FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dulotex 30 mg comprimidos gastrorresistentes
Dulotex 60 mg comprimidos gastrorresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Dulotex 30 mg comprimidos gastrorresistentes
Cada comprimido gastrorresistente contiene 30 mg de duloxetina (como hidrocloruro).

Dulotex 60 mg comprimidos gastrorresistentes
Cada comprimido gastrorresistente contiene 60 mg de duloxetina (como hidrocloruro).

Este medicamento contiene sacarosa, lactosa, fructosa y glucosa.

Dulotex 30 mg comprimidos gastrorresistentes
Cada comprimido contiene un máximo de 98 mg de sacarosa, un máximo de 5 mg de lactosa, un máximo de 5 mg de fructosa y un máximo de 5 mg de glucosa.

Dulotex 60 mg comprimidos gastrorresistentes
Cada comprimido contiene un máximo de 196 mg de sacarosa, un máximo de 10 mg de lactosa, un máximo de 10 mg de fructosa y un máximo de 10 mg de glucosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Dulotex 30 mg comprimidos gastrorresistentes
Comprimidos blancos ó blanquecinos, redondos, biconvexos, recubiertos con película y grabados con "(" en una de las caras.

Dulotex 60 mg comprimidos gastrorresistentes
Comprimidos blancos ó blanquecinos, redondos, biconvexos y recubiertos con película.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del trastorno depresivo mayor.
Tratamiento del dolor neuropático periférico diabético.
Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

Duloxetina está indicado en adultos. Para más información ver sección 5.1.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Trastorno depresivo mayor

La dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 60 mg una vez al día, con o sin comidas. En ensayos clínicos se han estudiado, desde una perspectiva de seguridad, dosis superiores a 60 mg/día hasta un máximo de 120 mg/día. Sin embargo, no existe evidencia clínica que sugiera que los pacientes que no responden a la dosis inicial recomendada se beneficien de incrementos en la dosis.

Normalmente la respuesta terapéutica se observa a las 2-4 semanas de tratamiento.

Después de la consolidación de la respuesta antidepresiva se recomienda continuar con el tratamiento durante varios meses, con el fin de evitar las recaídas. En pacientes que responden a la duloxetina, y con una historia previa de episodios repetidos de depresión mayor, se podría considerar un tratamiento a largo plazo adicional a dosis de 60 a 120 mg/día.

Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis inicial recomendada en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada es de 30 mg una vez al día independientemente de las comidas. La dosis se debe incrementar a 60 mg en pacientes con respuesta insuficiente, ésta es la dosis habitual de mantenimiento en la mayoría de los pacientes.

En pacientes con trastorno depresivo mayor co-mórbido, tanto la dosis de inicio como la de mantenimiento es de 60 mg una vez al día (ver la recomendación de la dosis anteriormente indicada).

Se ha demostrado que son eficaces dosis de hasta 120 mg al día siendo evaluadas desde una perspectiva de seguridad en los ensayos clínicos. Por lo tanto, puede considerarse un escalado de la dosis hasta 90 ó 120 mg en aquellos pacientes con respuesta insuficiente a dosis de 60 mg. El escalado de la dosis debe basarse en la respuesta clínica y en la tolerabilidad.

Después de la consolidación de la respuesta, se recomienda continuar con el tratamiento durante varios meses para evitar recaídas.

Dolor neuropático periférico diabético

La dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 60 mg una vez al día, con o sin comidas. Se han evaluado en ensayos clínicos, desde una perspectiva de seguridad, dosis superiores a 60 mg una vez al día, hasta un máximo de 120 mg al día administradas en dosis igualmente divididas. La concentración plasmática de duloxetina muestra una gran variabilidad interindividual (ver sección 5.2), de ahí que algunos pacientes que responden de forma insuficiente a la dosis de 60 mg puedan beneficiarse de una dosis mayor.

La respuesta al tratamiento debe evaluarse a los 2 meses. En pacientes que presentan una respuesta inicial inadecuada, no es probable que se produzca una respuesta adicional transcurrido dicho período de tiempo.

El beneficio terapéutico se debe reevaluar regularmente (al menos cada 3 meses) (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada únicamente por la edad. Sin embargo, al igual que con cualquier otro medicamento, se debe tener precaución al tratar a pacientes de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

edad avanzada, especialmente con duloxetina 120 mg al día para trastorno depresivo mayor o trastorno de ansiedad generalizada, donde existen datos limitados (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Duloxetina no se debe utilizar en pacientes con enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 5.2).

