

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Uxagam 30 mg cápsulas duras gastrorresistentes

Uxagam 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Uxagam 30 mg

Cada cápsula contiene 30 mg de duloxetina (en forma de hidrocloreto).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 23,5 mg de sacarosa

Uxagam 60 mg

Cada cápsula contiene 60 mg de duloxetina (en forma de hidrocloreto).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 47,0 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura gastrorresistente.

Uxagam 30 mg cápsulas duras gastrorresistentes

Cápsula dura de gelatina, de color blanco opaco/azul opaco, de tamaño «3» (15,80 mm de longitud), impresa en el cuerpo con un «157» en tinta verde y en la tapa con una «A» en tinta verde, que contiene en su interior gránulos de color blanco a blanquecino.

Uxagam 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes

Cápsula dura de gelatina, de color azul opaco/verde opaco, de tamaño «1» (19,30 mm de longitud), impresa en el cuerpo con un «158» en tinta blanca y en la tapa con una «A» en tinta blanca, que contiene en su interior gránulos de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del trastorno depresivo mayor.

Tratamiento del dolor neuropático periférico diabético.

Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizado.

Uxagam está indicado en adultos.

Consulte la información completa en la sección 5.1.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Trastorno depresivo mayor

Las dosis inicial y de mantenimiento recomendadas es de 60 mg una vez al día, acompañado o no de las comidas. En los ensayos clínicos se ha estudiado la seguridad de las dosis superiores a 60 mg/día una vez al día, hasta una dosis máxima de 120 mg/día. No obstante, no se dispone de datos clínicos que sugieran que los pacientes que no respondan a la dosis inicial recomendada puedan beneficiarse de ajustes ascendentes de la dosis.

La respuesta terapéutica se suele observar a las 2-4 semanas de tratamiento.

Una vez que se haya consolidado la respuesta antidepressiva, se recomienda continuar con el tratamiento durante varios meses, a fin de evitar las recaídas. En el caso de los pacientes que respondan a la duloxetina y que presenten antecedentes previos de episodios repetidos de depresión mayor, se podría considerar un tratamiento a largo plazo adicional con una dosis de 60-120 mg/día.

Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis de inicio recomendada en pacientes que padezcan un trastorno de ansiedad generalizada es de 30 mg una vez al día, independientemente de las comidas. En el caso de los pacientes que no muestren una respuesta adecuada, la dosis se debe aumentar hasta 60 mg, que es la dosis de mantenimiento habitual en la mayoría de los pacientes.

En el caso de pacientes que también presenten un trastorno depresivo mayor concomitante, la dosis de inicio y la de mantenimiento es de 60 mg una vez al día (consulte también la dosis recomendada indicada anteriormente).

Se ha demostrado que las dosis de hasta 120 mg al día son eficaces y su seguridad se ha evaluado en los ensayos clínicos. Por lo tanto, en aquellos pacientes que muestren una respuesta insuficiente con dosis de 60 mg se puede realizar un ajuste ascendente de la dosis hasta 90 mg o 120 mg. El ajuste ascendente de la dosis se debe basar en la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Una vez que se haya consolidado la respuesta, se recomienda continuar con el tratamiento durante varios meses, a fin de evitar las recaídas.

Dolor neuropático periférico diabético

La dosis de inicio y de mantenimiento recomendada es de 60 mg al día, acompañada o no de las comidas. En los ensayos clínicos se ha estudiado la seguridad de dosis superiores a 60 mg una vez al día, hasta una dosis máxima de 120 mg/día, administrada en distintas tomas debidamente dividida. La concentración plasmática de la duloxetina muestra una gran variabilidad de un paciente a otro (ver sección 5.2), por lo que algunos pacientes con una respuesta parcial a la dosis de 60 mg se podrían beneficiar de una dosis mayor.

La respuesta al tratamiento se debe evaluar una vez hayan transcurrido 2 meses. Es poco probable que los pacientes que no muestren una respuesta inicial adecuada muestren una respuesta adicional transcurrido este período de tiempo.

El beneficio terapéutico se debe evaluar de nuevo periódicamente (al menos cada tres meses) (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada únicamente basándose en la edad. No obstante, al igual que con cualquier otro medicamento, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada, en especial con duloxetina 120 mg al día para el tratamiento del trastorno depresivo mayor o el trastorno de ansiedad generalizada, en cuyo caso los datos son limitados (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se debe utilizar duloxetina en pacientes con enfermedad hepática que produzca una insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 5.2).

Insuficiencia renal

En el caso de pacientes con una alteración de la función renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30-80 ml/min) no es necesario el ajuste de la pauta posológica. No se debe emplear duloxetina en pacientes que padezcan una insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Duloxetina no se debe utilizar en niños ni adolescentes menores de 18 años para la indicación del tratamiento del trastorno depresivo mayor por motivos de seguridad y eficacia (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de duloxetina en niños de 7 a 17 años en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8, 5.1 y 5.2.

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la duloxetina en el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético. No se dispone de datos

Interrupción del tratamiento

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se interrumpe el tratamiento con duloxetina, la dosis se debe reducir gradualmente durante un período mínimo de una a dos semanas para disminuir el riesgo de aparición de síntomas de abstinencia (ver secciones 4.4 y 4.8). Si tras la disminución de la dosis o al interrumpir el tratamiento surgen síntomas intolerables, se puede considerar la reanudación de la dosis prescrita previamente. El facultativo puede seguir disminuyendo la dosis posteriormente, pero con un ritmo más gradual.

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

El uso simultáneo de duloxetina e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) irreversibles y no selectivos está contraindicado (ver sección 4.5).

Hepatopatía que conduzca a una insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

No se debe usar duloxetina en combinación con fluvoxamina, ciprofloxacina o enoxacina (es decir, inhibidores potentes de la enzima CYP1A2), ya que la combinación produce concentraciones plasmáticas elevadas de duloxetina (ver sección 4.5).

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

El inicio del tratamiento con duloxetina está contraindicado en pacientes que padezcan una hipertensión no controlada que pudiera exponer a los pacientes a un posible riesgo de crisis hipertensiva (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Manía y convulsiones

El uso de duloxetina se debe ejercer con precaución en pacientes que presenten antecedentes de manía o un diagnóstico de trastorno bipolar y/o convulsiones.

Midriasis

Se han notificado casos de midriasis relacionados con la duloxetina, por lo que se deberá extremar la precaución cuando se recete duloxetina a pacientes que presenten una tensión intraocular elevada o un riesgo de padecer glaucoma de ángulo cerrado agudo.

