

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Duloxetina Kern Pharma 20 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG
Duloxetina Kern Pharma 40 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Duloxetina Kern Pharma 20 mg cápsulas duras gastroresistentes:

Cada cápsula contiene 20 mg de duloxetina (como hidrocloreto).

Excipiente con efecto conocido: Cada cápsula contiene aproximadamente 30,7 - 42,3 mg de sacarosa.

Duloxetina Kern Pharma 40 mg cápsulas duras gastroresistentes:

Cada cápsula contiene 40 mg de duloxetina (como hidrocloreto).

Excipiente con efecto conocido: Cada cápsula contiene aproximadamente 61,5 - 84,7 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura gastroresistente.

Duloxetina Kern Pharma 20 mg cápsulas duras gastroresistentes:

Cápsulas de gelatina dura de color azul.

Duloxetina Kern Pharma 40 mg cápsulas duras gastroresistentes:

Cápsulas de gelatina dura, con tapa de color azul y cuerpo de color naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Duloxetina Kern Pharma está indicado en mujeres para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) de moderada a grave.

Duloxetina Kern Pharma está indicado en adultos.

Para más información ver sección 5.1.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis de duloxetina recomendada es de 40 mg dos veces al día, con o sin comidas. Después de 2 a 4 semanas de tratamiento, se debe reevaluar al paciente para evaluar el beneficio y la tolerancia del tratamiento. Algunas pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento inicial con una dosis de 20 mg dos veces al día durante dos semanas antes de incrementarse a la dosis recomendada de 40 mg dos veces al día. El escalado de la dosis puede disminuir, aunque no eliminar, el riesgo de náuseas y mareos.

También están disponibles cápsulas de 20 mg. No obstante, existen escasos datos que apoyen la eficacia de 20 mg de duloxetina dos veces al día.

La eficacia de duloxetina no ha sido evaluada más allá de los tres meses en estudios controlados con placebo. Se debe reevaluar el beneficio del tratamiento durante intervalos regulares.

La combinación de duloxetina con un programa de rehabilitación muscular del suelo pélvico (RMSP) puede ser más eficaz que el tratamiento farmacológico solo. Se recomienda considerar el uso concomitante de la rehabilitación muscular del suelo pélvico (RMSP).

Insuficiencia hepática

Duloxetina no se debe utilizar en mujeres con enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 80 ml/min). Duloxetina no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min; ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de duloxetina para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo. No hay datos disponibles.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda precaución al tratar a pacientes de edad avanzada.

Interrupción del tratamiento

Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se interrumpe el tratamiento con duloxetina la dosis debe ser reducida gradualmente durante un periodo de como mínimo de una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de síntomas de retirada (ver secciones 4.4 y 4.8). Si tras reducir la dosis o la interrupción del tratamiento aparecieran síntomas intolerables, deberá considerarse el reanudar la dosis prescrita anteriormente. Posteriormente el médico podrá continuar disminuyendo la dosis, pero más gradualmente.

Forma de administración

Administración por vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Duloxetina no se debe utilizar en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa - IMAOs (ver sección 4.5).

Duloxetina no debe utilizarse en combinación con inhibidores de la CYP1A2, como fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino dado que la combinación da lugar a concentraciones plasmáticas de duloxetina elevadas (ver sección 4.5).

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30ml/min) (ver sección 4.4).

El inicio del tratamiento con duloxetina 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 secciones 4.4 y 4.8).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Manía y convulsiones

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

Síndrome serotoninérgico

Como ocurre con otros agentes serotoninérgicos, con el tratamiento con duloxetina puede producirse un síndrome serotoninérgico, situación potencialmente mortal, particularmente con el uso concomitante de otros agentes serotoninérgicos (incluyendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos o triptanos), con agentes que afectan al metabolismo de la serotonina como IMAOs, o con antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisión serotoninérgicos (ver secciones 4.3 y 4.5).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (p.ej. agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad del Sistema Nervioso Autónomo (p.ej. taquicardia, tensión arterial lábil, fiebre), anomalías neuromusculares (p.ej. hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p.ej. náusea, vómitos, diarrea).

