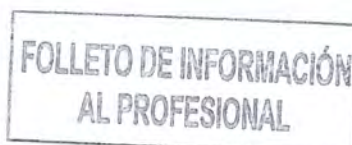
www.rxlist.com

www.drugs.com

Treating diabetic peripheral neuropathic pain.

Am Fam Physician. 2010 Jul 15;82(2):151-8. Lindsay T.J., Rodgers B.C., Savath V., Hettinger K.

Block of neuronal Na⁺ channels by antidepressant duloxetine in a state-dependent manner. Anesthesiology. 2010 Sep;113(3):655-65. Wang S.Y., Calderon J., Kuo W.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

Pilot study of duloxetine for treatment of aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms. *Cancer*. 2011 Dec 15;117(24):5469-75. doi: 10.1002/cncr.26230. Epub 2011 Jun 20. Henry N.L., Banerjee M., Wicha M., Van P., Smerage J.B., Schott A.F., Griggs J.J., Hayes D.F.

Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Mar;50(3):532-43. Epub 2010 Nov 14. Hauser W., Petzke F., Uceyler N., Sommer C.

Duloxetine-induced tako-tsubo cardiomyopathy: implications for preventing a broken heart. *South Med J*. 2011 May;104(5):303-4. Trohman R.G., Madias C.

Duloxetine (cymbalta) for fibromyalgia. *Med Lett Drugs Ther*. 2008 Jul 28;50(1291):57-8 The efficacy of morphine, pregabalin, gabapentin, and duloxetine on mechanical allodynia is different from that on neuroma pain in the rat neuropathic pain model.

Alpha2-adrenoceptor blockade potentiates the effect of duloxetine on sneeze induced urethral continence reflex in rats.

A case of apical ballooning cardiomyopathy associated with duloxetine. *Ann Intern Med*. 2008 Aug 5;149(3):218-9. Bergman B.R., Reynolds H.R., Skolnick A.H., Castillo D.

A systematic review of duloxetine for osteoarthritic pain: what is the number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed? *Postgrad Med*. 2012 Jan;124(1):83-93. Citrome L., Weiss-Citrome A.

Duloxetine, pregabalin, and duloxetine plus gabapentin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with inadequate pain response to gabapentin: an open-label, randomized, noninferiority

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO
ENTÉRICO 30 mg

comparison. Mayo Clin Proc. 2011 Jul;86(7):615-26. Tanenberg R.J., Irving G.A., Risser R.C., Ahl J., Robinson M.J., Skljarevski V., Malcolm S.K.

Serious suicide attempt with duloxetine treatment. South Med J. 2008 Jul;101(7):769. Reeves R.R., Brister J.C.

Answers to the most common questions about the hepatic safety profile of duloxetine. Postgrad Med. 2008 Jul;120(2):111-8. Wohlrreich M.M., Acharya N., Strombom I., Kuritzky L., Robinson M., Heinloth A.N., Regev A., Wernicke J.F.

ENTREGA DE ANTECEDENTES AL
USUARIO

ASCEND LABORATORIES SPA

AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

DULOXETINA CÁPSULAS COM GRÁNULOS CON
RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 30 mg

Nº REF: RF495143/13

REGISTRO I.S.P. Nº F-20.783/14

SECCIÓN REGISTRO