Tensión arterial y frecuencia cardíaca

El uso de duloxetina se ha relacionado con un aumento de la tensión arterial e hipertensión clínicamente significativa en algunos pacientes. Esto puede deberse al efecto noradrenérgico de la duloxetina. Se han notificado casos de crisis hipertensivas con el uso de duloxetina, en especial en pacientes con una hipertensión preexistente. Por tanto, se recomienda controlar la tensión arterial de los pacientes que padezcan una hipertensión conocida u otra cardiopatía, en especial durante el primer mes de tratamiento. Se deberá extremar la precaución cuando se use duloxetina en pacientes que padezcan enfermedades que puedan verse afectadas por un aumento de la frecuencia cardíaca o por un aumento de la tensión arterial. También se debe extremar la precaución cuando se emplee duloxetina con fármacos que puedan afectar a su metabolismo (ver sección 4.5). En el caso de pacientes que experimenten un aumento sostenido de la tensión arterial mientras estén en tratamiento con duloxetina, se deberá considerar la reducción de la dosis o la retirada gradual (ver sección 4.8). El tratamiento con duloxetina no se debe iniciar en pacientes que padezcan una hipertensión no controlada (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

En los pacientes que padecen una insuficiencia renal grave y están sometidos a hemodiálisis (aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min) se produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de duloxetina. Consulte la información relativa a los pacientes con insuficiencia renal grave de la sección 4.3. Consulte la información relativa a los pacientes con una alteración de la función renal leve o moderada de la sección 4.2.

Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros serotoninérgicos, el tratamiento con duloxetina puede provocar un síndrome serotoninérgico —un trastorno potencialmente mortal—, en especial, con el uso simultáneo de otros serotoninérgicos (incluidos los antidepresivos tricíclicos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina [ISRS] y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina [IRSN] o los triptanos), con fármacos que afecten al metabolismo de la serotonina como los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), con antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos que puedan afectar a los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos (ver secciones 4.3 y 4.5).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir alteraciones del nivel de conciencia (p. ej., agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (p. ej., taquicardia, tensión arterial inestable e hipertermia), anomalías neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, descoordinación) o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos y diarrea).

Si el tratamiento simultáneo con duloxetina y otros fármacos serotoninérgicos que puedan afectar a los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos o dopaminérgicos está justificado desde el punto de vista clínico, se recomienda someter al paciente a observación, en especial durante el inicio del tratamiento y cuando se aumente la dosis.

Hierba de San Juan

Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante el uso simultáneo de duloxetina y productos elaborados a base de hierbas medicinales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Suicidio

Trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizado:

La depresión está asociada a un aumento del riesgo de ideaciones suicidas, autoagresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). El riesgo permanece hasta que aparezca una remisión significativa. Debido a que es posible que no se produzca una mejoría durante las primeras semanas del tratamiento (o más adelante), se deberá vigilar estrechamente a estos pacientes hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica general demuestra que el riesgo de suicidio podría aumentar durante las etapas tempranas de la recuperación.

Otros trastornos psiquiátricos para los que está indicada la duloxetina también pueden estar asociados a un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos podrían estar asociados al trastorno depresivo mayor. Por tanto, al tratar a pacientes con trastorno depresivo mayor se deberán tener las mismas precauciones que al tratar a los pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Aquellos pacientes que tengan antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o los que muestren un grado significativo de ideaciones suicidas antes de iniciar el tratamiento presentan un riesgo mayor de padecer ideaciones suicidas o comportamiento suicida y deberán someterse a una vigilancia estrecha durante el tratamiento. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo sobre antidepresivos en pacientes con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de desarrollar comportamientos suicidas en los pacientes tratados con antidepresivos, en comparación con el placebo administrado a pacientes de menos de 25 años de edad.

Se han notificado casos de ideaciones suicidas y comportamientos suicidas durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

La vigilancia estrecha de los pacientes, sobre todo en aquellos que presenten un riesgo elevado, debe ir acompañada de tratamiento farmacológico, especialmente al inicio del tratamiento y tras la modificación de la dosis. Se debe advertir a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) de la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamiento suicida, así como cualquier alteración de la conducta anómala, y deben solicitar asistencia médica si aparecen estos síntomas.

Dolor neuropático periférico diabético:

Al igual que con otros medicamentos con una acción farmacológica semejante (antidepresivos), se han notificado casos aislados de ideación y comportamiento suicidas durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la retirada del tratamiento. Respecto a los factores de riesgo de las tendencias suicidas en la depresión, consulte la información anterior. Los facultativos médicos deben instar a los pacientes a que notifiquen en todo momento cualquier pensamiento o sentimiento ansioso.

Población pediátrica y adolescentes menores de 18 años de edad

No se recomienda el uso de Uxagam en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. En los ensayos clínicos se observaron con mayor frecuencia comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (principalmente, agresividad, comportamiento negativista e ira) en niños y adolescentes tratados con antidepresivos, en comparación con los tratados con placebo. Si aun así se toma la decisión de tratar al paciente pediátrico por una necesidad clínica, este debe someterse a una vigilancia estrecha por si aparecen síntomas suicidas (ver sección 5.1). Además, tampoco se dispone de

datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes relativos al crecimiento, la madurez y el desarrollo conductual y cognitivo (ver sección 4.8).

Hemorragia

Se han notificado casos de anomalías hemorrágicas, como equimosis, púrpura y hemorragia gastrointestinal, con el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), lo que incluye a la duloxetina. Duloxetina puede aumentar el riesgo de hemorragia post parto (ver sección 4.6). Se recomienda precaución en pacientes que estén tomando anticoagulantes o fármacos que se sepa que afectan a la actividad trombocítica (p. ej., AINE o ácido acetilsalicílico [AAS]) y en pacientes con antecedentes de tendencia a la hemorragia.

Hiponatremia

Se han notificado casos de hiponatremia con la administración de duloxetina, lo que incluye casos de concentraciones séricas de sodio inferiores a 110 mmol/l. La hiponatremia se puede deber a un síndrome de secreción inadecuada de vasopresina (SIADH). La mayor parte de los casos de hiponatremia se notificaron en la población de edad avanzada, en especial cuando también existían antecedentes recientes de un desequilibrio hídrico o una enfermedad que predispusiera a ello. En los pacientes que presenten un aumento del riesgo de padecer una hiponatremia se debe extremar la precaución, como es el caso de la población de edad avanzada, pacientes cirróticos, deshidratados o tratados con diuréticos.