Si está clínicamente justificado el uso de duloxetina en combinación con otros agentes serotoninérgicos que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisión serotoninérgico y/o dopaminérgico, se aconseja una observación cuidadosa del paciente, sobre todo durante el inicio del tratamiento y en los aumentos de dosis.

Hierba de San Juan

Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes si duloxetina se utiliza en combinación con preparaciones fitoterápicas que contengan hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Midriasis

Se han notificado 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.

Tensión arterial y frecuencia cardíaca

Duloxetina ha sido asociada con un aumento de la tensión arterial e hipertensión clínicamente significativa en algunos pacientes. Esto podría ser debido al efecto noradrenérgico de la duloxetina. Se han notificado casos de crisis hipertensivas con duloxetina, especialmente en pacientes con hipertensión preexistente. Por lo tanto, en pacientes con hipertensión y/o otros trastornos cardíacos conocidos, se recomienda un seguimiento clínico de la presión arterial adecuado, especialmente durante el primer mes del tratamiento. Se debe 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. También debe tenerse precaución cuando se utilice duloxetina con otros medicamentos que puedan perjudicar su metabolismo (ver sección 4.5). Para aquellos pacientes que experimenten un aumento sostenido de la tensión arterial durante el tratamiento con duloxetina debe considerarse bien la reducción de la dosis o bien la suspensión gradual del tratamiento (ver sección 4.8). En aquellos pacientes con hipertensión no controlada, no debe iniciarse el tratamiento con duloxetina (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave en hemodiálisis (aclaramiento de creatinina de <30 ml/min) las concentraciones plasmáticas de duloxetina se encuentran incrementadas. Para pacientes con insuficiencia renal grave, ver sección 4.3. Para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada ver sección 4.2.

Hemorragia

Se han notificado casos de anormalidades hemorrágicas como equimosis, púrpura y hemorragia gastrointestinal con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y con los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN). 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.

Interrupción del tratamiento

Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, especialmente cuando el tratamiento se interrumpe de forma brusca (ver sección 4.8). En el ensayo clínico, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento bruscamente tuvieron lugar en aproximadamente un 44% de los pacientes tratados con duloxetina y un 24% de los pacientes del grupo de placebo.

El riesgo de aparición de los síntomas de retirada con los ISRS y los IRSN 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 la sección 4.8. 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 suspensión del tratamiento, aunque en muy raras ocasiones ha 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 periodo de como mínimo dos semanas cuando se suspenda el tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente (ver sección 4.2).

Hiponatremia

Se ha notificado hiponatremia en pacientes en tratamiento con duloxetina, incluidos casos con sodio sérico inferior a 110 mmol/l. La hiponatremia puede deberse a un síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). La mayoría de los casos de hiponatremia fueron notificados en pacientes de edad avanzada, especialmente cuando se asociaban con una historia reciente o con una condición que predisponía a una alteración en el balance de fluidos.

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.

Depresión, ideas y comportamiento suicida

Aunque duloxetina no está indicado para el tratamiento de la depresión, su principio activo (duloxetina) es también el de un medicamento antidepresivo. La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (sucesos relacionados con 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 conoce que los pacientes con historia de sucesos relacionados con suicidio o aquellos que presenten un significativo grado de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de ideas suicidas o comportamiento suicida y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en enfermedades psiquiátricas, mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida con los antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años. Se han notificado casos de ideas y comportamientos suicida durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo (ver sección 4.8). Los médicos deben advertir a sus pacientes que les comuniquen los pensamientos o sentimientos de angustia o síntomas de depresión en cualquier momento. Si durante el tratamiento con duloxetina la paciente desarrollara agitación o síntomas depresivos, se deberá pedir consejo médico especializado, puesto que la depresión es una condición médica grave. Si se tomara la decisión de iniciar un tratamiento farmacológico antidepresivo, se recomienda una suspensión gradual del tratamiento con duloxetina (ver sección 4.2).

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

Duloxetina no debe emplearse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En ensayos clínicos con 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.