Interrupción del tratamiento

Cuando se interrumpe el tratamiento, es frecuente observar síntomas de abstinencia, en especial cuando la interrupción es brusca (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos se observaron acontecimientos adversos debidos a la retirada brusca del tratamiento en aproximadamente el 45 % de los pacientes tratados con duloxetina y el 23 % de los pacientes que tomaron placebo. El riesgo de experimentar síntomas de abstinencia observados con ISRS e IRSN puede depender de varios factores, incluidas la duración y la dosis del tratamiento, así como el ritmo de reducción de la dosis. Las reacciones adversas que se han notificado con una frecuencia mayor se enumeran en la sección 4.8. En términos generales, estos síntomas son de leves a moderados, aunque en algunos pacientes la intensidad puede ser grave. Suelen aparecer en los primeros días de la retirada del tratamiento, pero se han notificado casos muy raros de estos síntomas en pacientes que habían perdido una dosis sin darse cuenta. Por lo general, estos síntomas se resuelven espontáneamente y suelen remitir en el plazo de 2 semanas, aunque en algunas personas podrían perdurar más en el tiempo (2-3 meses o más). Por lo tanto, se recomienda reducir gradualmente la dosis de duloxetina cuando se interrumpa el tratamiento a lo largo de un período mínimo de 2 semanas, en función de las necesidades del paciente (ver sección 4.2).

Población de edad avanzada

Se dispone de pocos datos relativos al uso de duloxetina 120 mg en la población de edad avanzada con trastornos depresivos mayores y trastorno de ansiedad generalizada. Por lo tanto, se debe extremar la precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada con la pauta posológica máxima (ver secciones 4.2 y 5.2).

Acatisia y agitación psicomotora

El empleo de duloxetina se ha asociado al desarrollo de acatisia, caracterizada por un desasosiego subjetivo desagradable o doloroso y la necesidad de moverse, acompañada a menudo de la incapacidad para sentarse o permanecer quieto. Es probable que esto suceda durante las primeras semanas de tratamiento. El aumento de la dosis en pacientes que desarrollen estos síntomas podría ser perjudicial.

Fármacos que contienen duloxetina

La duloxetina se usa en distintas indicaciones terapéuticas y con distintas marcas comerciales (tratamiento del dolor neuropático diabético, trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada e incontinencia urinaria de esfuerzo). Se debe evitar el uso simultáneo de más de uno de estos fármacos.

Hepatitis y aumento de la concentración de enzimas hepáticas

Se han notificado casos de lesión hepática, incluso aumentos graves de las enzimas hepáticas (> 10 veces el límite superior de normalidad), hepatitis e ictericia con el uso de duloxetina (ver sección 4.8). La mayoría

de ellos se produjo en los primeros meses de tratamiento. El patrón de la lesión hepática fue de predominio hepatocelular. Duloxetina se debe emplear con precaución en pacientes que estén siendo tratados con otros fármacos que estén relacionados con el daño hepático.

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.

Uxagam contiene sacarosa,

por lo que los pacientes con problemas de intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento

Uxagam contiene sodio,

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, esto es, esencialmente “exanto de sodio”

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO):

Debido al riesgo de padecer un síndrome serotoninérgico, no se debe utilizar duloxetina en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) irreversibles y no selectivos o en los 14 días como mínimo posteriores a la interrupción del tratamiento con un IMAO. Teniendo en cuenta la semivida de la duloxetina, se deben dejar transcurrir al menos 5 días después de la interrupción del tratamiento con Uxagam antes de comenzar el tratamiento con IMAO (ver sección 4.3).

No se recomienda el uso simultáneo de duloxetina e IMAO reversibles y selectivos como la moclobemida (ver sección 4.4). El antibiótico linezolid es un IMAO reversible y no selectivo y no se debe administrar a pacientes tratados con duloxetina (ver sección 4.4).

Inhibidores de la CYP1A2:

Puesto que la enzima CYP1A2 está implicada en el metabolismo de la duloxetina, el uso simultáneo de duloxetina e inhibidores potentes de la CYP1A2 puede tener como resultado un aumento de las concentraciones de duloxetina. La fluvoxamina (100 mg, una vez al día) —un inhibidor potente de la CYP1A2— reduce la eliminación plasmática aparente de la duloxetina en aproximadamente el 77 % y aumenta 6 veces el AUC_{0-t}. Por tanto, no se debe administrar duloxetina en combinación con inhibidores potentes de la CYP1A2 como la fluvoxamina (ver sección 4.3).

Medicamentos que actúan en el sistema nervioso central (SNC):

No se ha evaluado de forma sistemática el riesgo del uso combinado de duloxetina y otros fármacos activadores del SNC, salvo en los casos que se describen en este apartado. Por consiguiente, se recomienda extremar la precaución cuando se tome duloxetina en combinación con otros medicamentos o sustancias que actúen a nivel central, lo que incluye alcohol y sedantes (p. ej., benzodiacepinas, morfinomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital y antihistaminas sedantes).

Agentes serotoninérgicos:

En raras ocasiones se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento simultáneo con ISRS/IRSN y agentes serotoninérgicos. Se recomienda precaución cuando se utilice duloxetina de forma simultánea con agentes serotoninérgicos como los ISRS, los IRSN, los antidepresivos tricíclicos como la clomipramina o la amitriptilina, los IMAO como la moclobemida o el linezolid, la

hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o los triptanos, tramadol, buprenorfina, petidina y triptófano (ver sección 4.4).

Efecto de la duloxetina en otros medicamentos

Fármacos metabolizados por la enzima CYP1A2: La farmacocinética de la teofilina, que es un sustrato de la CYP1A2, no se vio afectada de forma significativa por la administración conjunta de duloxetina (60 mg, dos veces al día).

Fármacos metabolizados por la enzima CYP2D6:

La duloxetina es un inhibidor moderado de la CYP2D6. Cuando se administró duloxetina con una dosis de 60 mg, dos veces al día, con una dosis única de desipramina —un sustrato de la 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 AUC en el estado de equilibrio de la tolterodina (2 mg, dos veces al día) en un 71 %, pero no afecta a la farmacocinética de su metabolito activo 5-hidroxilo, y no se recomienda ningún ajuste de la pauta posológica. Se recomienda extremar la precaución cuando se administre duloxetina de forma conjunta con medicamentos que sean metabolizados predominantemente por la CYP2D6 (risperidona, antidepresivos tricíclicos [ADT] como la nortriptilina, la amitriptilina y la imipramina), en especial si tienen un índice terapéutico estrecho (como la flecainida, la propafenona y el metoprolol).

Anticonceptivos orales y otros esteroideos:

Los resultados de los estudios *in vitro* demuestran que la duloxetina no induce la actividad catalítica de la CYP3A. No se han realizado estudios específicos de interacciones *in vivo*.

Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios:

Se debe tener precaución cuando se combine duloxetina con anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios debido a un posible aumento del riesgo de hemorragia, atribuido a una interacción farmacodinámica. También se han notificado aumentos de los valores del índice internacional normalizado (IIN) cuando se administró duloxetina de forma conjunta a pacientes tratados con warfarina. Sin embargo, la administración simultánea de duloxetina y warfarina a voluntarios sanos, en condiciones de estado de equilibrio como parte de un estudio de farmacología clínica, no produjo ninguna variación clínicamente significativa del IIN respecto al valor basal ni en la farmacocinética de la warfarina R o S.

Efectos de otros fármacos en la duloxetina

Antiácidos y antagonistas de los receptores H₂:

La administración conjunta de duloxetina y antiácidos que contengan aluminio y magnesio o de duloxetina y famotidina no posee un efecto destacable en la tasa o el grado de absorción de la duloxetina tras la administración de una dosis de 40 mg por vía oral.

Inductores de la CYP1A2:

Los análisis farmacocinéticos poblacionales han demostrado que los fumadores presentan casi un 50 % menos de concentraciones plasmáticas de duloxetina, en comparación con los no fumadores.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

En los estudios realizados en animales, duloxetina no tuvo efecto sobre la fertilidad masculina, y los efectos en hembras fueron solo evidentes en dosis que causaron toxicidad materna.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de duloxetina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción con concentraciones de exposición sistémica (AUC) de duloxetina inferiores a las concentraciones máximas de exposición clínica (ver sección 5.3).

Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Los datos epidemiológicos han sugerido que el uso de ISRS durante el embarazo, en especial en los últimos meses de embarazo, puede aumentar el riesgo de padecer hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HPPN). Aunque no existen estudios que hayan investigado la relación de la HPPN con el tratamiento con IRSN, este posible riesgo del uso de duloxetina no se puede descartar, 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. Los síntomas de abstinencia observados con el uso de duloxetina pueden incluir hipotonía, temblores, nerviosismo, dificultad en la alimentación, dificultad respiratoria y convulsiones. La mayoría de los casos se han producido tanto en el momento del nacimiento como durante los primeros días de vida.

Datos observacionales proporcionan evidencia de un mayor riesgo (menos de 2 veces) de hemorragia posparto cuando la exposición a duloxetina ocurre durante el mes anterior al nacimiento

Únicamente se debe utilizar duloxetina durante el embarazo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto. Se debe advertir a las mujeres que deben comunicar a su médico si se quedan embarazadas o tienen la intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento.

Lactancia

La duloxetina se excreta muy poco en la leche materna humana, según un estudio realizado en 6 pacientes en período 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 materna (ver sección 5.2). Puesto que se desconoce la seguridad de la duloxetina en los lactantes, no se recomienda el uso de duloxetina durante la lactancia.

Fertilidad

La duloxetina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad masculina, y los efectos observados en mujeres solo fueron patentes con dosis que provocaron toxicidad materna.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con duloxetina fueron náuseas, cefalea, boca seca, somnolencia y mareos. No obstante, la mayoría de las reacciones adversas frecuentes fueron de leves a moderadas, comenzaron por lo general al inicio del tratamiento, y la mayoría de ellas tendió a remitir con la continuación del tratamiento.

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

Tabla 1: Reacciones adversas

Frecuencia estimada: 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Dentro de cada grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran en orden descendente de gravedad.

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
<i>Infecciones e infestaciones</i>				
		Laringitis		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				
			Reacción anafiláctica Hipersensibilidad	
<i>Trastornos endocrinos</i>				
			Hipotiroidismo	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>				
	Disminución del apetito	Hiper glucemia (notificada principalmente en pacientes diabéticos)	Deshidratación Hiponatremia SIADH ⁶	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>				
	Insomnio Agitación Disminución de la libido Ansiedad Orgasmos anormales Sueños	Ideación suicida ^{5,7} Trastornos del sueño Bruxismo Desorientación Apatía	Comportamiento suicida ^{5,7} Manía Alucinaciones Agresividad e ira ⁴	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>				
Cefalea	Mareo Letargo Temblores Parestesia	Mioclónia Acatisia ⁷ Nerviosismo Alteración de la atención Disgeusia Discinesia Síndrome de las piernas inquietas Sueño deficiente	Síndrome serotoninérgico ⁶ Convulsiones ¹ Agitación psicomotora ⁶ Síntomas extrapiramidales ⁶	
<i>Trastornos oculares</i>				
	Visión borrosa	Midriasis Alteraciones visuales	Glaucoma	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				
	Acúfenos ¹	Vértigo Dolor de oídos		
<i>Trastornos cardíacos</i>				

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
	Palpitaciones	Taquicardia Arritmia supraventricular, principalmente fibrilación auricular		
<i>Trastornos vasculares</i>				
	Aumento de la tensión arterial ³ Rubor	Síncope ² Hipertensión ^{3,7} Hipotensión ² ortostática Frialdad periférica	Crisis hipertensiva ^{3,6}	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>				
	Bostezos	Sensación de opresión en la garganta Epistaxis	Enfermedad Pulmonar intersticial ¹⁰ Neumonía eosinofílica ⁶	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Náuseas Boca seca	Estreñimiento Diarrea Dolor abdominal Vómitos Dispepsia Flatulencia	Hemorragia gastrointestinal Gastroenteritis Eructos Gastritis Disfagia	Estomatitis Hematoquecia Halitosis Colitis microscópica ⁹	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				
		Hepatitis Concentración elevada de las enzimas hepáticas (ALAT, ASAT, 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 Reacciones de fotosensibilidad Aumento de la tendencia a los hematomas	Síndrome de Stevens-Johnson ⁶ Edema angioneurótico ⁶	Vasculitis cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>				
	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares	Tensión muscular Fasciculaciones musculares	Trismo	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>				

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
	Disuria Polaquiuria	Retención urinaria Dificultad para iniciar la micción Nicturia Poliuria Flujo de la orina disminuido	Olor de orina anormal	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				
	Disfunción eréctil Trastorno de la eyaculación Eyaculación retardada	Hemorragia vaginal Trastornos menstruales Disfunción sexual Dolor testicular	Síntomas menopáusicos Galactorrea Hiperprolactinemia Hemorragia postparto ⁶	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>				
	Caídas ⁸ Fatiga	Dolor torácico ⁷ Sensación anormal Sensación de frío Sed Escalofríos Malestar general Sensación de calor Alteración de la marcha		
<i>Exploraciones complementarias</i>				
	Disminución de peso	Aumento de peso Creatinfosfocinasa en sangre elevada Aumento de la concentración de potasio en sangre	Aumento de la concentración de colesterol en sangre	

¹ Los casos de convulsiones y los casos de acúfenos también se han notificado después de la interrupción del tratamiento.

² Los casos de hipotensión ortostática y síncope se han notificado principalmente al comienzo del tratamiento.

³ Ver sección 4.4.

⁴ Los casos de agresividad e ira se han notificado en particular al inicio del tratamiento o después de la interrupción de este.

⁵ Se han notificado casos de ideaciones suicidas y comportamientos suicidas durante el tratamiento con duloxetine o poco después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

⁶ Frecuencia estimada de las reacciones adversas notificadas durante el período de farmacovigilancia poscomercialización; no se observó en los ensayos clínicos controlados con placebo.

⁷ No existe una diferencia estadísticamente significativa con respecto al placebo.

⁸ Las caídas fueron más frecuentes en la población de edad avanzada (≥ 65 años).

⁹ Frecuencia estimada según los datos de los ensayos clínicos.

¹⁰ Frecuencia estimada basada en ensayos clínicos controlados con placebo

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

La interrupción del tratamiento con duloxetina (en especial cuando se realiza de forma brusca) suele conducir a la aparición de síntomas de abstinencia. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son: mareos, trastornos sensoriales (incluido parestesia o sensación de descarga eléctrica, principalmente en la cabeza), trastornos del sueño (incluido insomnio y sueños intensos), fatiga, somnolencia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, mialgia, irritabilidad, diarrea, hiperhidrosis y vértigo.

En términos generales, en el caso de los ISRS e IRSN, estos acontecimientos son de leve a moderados y se resuelven espontáneamente, aunque en algunos pacientes podrían ser más graves o prolongados. Por lo tanto, se recomienda realizar una reducción gradual de la dosis cuando el tratamiento con duloxetina ya no sea necesario (ver secciones 4.2 y 4.4).

En la fase aguda (12 semanas) de tres ensayos clínicos realizados con duloxetina en pacientes con dolor neuropático diabético, se observaron pequeños aumentos, aunque estadísticamente significativos, de las concentraciones de glucosa en sangre en ayunas en los pacientes tratados con duloxetina. Los valores de HbA_{1c} permanecieron estables, tanto en el grupo tratado con duloxetina como en el grupo tratado con placebo. En la fase de extensión de estos estudios, que duraron hasta 52 semanas, se observó un aumento de HbA_{1c} en el grupo tratado con duloxetina y el grupo tratado con el tratamiento de referencia, pero el aumento medio fue de un 0,3 % mayor en el grupo tratado con duloxetina. También se observó un pequeño aumento de la glucosa en sangre 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 tratado con el tratamiento de referencia.

El intervalo QT corregido en función de la frecuencia cardíaca de los pacientes que fueron tratados con duloxetina no difirió del observado en los pacientes tratados con placebo. No se observaron diferencias clínicamente significativas en las mediciones de los intervalos QT, PR, QRS o QTcB entre los pacientes tratados con duloxetina y los tratados con placebo.

Población pediátrica

En los ensayos clínicos se trató con duloxetina a un total de 509 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 7 y 17 años que padecían trastorno depresivo mayor y a 241 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 7 y 17 años con trastorno de ansiedad generalizada. En términos generales, el perfil de reacciones adversas de la duloxetina en niños y adolescentes fue semejante al observado en adultos.

Un total de 467 pacientes pediátricos asignados en un principio al grupo de tratamiento con duloxetina de los ensayos clínicos experimentaron una disminución media del peso de 0,1 kg a las 10 semanas, en comparación con un aumento medio de 0,9 kg en 353 pacientes tratados con el placebo. Posteriormente, durante el período de extensión de cuatro a seis meses de duración, la media de estos pacientes presentó una tendencia a recuperar su percentil de peso basal previsto, según los datos poblacionales emparejados por la edad y el sexo.

En los estudios de hasta 9 meses de duración se observó una disminución global media del 1 % en el percentil de la estatura (disminución del 2 % en niños [7-11 años] y aumento del 0,3 % en adolescentes [12-17 años]) en los pacientes pediátricos tratados con duloxetina (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 5400 mg, sola o en combinación con otros medicamentos. Se han notificado algunos casos de sobredosis mortales de duloxetina, principalmente en combinación con otros medicamentos, pero también con duloxetina en monoterapia con una dosis de aproximadamente 1000 mg. Los signos y los síntomas de la sobredosis (duloxetina en monoterapia o en combinación con otros medicamentos) incluyeron somnolencia, coma, síndrome serotoninérgico, convulsiones, vómitos y taquicardia.

No se conoce un antídoto específico para la duloxetina, pero en el caso de que aparezca un síndrome serotoninérgico, se debe considerar un tratamiento específico (como un tratamiento con ciproheptadina y/o control de la temperatura). Se debe establecer una vía respiratoria. Se recomienda el control de las constantes cardíacas y vitales, además de adoptar las medidas sintomáticas y de soporte adecuadas. 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 posee un gran volumen de distribución, por lo que es poco probable que la diuresis forzada, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión 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 combinada de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA). Inhibe débilmente la recaptación de dopamina, sin presentar una afinidad significativa por los receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos. La duloxetina aumenta las concentraciones extracelulares de serotonina y noradrenalina en distintas regiones cerebrales de los animales, de forma dependiente de la dosis.

Efectos farmacodinámicos

En varios modelos preclínicos de dolor neuropático e inflamatorio, la duloxetina normalizó el umbral del dolor, y en un modelo de dolor persistente, atenuó el comportamiento al dolor. Se cree que la acción inhibitoria del dolor que presenta la duloxetina se produce como resultado de la potenciación de los mecanismos de acción inhibitorios descendentes del dolor en el sistema nervioso central.

Eficacia clínica y seguridad

Trastorno depresivo mayor:

La duloxetina se ha estudiado en un programa de investigación clínica que incluyó a 3158 pacientes (exposición de 1285 años-paciente) que cumplían los criterios de depresión mayor del DSM-IV. La eficacia de la duloxetina administrada a la dosis recomendada de 60 mg una vez al día se ha demostrado en tres de los tres estudios aleatorizados, con enmascaramiento doble, controlados con placebo y con dosis fijas en pacientes ambulatorios adultos que padecían trastorno depresivo mayor. En términos globales, la eficacia de la duloxetina se ha demostrado con dosis diarias comprendidas entre 60 y 120 mg en un total de cinco de los siete estudios aleatorizados, con enmascaramiento doble, controlados con placebo y con dosis fijas en pacientes ambulatorios adultos que padecían trastorno depresivo mayor.