Medicamentos que contienen duloxetina

Duloxetina se utiliza bajo diferentes nombres comerciales en varias indicaciones (tratamiento del dolor neuropático diabético, trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada 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 notificado casos de daño hepático con duloxetina, incluyendo elevación grave de las enzimas hepáticas (>10 veces por encima del límite normal), hepatitis e ictericia (ver sección 4.8). La mayoría de ellos ocurrieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de daño hepático fue predominantemente hepatocelular.

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

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.

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Sacarosa

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs): Debido al riesgo del síndrome serotoninérgico, no se debe utilizar duloxetina en combinación con inhibidores no selectivos irreversibles de la monoaminoxidasa (IMAOs), o en los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con un IMAO. Debido a la vida media de duloxetina, deben transcurrir al menos 5 días desde la interrupción del tratamiento con duloxetina y el inicio del tratamiento con un IMAO (ver sección 4.3).

No se recomienda el uso en combinación de duloxetina con IMAOs selectivos reversibles, como moclobemida (ver sección 4.4). El antibiótico linezolid es un IMAO reversible no selectivo y no se debe administrar a pacientes en tratamiento con duloxetina (ver sección 4.4).

Inhibidores del CYP1A2: Puesto que el CYP1A2 está implicado en el metabolismo de la duloxetina, el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes del CYP1A2 es probable que produzca concentraciones mayores de duloxetina. La fluvoxamina (100 mg una vez al día), un potente inhibidor del CYP1A2, disminuyó el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina alrededor del 77 % y aumentó en 6 veces el AUC_{0-t}. Por ello, no se debe administrar duloxetina en combinación con inhibidores potentes del CYP1A2 como la fluvoxamina (ver sección 4.3).

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

Agentes serotoninérgicos: En raras ocasiones, se ha notificado síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento concomitante de ISRS/IRSN con agentes serotoninérgicos. Se recomienda precaución si se utiliza duloxetina conjuntamente con agentes serotoninérgicos como ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos como clomipramina o amitriptilina, IMAOs como moclobemida o linezolid, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), triptanos, tramadol, petidina y triptófano (ver sección 4.4).

Efectos de la duloxetina en otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por el CYP1A2: La farmacocinética de la teofilina, sustrato de CYP1A2, no se vio significativamente afectada por la administración conjunta de duloxetina (60 mg dos veces al día).

Medicamentos metabolizados por el CYP2D6: Duloxetina es un inhibidor moderado de CYP2D6. Cuando se administró duloxetina a una dosis de 60 mg dos veces al día con una dosis única de desipramina, un sustrato del CYP2D6, el área bajo la curva (AUC) de desipramina aumentó tres veces. La administración conjunta de duloxetina (40 mg dos veces al día) aumenta el área bajo la curva (AUC) en el estado de equilibrio de tolterodina (2 mg dos veces al día) en un 71 % pero no afecta la farmacocinética de su metabolito activo 5-hidroxilo y no se recomienda un ajuste de dosis. Se recomienda precaución si se administra duloxetina con medicamentos metabolizados predominantemente por el CYP2D6 (risperidona, antidepresivos tricíclicos (ADTs) como nortriptilina, amitriptilina e imipramina) particularmente si tienen un estrecho índice terapéutico (como flecainida, propafenona y metoprolol).

Anticonceptivos orales y otros esteroideos: Los resultados de los estudios *in vitro* demuestran que la duloxetina no induce la actividad catalítica del CYP3A. No se han realizado estudios específicos de interacciones *in vivo*.

Anticoagulantes y agentes antiplaquetarios: Se debe tener precaución cuando se combine duloxetina con anticoagulantes orales o agentes antiplaquetarios debido a un riesgo potencial incrementado de sangrado que se atribuye a una interacción farmacodinámica.

Se han notificado además, incrementos en los valores de INR cuando se administra conjuntamente duloxetina a pacientes tratados con warfarina. Sin embargo, la administración concomitante de duloxetina con warfarina en voluntarios sanos, bajo condiciones de estado de equilibrio como parte de un estudio de farmacología clínica, no resultó en un cambio clínicamente significativo del INR con respecto al valor basal, ni en la farmacocinética de la R- o S-warfarina.