La duloxetina demostró una superioridad estadística respecto al placebo, medida mediante la mejoría evaluada en la puntuación total de la escala de evaluación de la depresión de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D) de 17 apartados (que incluye tanto los síntomas emocionales como los somáticos de la depresión). Las tasas de respuesta y remisión también fueron más altas y estadísticamente

significativas con duloxetina, en comparación con el placebo. Únicamente una pequeña proporción de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos fundamentales padecía depresión grave (valores HAM-D basales ≥ 25).

En un estudio sobre la prevención de recaídas, los pacientes que respondieron a un tratamiento agudo en abierto con 60 mg de duloxetina una vez al día durante 12 semanas fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con 60 mg de duloxetina una vez al día o al grupo de tratamiento con placebo durante 6 meses más. La dosis de 60 mg de duloxetina una vez al día demostró una superioridad estadísticamente significativa, en comparación con el placebo ($p = 0,004$), en la variable principal de valoración —la prevención de recaídas de depresión—, medida por el tiempo transcurrido hasta la recaída. La incidencia de recaídas durante el período de seguimiento de 6 meses, con enmascaramiento doble, fue del 17 % en el caso de la duloxetina y del 29 % en el del placebo.

Durante el tratamiento con doble enmascaramiento, controlado con placebo y de 52 semanas de duración, los pacientes tratados con duloxetina que padecían un trastorno depresivo mayor (TDM) recurrente tuvieron un período sin síntomas significativamente más prolongado ($p \leq 0,001$) que los pacientes aleatorizados al grupo tratado con placebo. Todos los pacientes habían respondido previamente a la duloxetina durante el tratamiento en abierto con duloxetina (28-34 semanas de duración), con una dosis de 60-120 mg/día. Durante la etapa de tratamiento con enmascaramiento doble, controlado con placebo y de 52 semanas de duración, el 14,4 % de los pacientes tratados con duloxetina y el 33,1 % de los pacientes tratados con placebo experimentaron una reaparición de los síntomas depresivos ($p \leq 0,001$).

El efecto de una dosis de 60 mg de duloxetina una vez al día en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) con depresión se evaluó específicamente en un estudio que mostró una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la puntuación de la escala HAM-D-17 en el caso de los pacientes tratados con duloxetina, en comparación con el placebo. La tolerabilidad de la dosis de 60 mg de duloxetina una vez al día en los pacientes de edad avanzada fue comparable a la observada en los adultos más jóvenes. No obstante, los datos sobre los pacientes de edad avanzada expuestos a la dosis máxima (120 mg al día) son limitados, por lo que se recomienda tener precaución al tratar a esta población de pacientes.

Trastorno de ansiedad generalizada:

La duloxetina ha demostrado una superioridad estadísticamente significativa respecto al placebo en cinco de cinco ensayos clínicos, de los cuales, cuatro fueron estudios aleatorizados, con enmascaramiento doble y controlados con placebo, y uno fue un estudio de prevención de recaídas en pacientes adultos con trastorno de ansiedad generalizada.

La duloxetina ha demostrado una superioridad estadísticamente significativa respecto al placebo, medida mediante la mejoría evaluada en la puntuación total de la escala de evaluación de la ansiedad de Hamilton (*Hamilton Anxiety Scale*, HAM-A) y la puntuación global del deterioro funcional de la escala de discapacidad de Sheehan (*Sheehan Disability Scale*, SDS). Las tasas de respuesta y remisión también fueron más altas con duloxetina, en comparación con el placebo. La duloxetina mostró resultados de la eficacia comparables a la venlafaxina en términos de mejoría en la puntuación total de la escala HAM-A.

En un estudio sobre la prevención de recaídas, los pacientes que respondieron a un tratamiento agudo en abierto con duloxetina durante 6 meses fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con duloxetina o al grupo de tratamiento con placebo durante 6 meses más. Las dosis de 60-120 mg de duloxetina una vez al día demostraron una superioridad estadísticamente significativa, en comparación con el placebo ($p \leq 0,001$), en la prevención de recaídas, medida por el tiempo transcurrido hasta la recaída. La incidencia de recaídas durante el período de seguimiento de 6 meses, con enmascaramiento doble, fue del 14 % en el caso de la duloxetina y del 42 % en el del placebo.

La eficacia de la dosis de 30-120 mg de duloxetina (pauta posológica flexible), administrada una vez al día en pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad) que padecían trastorno de ansiedad generalizada se evaluó en un estudio que demostró una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación total de la escala HAM-A, en el caso de los pacientes tratados con duloxetina, en comparación con los pacientes que recibieron placebo. La eficacia y la seguridad de la dosis de 30-120 mg de duloxetina una vez al día en la

población de pacientes de edad avanzada con trastorno de ansiedad generalizada fueron semejantes a los observados en los estudios llevados a cabo en pacientes adultos más jóvenes. No obstante, los datos sobre los pacientes de edad avanzada expuestos a la dosis máxima (120 mg al día) son limitados y, por tanto, se recomienda tener precaución al usar esta dosis en esta población de pacientes.

Dolor neuropático periférico diabético:

La eficacia de la duloxetina como tratamiento del dolor neuropático diabético se estableció en 2 estudios aleatorizados, de 12 semanas de duración, con enmascaramiento doble, controlados con placebo y con dosis fijas, llevados a cabo en pacientes adultos (22-88 años) que padecían dolor neuropático diabético durante un período mínimo de 6 meses. Los pacientes que cumplían los criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor fueron excluidos de estos ensayos clínicos. La variable principal de valoración fue la media semanal del dolor medio determinado en 24 horas, recogido por los pacientes en un diario mediante una escala de Likert de 11 puntos.

Una dosis de 60 mg de duloxetina administrada una y dos veces al día disminuyó significativamente el dolor en los dos estudios, en comparación con el placebo. El efecto en algunos pacientes fue evidente en la primera semana de tratamiento. La diferencia de la mejoría media existente entre los dos grupos de tratamiento activo no fue significativa. Se registró una reducción del dolor notificada de al menos el 30 % en aproximadamente el 65 % de los pacientes tratados con duloxetina, en comparación con el 40 % de los tratados con placebo. Las cifras correspondientes a una reducción mínima del dolor del 50 % fueron 50 % y 26 %, respectivamente. Las tasas de respuesta clínica (mejoría del dolor del 50 % o superior) se analizaron en función de si los pacientes experimentaron o no somnolencia durante el tratamiento. En el caso de los pacientes que no experimentaron somnolencia, la respuesta clínica se observó en el 47 % de los que recibieron duloxetina y en el 27 % de los pacientes que recibieron placebo. Las tasas de respuesta clínica de los 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 % en los 60 primeros días de tratamiento logaran estos niveles posteriormente.

En un estudio en abierto, no controlado con placebo y a largo plazo, la disminución del dolor de los pacientes que habían respondido a un tratamiento agudo de 8 semanas de duración con una dosis de 60 mg de duloxetina administrada una vez al día se mantuvo durante otros 6 meses más, medida mediante la variación media en 24 horas en la puntuación del apartado del dolor del cuestionario breve del dolor (CVD).

Población pediátrica

La duloxetina no se ha estudiado en pacientes menores de 7 años. Se llevaron a cabo dos ensayos clínicos aleatorizados, con enmascaramiento doble y en paralelo en 800 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 7 y 17 años, que padecían un trastorno depresivo mayor (ver sección 4.2). Estos dos estudios incluyeron una etapa aguda controlada con placebo y un grupo de control activo (fluoxetina) de 10 semanas de duración, seguida de un período de extensión de tratamiento activo controlado de 6 meses de duración. Ni el grupo tratado con duloxetina (30-120 mg) ni el de control activo (20-40 mg de fluoxetina) difirieron estadísticamente del grupo tratado con placebo en cuanto a la variación respecto al inicio de los criterios de valoración de la puntuación total de la escala de puntuación revisada de la depresión en niños (*Children's Depression Rating Scale-Revised*, CDRS-R). La interrupción del tratamiento debida a la aparición de reacciones adversas fue superior en los pacientes que tomaron duloxetina, en comparación con los tratados con fluoxetina, principalmente debida a las náuseas. Durante el período de tratamiento agudo de 10 semanas de duración se notificaron comportamientos suicidas (duloxetina 0/333 [0 %], fluoxetina 2/225 [0,9 %] y placebo 1/220 [0,5 %]). Durante el total de 36 semanas de duración del estudio, 6 de los 333 pacientes que fueron aleatorizados inicialmente al grupo tratado con duloxetina y 3 de los 225 pacientes que fueron aleatorizados en un principio al grupo de fluoxetina experimentaron comportamiento suicida (la incidencia ajustada por exposición fue de 0,039 acontecimientos por años-paciente en el caso de la duloxetina y de 0,026 en el de la fluoxetina). Además, uno de los pacientes que pasó del grupo con placebo al de duloxetina presentó un comportamiento

suicida durante el tratamiento con duloxetina.

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, con enmascaramiento doble y controlado con placebo en 272 pacientes con edades comprendidas entre 7 y 17 años con trastorno de ansiedad generalizada. El estudio incluyó una etapa aguda controlada con placebo de 10 semanas de duración, seguida de un período de extensión del tratamiento de 18 semanas. En este estudio se empleó una pauta posológica flexible para permitir el ajuste ascendente lento de la dosis de 30 mg administrados una vez al día a dosis más elevadas (hasta un máximo de 120 mg una vez al día). El tratamiento con duloxetina mostró una mayor mejoría estadísticamente significativa de los síntomas del trastorno de ansiedad generalizada (TAG), medida mediante la puntuación de gravedad del TAG de la escala de puntuación de la ansiedad en la población pediátrica (*Pediatric Anxiety Rating Scale*, PARS) (diferencia media de 2,7 puntos entre la duloxetina y el placebo [IC del 95 %: 1,3-4,0]), tras 10 semanas de tratamiento. No se ha evaluado el mantenimiento del efecto. Durante las 10 semanas de la etapa de tratamiento agudo no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos tratados con duloxetina y placebo en la retirada del tratamiento debida a los acontecimientos adversos. Dos pacientes que pasaron del grupo tratado con placebo al tratado con duloxetina después de la etapa aguda experimentaron comportamientos suicidas durante la etapa de extensión mientras tomaban duloxetina. No se ha establecido una conclusión en este grupo etario sobre el beneficio/riesgo global (ver también las secciones 4.2 y 4.8).

Se llevó a cabo un único estudio en pacientes pediátricos con síndrome de fibromialgia primaria juvenil (JPFS según sus siglas en inglés) donde no se observó diferencia en cuanto a variable primaria de eficacia entre el grupo tratado con duloxetina y el grupo placebo. Por lo tanto, no hay evidencia de eficacia en esta población de pacientes pediátricos. El estudio paralelo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de duloxetina se realizó en 184 adolescentes de 13 a 18 años (edad media de 15,53 años) con JPFS. El estudio incluyó un período doble ciego de 13 semanas en el que los pacientes fueron aleatorizados a duloxetina 30 mg/60 mg o placebo una vez al día. La duloxetina no demostró eficacia en la reducción del dolor medido mediante la variable principal de eficacia de la puntuación final del dolor medio del “Brief Pain Inventory” (BPI): el cambio medio de mínimos cuadrados (LS según sus siglas en inglés) desde el inicio, en la puntuación del dolor medio de BPI a las 13 semanas, fue de -0,97 en el grupo placebo en comparación con -1,62 en el grupo de duloxetina 30/60 mg ($p = 0,052$). Los resultados de seguridad de este estudio fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de duloxetina.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene duloxetina en todos los grupos de la población pediátrica en el trastorno depresivo mayor, el dolor neuropático diabético y el trastorno de ansiedad generalizada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La duloxetina se administra como un único enantiómero y es metabolizada ampliamente por enzimas oxidativas (CYP1A2 y la polimórfica CYP2D6), después de lo cual es conjugada. La farmacocinética de la duloxetina muestra una gran variabilidad interindividual (por lo general del 50-60 %), debido en parte al sexo, la edad, el consumo de tabaco y el estado metabolizador de la CYP2D6

Absorción

La duloxetina se absorbe bien tras la administración oral, alcanzando el valor de C_{max} a las 6 horas de la administración de la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de la duloxetina oscila del 32 al 80 % (media del 50 %). Los alimentos retrasan el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima, de 6 a 10 horas, y apenas disminuyen el nivel de absorción (aproximadamente un 11 %). Estos cambios carecen de importancia clínica.

Distribución

La duloxetina se une a las proteínas plasmáticas humanas aproximadamente en un 96 %. La duloxetina se une tanto a la albúmina como a la α -1-glucoproteína ácida. La unión a proteínas no se ve afectada por la insuficiencia renal o hepática.

Metabolismo o Biotransformación

La duloxetina se metaboliza ampliamente, y los metabolitos se excretan principalmente en la orina. Tanto el citocromo P450-2D6 como el 1A2 catalizan la formación de los dos metabolitos principales, el conjugado glucurónico de la 4-hidroxi-duloxetina y el conjugado con sulfato de la 5-hidroxi-6-metoxiduloxetina. Según los estudios *in vitro*, se considera que los metabolitos circulantes de la duloxetina son inactivos desde el punto de vista farmacológico. No se ha investigado de forma específica la farmacocinética de la duloxetina en pacientes con un metabolismo lento en relación con la CYP2D6. Los datos limitados de que se dispone sugieren que las concentraciones plasmáticas de duloxetina son más elevadas en esta población de pacientes..