Efectos de otros medicamentos sobre la duloxetina

Antiácidos y antagonistas H₂: La administración conjunta de duloxetina con antiácidos que contengan aluminio y magnesio, o con famotidina no tiene efecto significativo sobre la velocidad y el grado de absorción de la duloxetina, tras la administración de una dosis oral de 40 mg.

Inductores de CYP1A2: Los análisis de estudios farmacocinéticos en la población han mostrado que los fumadores tienen concentraciones plasmáticas de duloxetina casi un 50 % más bajas que los no fumadores.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Duloxetina no tuvo efecto sobre la fertilidad masculina, y los efectos en mujeres fueron solo evidentes en dosis que causaron toxicidad materna.

Embarazo

No existen datos adecuados relativos al uso de duloxetina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a niveles de exposición sistémica (AUC) de duloxetina menores que los niveles máximos de exposición clínica (ver sección 5.3).

Se desconoce el riesgo potencial en los humanos.

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRSs durante el embarazo, particularmente en fases tardías del embarazo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN).

Aunque no hay estudios en los que se haya investigado la asociación de HPPRN con el tratamiento con IRSNs, no se puede descartar este riesgo potencial al uso de duloxetina teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (inhibición de la recaptación de serotonina).

Al igual que con otros medicamentos serotoninérgicos pueden aparecer síntomas de retirada en el neonato si la madre ha tomado duloxetina poco antes del parto. Entre los síntomas de retirada observados con duloxetina pueden incluirse hipotonía, temblores, nerviosismo, dificultad de alimentación, disnea y convulsiones. La mayoría de los casos han ocurrido tanto en el momento del nacimiento como durante los primeros días tras el nacimiento.

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 muy débilmente en la leche materna humana según un estudio realizado en 6 madres en periodo de lactancia, que no dieron el pecho a sus hijos. La dosis diaria estimada para el lactante en mg/kg es aproximadamente de un 0,14% de la dosis consumida por la madre (ver sección 5.2). Puesto que se desconoce la seguridad de duloxetina en niños, duloxetina está contraindicado durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Duloxetina puede estar asociado con la aparición de sedación y mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia en pacientes tratadas con duloxetina durante los ensayos clínicos en pacientes con IUE y otras alteraciones del tracto urinario inferior fueron: náusea, sequedad de boca, cansancio y estreñimiento. El análisis de los datos de cuatro ensayos clínicos controlados con placebo de 12 semanas de duración en pacientes con IUE, incluyendo 958 pacientes tratadas con duloxetina y 955 pacientes tratadas con placebo muestra que la aparición de los acontecimientos adversos notificados se produjo generalmente en la primera semana de tratamiento. No obstante, la mayoría de los acontecimientos adversos más frecuentes fueron de leves a moderados y se resolvieron dentro de los 30 primeros días desde su aparición (p.ej. náusea).

b. Resumen tabulado de reacciones adversas.

La tabla 1 muestra las reacciones adversas comunicadas por notificaciones espontáneas y durante los ensayos clínicos controlados con placebo (comparando un total de 8.241 pacientes, 4.504 tratados con duloxetina y tratados con 3.737 con placebo) como IUE y otros trastornos del tracto urinario.

Tabla 1: Reacciones adversas:

Estimación de frecuencias: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
<i>Infecciones e infestaciones</i>				
		Laringitis		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				
		Trastorno de hipersensibilidad	Reacción anafiláctica	
<i>Trastornos endocrinos</i>				
		Hipotiroidismo		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>				
	Disminución del apetito	Deshidratación	Hiperglucemia (notificada especialmente en pacientes diabéticos) Hiponatremia SIADH ⁶	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>				
	Insomnio Agitación Disminución de la libido Ansiedad Trastornos del sueño	Bruxismo Desorientación Apatía Orgasmos anormales Sueños anormales	Comportamiento suicida ^{5,6} Ideación suicida ^{5,7} Alucinaciones Agresividad e ira ^{4,6}	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>				
	Cefalea Mareos Temblores Letargia Somnolencia Parestesia	Nerviosismo Alteraciones de la atención Disgeusia Sueño de baja calidad	Síndrome serotoninérgico ⁶ Convulsiones ^{1,6} Mioclonía Acatisia ⁶ Inquietud psicomotora Síntomas extrapiramidales ⁶ Discinesia Síndrome de piernas inquietas	
<i>Trastornos oculares</i>				
	Visión borrosa	Midriasis Molestias visuales Ojo seco	Glaucoma	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				
	Vértigo	Acúfenos ¹ Dolor de oído		
<i>Trastornos cardíacos</i>				
		Palpitaciones Taquicardia	Arritmia supraventricular, principalmente	

			fibrilación auricular ⁶	
<i>Trastornos vasculares</i>				
	Hipertensión ^{3,7} Rubor	Síncope ² Aumento de la tensión arterial ³ ortostática ²	Crisis hipertensivas ³ Hipotensión ortostática ² Sensación de frío periférico	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>				
		Bostezos	Espasmos laríngeos Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial ¹⁰ Neumonía eosinofílica ¹¹	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Náuseas Sequedad de boca Estreñimiento	Diarrea Dolor abdominal Vómitos Dispepsia	Hemorragia gastrointestinal ⁷ Gastroenteritis Estomatitis Eructos Gastritis Disfagia Flatulencia Halitosis	Hematoquecia Colitis microscópica ⁹	
<i>Trastornos hepato biliares</i>				
		Hepatitis ³ Aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina) Daño hepático agudo	Fallo hepático ⁶ Ictericia ⁶	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>				
	Aumento de la sudoración	Erupción Sudores nocturnos Urticaria Dermatitis de contacto Sudores fríos Aumento de la tendencia a que se produzcan hematomas	Síndrome de Stevens-Johnson ⁶ , Edema angioneurótico ⁶ Reacciones de fotosensibilidad	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>				
		Dolor musculoesquelético Tensión muscular Espasmo muscular Trismo	Fasciculaciones musculares	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>				
		Dificultad para comenzar a orinar Dificultad o dolor al orinar (Disuria)	Retención urinaria ⁶ Disminución del flujo de orina Poliuria	

		Nicturia Polaquiuria Olor anormal de la orina		
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				
		Síntomasmenopáusicos Hemorragia ginecológica	Galactorrea Hiperprolactinemia	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>				
Cansancio	Astenia Escalofríos	Dolor torácico ⁷ Caídas ⁸ Sensación anómala Sensación de frío Sed Malestar Sensación de calor	Trastorno de la marcha	
<i>Exploraciones complementarias</i>				
		Pérdida de peso Aumento de peso Aumento del colesterol plasmático Aumento de la creatinfosfoquinasa	Aumento de potasio sanguíneo	

¹ Los casos de convulsiones y casos de acúfenos se notificaron también después de la interrupción del tratamiento.

² Los casos de hipotensión ortostática y síncope se notificaron particularmente al comienzo del tratamiento.

³ Ver sección 4.4.

⁴ Los casos de ideación suicida y comportamiento suicida se notificaron durante el tratamiento con duloxetine o poco después de la interrupción del mismo (ver sección 4.4).

⁵ Los casos de agresividad e ira se han notificado principalmente al principio del tratamiento o después de la interrupción del mismo.

⁶ Frecuencia estimada de las notificaciones de reacciones adversas de la vigilancia post-comercialización; no se observaron en ensayos clínicos controlados con placebo.

⁷ Sin diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo.

⁸ Las caídas fueron más comunes en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

⁹ Frecuencia estimada en base a todos los datos de los ensayos clínicos.

¹⁰ Frecuencia estimada basada en ensayos clínicos controlados con placebo

¹¹ Frecuencia estimada de reacciones adversas notificadas durante el seguimiento de la comercialización; no se han observado en ensayos clínicos controlados con placebo.

c. Descripción de determinadas reacciones adversas

La interrupción del tratamiento con duloxetine (particularmente cuando se lleva a cabo de forma brusca) con frecuencia conduce a la aparición de síntomas de retirada.

Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia o sensación de descarga eléctrica, especialmente en la cabeza), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, mialgia, irritabilidad, diarrea, hiperhidrosis y vértigo.

Generalmente, para los ISRS e IRSN 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 duloxetine, se realice una reducción gradual de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

El intervalo QT corregido en función de la frecuencia cardiaca 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.

En la fase aguda de 12 semanas de tres ensayos clínicos con duloxetina en pacientes con dolor neuropático diabético, se observaron incrementos pequeños, 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 éstos parámetros analíticos mostraron una ligera disminución en el grupo de terapia habitual.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis de duloxetina con dosis de 5.400 mg, sola o en combinación con otros medicamentos. Se han notificado algunos casos de sobredosis mortales con duloxetina, principalmente en combinación con otros medicamentos, pero también con duloxetina sola a una dosis de aproximadamente 1000 mg. Los signos y síntomas de sobredosificación (duloxetina sola o en combinación con otros medicamentos) incluyeron somnolencia, coma, síndrome serotoninérgico, convulsiones, vómitos y taquicardia.

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos, código ATC: N06AX21

Mecanismo de acción

La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT) y de noradrenalina (NA). Inhibe débilmente la recaptación de dopamina sin una afinidad significativa por los receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos.

Efectos farmacodinámicos

En los estudios realizados en animales, el aumento de los niveles de 5-HT y NA en la médula espinal sacra produjo un incremento del tono uretral por aumento de la estimulación, por parte del nervio pudendo, del músculo estriado del esfínter uretral, solamente durante la fase de almacenamiento vesical del ciclo miccional. Se cree que en las mujeres un mecanismo similar da lugar a un cierre uretral más fuerte durante

el almacenamiento vesical con esfuerzo físico, lo cual explicaría la eficacia de la duloxetina en el tratamiento de las mujeres con IUE.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de 40 mg de duloxetina administrados dos veces al día en el tratamiento de la IUE se estableció en cuatro ensayos clínicos, doble ciego, controlados con placebo y que aleatorizaron a 1913 mujeres (de 22 a 83 años de edad) con IUE; de éstas, 958 fueron asignadas de manera aleatoria al tratamiento con duloxetina y 955 al tratamiento con placebo. Las principales medidas de eficacia fueron la frecuencia de episodios de incontinencia (FEI), obtenida de los diarios miccionales y la puntuación de un cuestionario de calidad de vida específico para incontinencia (I-QOL, Incontinence Quality of Life Questionnaire).

Frecuencia de episodios de incontinencia: En los cuatro estudios, el grupo tratado con duloxetina presentó un descenso mediano del 50% o superior de la FEI en comparación con el 33 % del grupo tratado con placebo. Se observaron diferencias en todas las visitas, después de las 4 semanas (duloxetina 54 % y placebo 22%), 8 semanas (52% y 29%) y 12 semanas (52% y 33%) de la toma del medicamento.

En un estudio adicional limitado a pacientes con IUE grave, todas las respuestas con duloxetina se alcanzaron en un plazo de dos semanas.

La eficacia de duloxetina no ha sido evaluada más allá de los 3 meses en estudios controlados con placebo. No se ha demostrado beneficio clínico de duloxetina en comparación con placebo en mujeres con IUE leve, definida en ensayos aleatorizados como FEI < 14 episodios por semana. En estas mujeres, duloxetina puede no proporcionar un beneficio superior al proporcionado por intervenciones conductuales más conservadoras.

Calidad de vida: Los resultados del cuestionario de calidad de vida de incontinencia (I-QOL) mejoraron significativamente en el grupo de pacientes tratados con duloxetina si se compara con los pacientes tratados con placebo (mejoría de la puntuación 9,2 versus 5,9, $p < ,001$). Utilizando una escala de mejoría global (PGI, Patient Global Improvement), el número de mujeres que tomaban duloxetina, que consideraron que sus síntomas de incontinencia de esfuerzo mejoraban, fue significativamente mayor que el de las que tomaban placebo (64,6 % versus 50,1 %, $p < ,001$).