Eliminación

La semivida de eliminación de la duloxetina oscila entre 8 y 17 horas (media de 12 horas). El aclaramiento plasmático de la duloxetina después de una dosis intravenosa oscila entre 22 l/h y 46 l/h (media de 36 l/h). El aclaramiento plasmático aparente de la duloxetina después de una dosis oral oscila entre 33 l/h y 261 l/h (media de 101 l/h).

Poblaciones especiales

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

Edad:

Se han identificado diferencias farmacocinéticas entre mujeres jóvenes y de edad avanzada (≥ 65 años de edad) (el AUC aumenta aproximadamente un 25 % y la semivida media es aproximadamente un 25 % más prolongada en las pacientes de edad avanzada), aunque la magnitud de estas variaciones no es suficiente para justificar los ajustes de la dosis. Como recomendación general, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia renal:

Los pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ERFT) sometidos a diálisis presentaron unos valores de la C_{max} y el AUC de la duloxetina dos veces más elevados que los de los pacientes sanos. No se dispone de suficientes datos farmacocinéticos de duloxetina en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática:

La insuficiencia hepática moderada (clase B de Child Pugh) afectó a la farmacocinética de la duloxetina. En comparación con sujetos sanos, el aclaramiento plasmático aparente de la duloxetina fue un 79 % inferior, la semivida terminal aparente fue 2,3 veces mayor y el AUC fue 3,7 veces más alta en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado la farmacocinética de la duloxetina y sus metabolitos en pacientes con insuficiencia hepática leve o grave.

Mujeres en periodo de lactancia:

Se ha estudiado la eliminación de duloxetina en 6 mujeres en período de lactancia que habían dado a luz 12 semanas antes como mínimo. Se detectó duloxetina en la leche materna, y las concentraciones en el estado de equilibrio en la leche materna fueron aproximadamente un cuarto de las concentraciones plasmáticas. La cantidad de duloxetina detectada en la leche materna es de aproximadamente 7 μ g/día en el caso de dosis de 40 mg dos veces al día. La lactancia no afecta a la farmacocinética de la duloxetina.

Población pediátrica

Se ha caracterizado la farmacocinética de la duloxetina en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 7 y 17 años, con trastorno depresivo mayor, tras la administración por vía oral de una pauta posológica de 20-120 mg una vez al día, mediante un análisis de modelos poblacionales basados en los datos de 3 estudios. El modelo predictivo de las concentraciones plasmáticas de duloxetina en estado de equilibrio en la población pediátrica se localizó mayoritariamente en el intervalo de concentraciones observado en los pacientes adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La duloxetina no mostró genotoxicidad en una serie normalizada de pruebas y tampoco tuvo efectos carcinogénicos en ratas. En el estudio sobre carcinogénesis llevado a cabo en ratas se observaron células multinucleadas en el hígado, sin otras variaciones histopatológicas. Se desconoce el mecanismo subyacente y la importancia clínica. Los ratones hembra que recibieron duloxetina durante 2 años presentaron un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares únicamente con la dosis más alta (144 mg/kg/día), pero se consideraron secundarios a la inducción de enzimas microsómicas hepáticas. Se desconoce la importancia que puedan tener estos datos en ratón en los humanos. Las ratas hembra que recibieron duloxetina (45 mg/kg/día) antes y durante el apareamiento y en la primera etapa de gestación presentaron un descenso de la ingesta de comida y del peso corporal de las madres, una alteración del ciclo estrual, una disminución de los índices de recién nacidos vivos y de la supervivencia de la prole y un retraso del crecimiento de la descendencia con concentraciones de exposición sistémica, que se estimó que eran como mucho la exposición clínica máxima (AUC). En un estudio sobre embriotoxicidad realizado en conejos, se observó una mayor incidencia de malformaciones cardiovasculares y óseas con concentraciones de exposición sistémica inferiores a la exposición clínica máxima (AUC). En otro estudio en el que se probó una dosis superior de una sal de duloxetina diferente no se observaron malformaciones. En los estudios sobre toxicidad prenatal y posnatal llevado a cabo en ratas, la duloxetina provocó efectos conductuales adversos en las crías con concentraciones inferiores a la exposición clínica máxima (AUC).

Los estudios realizados en ratas jóvenes mostraron efectos neuroconductuales pasajeros, un descenso importante del peso corporal y de la ingesta de alimentos, la inducción de las enzimas hepáticas y una vacuolización hepatocelular con concentraciones de 45 mg/kg/día. El perfil general de toxicidad de la duloxetina en ratas jóvenes fue semejante al de las ratas adultas. Se estableció que el nivel de exposición sin efectos adversos era de 20 mg/kg/día.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Hipromelosa
Ftalato de hipromelosa
Sacarosa
Esferas de azúcar
Talco
Citrato de trietilo

Cubierta de la cápsula para 30 mg

Gelatina

Indigotina (E-132)
Dióxido de titanio (E-171)
Lauril sulfato de sodio
Tinta de impresión comestible.

La tinta comestible contiene:
Shellac
Propilenglicol
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro amarillo (E-172)
Laca de aluminio, indigotina (E132)

Cubierta de la cápsula para 60 mg

Gelatina
Indigotina (E-132)
Dióxido de titanio (E-171)
Lauril sulfato de sodio
Óxido de hierro amarillo (E-172)
Tinta de impresión comestible

La tinta comestible contiene :
Shellac
Propilenglicol
Dióxido de titanio (E-171)
Hidróxido de potasio (E-525)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Para 30 mg:

Blíster con 7 y 14 cápsulas (cajas de 7 y 28 cápsulas). Blíster con soporte de aluminio y lámina formada en frío.

Blíster con 7 y 14 cápsulas (cajas de 7 y 28 cápsulas). Blíster con soporte de aluminio y lámina transparente de PVC/Aclar.

Para 60 mg:

Blíster con 14 cápsulas (cajas de 28 y 56 cápsulas). Blíster con soporte de aluminio y lámina formada en frío.

Blíster con 14 cápsulas (cajas de 28 y 56 cápsulas). Blíster con soporte de aluminio y lámina transparente de PVC/Aclar.

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

UXA FARMA S.A.
Avda. San Francisco Javier 24
41018 Sevilla
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2017/Julio 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).