Duloxetina y cirugía de continencia previa: Hay un reducido número de resultados que sugiere que los beneficios de duloxetina no están disminuidos en mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo que han sido sometidas previamente a cirugía de continencia.

Duloxetina y rehabilitación muscular del suelo pélvico (RMSP): Durante un estudio ciego, aleatorizado y controlado de 12 semanas de duración duloxetina demostró mayores reducciones de la FEI en comparación con placebo o con la rehabilitación muscular del suelo pélvico sólo. La terapia combinada (duloxetina + rehabilitación muscular del suelo pélvico) mostró mayor mejoría en el uso de compresas y en las medidas específicas de calidad de vida que duloxetina solo o la rehabilitación muscular del suelo pélvico sola.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular del medicamento de referencia del principio activo duloxetina de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con duloxetina en los diferentes grupos de la población pediátrica en incontinencia urinaria de esfuerzo (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La duloxetina se administra como un enantiómero único. Se metaboliza intensamente por enzimas oxidativas (CYP1A2 y el polimórfico CYP2D6), y posteriormente experimenta conjugación. La farmacocinética muestra una gran variabilidad interindividual (generalmente 50-60%), en parte debida al sexo, edad, consumo de tabaco y estado metabolizador del CYP2D6.

Absorción: La duloxetina se absorbe bien tras la administración oral, alcanzando el valor de $C_{\text{máx}}$ a las 6 horas de la administración de la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de duloxetina va de 32% a 80% (media de 50 %; N=8 pacientes). Los alimentos retrasan el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima, de 6 a 10 horas y disminuyen ligeramente el grado de absorción (aproximadamente un 11%). Estos cambios no tienen ninguna importancia clínica.

Distribución: La duloxetina se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas, tanto a la albúmina como a la alfa-1 glicoproteína ácida. La unión a proteínas no se ve afectada por la insuficiencia hepática o renal.

Biotransformación: La duloxetina se metaboliza intensamente y los metabolitos se excretan principalmente en la orina. Tanto el citocromo P450-2D6 como el 1A2 catalizan la formación de los dos principales metabolitos, el conjugado glucurónico de la 4-hidroxi duloxetina y el conjugado sulfato de la 5-hidroxi 6-metoxiduloxetina. Basándose en estudios *in vitro*, se considera que los metabolitos circulantes de duloxetina son farmacológicamente inactivos. No se ha investigado específicamente la farmacocinética de duloxetina en pacientes con un metabolismo lento en relación con el CYP2D6. Hay un reducido número de datos que sugieren que los niveles plasmáticos de duloxetina son más altos en estos pacientes.

Eliminación: La vida media de eliminación de la duloxetina después de una dosis oral oscila entre 8 a 17 horas (media de 12 horas). Después de una dosis intravenosa el aclaramiento plasmático de duloxetina varía de 22 l/hora a 46 l/hora (media de 36 l/hora). Después de una dosis oral el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina oscila entre 33 y 261 l/hora (media de 101 l/hora).

Poblaciones especiales:

Sexo: Se han identificado diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres (el aclaramiento plasmático aparente es aproximadamente un 50 % menor en mujeres). Basándose en la superposición del rango de aclaramiento, las diferencias farmacocinéticas debidas al sexo no justifican la recomendación de utilizar una dosis menor para mujeres.

Edad: Se han identificado diferencias en la farmacocinética entre mujeres jóvenes y de edad avanzada (≥ 65 años de edad) (el AUC es aproximadamente un 25% mayor y la vida media es aproximadamente más prolongada en los pacientes de edad avanzada), aunque la magnitud de estos cambios no es suficiente como para justificar ajustes en la dosis.

Insuficiencia renal: Las pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ERFT) sometidas a diálisis tuvieron valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC de duloxetina dos veces más altos que los presentados las sanas. Los datos farmacocinéticos de duloxetina son escasos en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática moderada (Child Pugh clase B) afectó a la farmacocinética de duloxetina. En comparación con sujetos sanos, el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina fue un 79 % más bajo, la vida media terminal aparente fue 2.3 veces mayor y el AUC fue 3.7 veces más alta en pacientes con insuficiencia hepática moderada. La farmacocinética de duloxetina y sus metabolitos no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática leve o grave.

Mujeres en periodo de lactancia: Se estudió la disposición de duloxetina en 6 madres en periodo de lactancia que se encontraban como mínimo a 12 semanas *post partum*. Se detectó duloxetina en la leche materna y las concentraciones en el estado de equilibrio en leche materna fueron aproximadamente un cuarto de las plasmáticas. La cantidad de duloxetina en leche materna es de aproximadamente 7 $\mu\text{g}/\text{día}$ para dosis de 40 mg dos veces al día. La lactancia no afecta a la farmacocinética de duloxetina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La duloxetina no mostró genotoxicidad en una batería estándar de pruebas y tampoco tuvo efectos carcinogénicos en ratas. En el estudio carcinogénico en ratas se observaron células multinucleadas en el hígado sin otros cambios histopatológicos. Se desconocen el mecanismo subyacente y la relevancia clínica.

Los ratones hembra que recibieron duloxetina durante 2 años presentaron una mayor incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares únicamente a la dosis más alta (144 mg/kg/día), pero se consideraron secundarios a la inducción de enzimas microsomales hepáticas. Se desconoce la relevancia que estos resultados obtenidos en ratones puedan tener en los humanos. Ratas hembra que estaban recibiendo duloxetina antes y durante el apareamiento y en la primera etapa de la gestación presentaron un descenso en el consumo de comida y en el peso corporal de las madres, interrupción del ciclo estral, disminución en el índice de nacidos vivos, disminución de la supervivencia de la progenie y retraso del crecimiento de la progenie a niveles de exposición sistémica que se estimó que eran, como mucho, la exposición clínica máxima (AUC). En un estudio de embriotoxicidad en el conejo, se observó una mayor incidencia de malformaciones cardiovasculares y esqueléticas a niveles sistémicos de exposición por debajo de la exposición clínica máxima (AUC). En otro estudio en el que se analizó una sal de duloxetina diferente a dosis más altas no se observaron malformaciones. En el estudio de toxicidad pre y postnatal en rata, la duloxetina tuvo efectos adversos sobre el comportamiento en las crías a niveles de exposición sistémica por debajo de la exposición clínica máxima (AUC).

Estudios en ratas jóvenes mostraron efectos transitorios en el neurocomportamiento, así como un descenso significativo de peso e ingesta de alimentos, inducción de enzimas hepáticas, vacuolización hepatocelular a 45 mg/kg/día. El perfil de toxicidad general de duloxetina en ratas jóvenes fue parecido al de ratas adultas. Se estableció que 20 mg/kg/día era el nivel de exposición sin efectos adversos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Esferas de azúcar (conteniendo sacarosa y almidón de maíz)

Hipromelosa 606

Talco (E-553b)

Sacarosa

Acetato succinato de hipromelosa grado HF y MF

Citrato de trietilo (E-1505)

Cubierta de la cápsula:

Gelatina

Dióxido de titanio (E-171)

Índigotina (E-132)

Óxido de hierro rojo (E-172) (sólo para la dosis de 40 mg)

Óxido de hierro amarillo (E-172) (sólo para la dosis de 40 mg)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

27 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC/Aluminio.

Duloxetina Kern Pharma 20 mg cápsulas duras gastroresistentes está disponible en envases normales de 56 cápsulas y en envases clínicos de 100 cápsulas.

Duloxetina Kern Pharma 40 mg cápsulas duras gastroresistentes está disponible en envases normales de 28 y 56 cápsulas, y en envases clínicos de 100 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Duloxetina Kern Pharma 20 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG, nº reg.: 79.730

Duloxetina Kern Pharma 40 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG, nº reg.: 79.732

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2019