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

Duloxetina no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años para el 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 eficacia de duloxetina en niños de 7-17 años para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de duloxetina para el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético. No hay datos disponibles.

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 período 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.

El uso de duloxetina en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAOs) está contraindicado (ver sección 4.5).

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Midriasis

Se han descrito casos de midriasis en asociación con duloxetina, por lo que se debe tener especial cuidado cuando se prescriba este medicamento 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/u otros trastornos cardiacos 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 se debe tener 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 <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.

Síndrome serotoninérgico/Síndrome neuroléptico maligno

Como ocurre con otros agentes serotoninérgicos, con el tratamiento con duloxetina puede producirse un síndrome serotoninérgico o síndrome neuroléptico maligno (SNM), 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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). El síndrome serotoninérgico en su forma más grave puede parecerse al SNM, que incluye fiebre, rigidez muscular, niveles elevados de creatina quinasa sérica, inestabilidad del Sistema Nervioso Autónomo con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental.

Si está clínicamente justificado el uso de duloxetina en combinación con otros agentes serotoninérgicos/neurolépticos 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 (Hypericum perforatum)

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

Suicidio

Trastorno depresivo mayor y Trastorno de ansiedad generalizada:

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos 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 general indica que el riesgo de suicidio podría incrementarse en las primeras fases de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las cuales se prescribe duloxetina, pueden también estar asociadas con un riesgo incrementado de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, las mismas precauciones mencionadas para los pacientes con trastorno depresivo mayor deben ser tomadas en pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Se conoce que los pacientes con historia de acontecimientos relacionados con suicidio o aquellos que presenten un grado significativo 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 suicidas durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo (ver sección 4.8).

Durante el tratamiento con el medicamento, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis, se debe hacer un cuidadoso seguimiento a los pacientes y en particular, a aquellos de alto riesgo. Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) sobre la necesidad de hacer un seguimiento de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

cualquier empeoramiento clínico, aparición de ideas o comportamientos suicidas y cambios inusuales del comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Dolor neuropático periférico diabético:

Al igual que con otros medicamentos de acción farmacológica similar (antidepresivos), se han notificado casos aislados de ideación y comportamiento suicida el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo. Consultar el texto del apartado anterior en relación con los factores de riesgo para los sucesos relacionados con el suicidio en depresión. Los médicos deben alentar a sus pacientes a que les comuniquen cualquier pensamiento o sentimiento de angustia en cualquier momento.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años:

Duloxetina no debe emplearse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos en general, se han observado con mayor frecuencia comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) en comparación con aquellos tratados con placebo. No obstante, si basándose en la necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, se deberá monitorizar cuidadosamente la aparición de síntomas suicidas (ver sección 5.1). 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 (ver sección 4.8).

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), incluyendo duloxetina. Duloxetina puede aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver sección 4.6). Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes y /o medicamentos que se sabe que afectan la función plaquetaria (p. ej: los AINE o ácido acetil salicílico (AAS)) y en pacientes con diátesis hemorrágica conocida.

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 que presenten deshidratación o que estén en tratamiento con diuréticos.

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 los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento bruscamente tuvieron lugar en aproximadamente un 45 % de los pacientes tratados con duloxetina y un 23 % de los pacientes del grupo de placebo. El riesgo de aparición de los síntomas de retirada con los ISRS y los IRSN puede depender de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento y del patrón de reducción de la dosis. Las reacciones

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 muy rara vez 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 período de como mínimo dos semanas cuando se suspenda el tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de datos limitados del uso de duloxetina 120 mg en pacientes de edad avanzada con episodio depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada. Por ello, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada con la dosis máxima (ver secciones 4.2 y 5.2).

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.

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 e 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 un aumento 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.

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.

Advertencias sobre excipientes

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactosa
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fructosa
Este medicamento contiene hasta 5 mg de fructosa en cada comprimido de 30 mg y hasta 10 mg de fructosa en cada comprimido de 60 mg..

Glucosa
Este medicamento contiene glucosa. Los pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa 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 irreversibles no selectivos 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 este medicamento 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, morfinomiméticos, 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).

Efecto de la duloxetina en otros medicamentos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Medicamentos metabolizados por el CYP1A2: La farmacocinética de la teofilina, sustrato del 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 del *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 esteroides: 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 tuvo efecto significativo sobre la velocidad y magnitud de la absorción de la duloxetina, tras la administración de una dosis oral de 40 mg.

Inductores del CYP1A2: Los análisis 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

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

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).

Dos extensos estudios observacionales no sugieren un aumento general del riesgo de malformaciones congénitas importantes (uno de ellos realizado en EE. UU. incluyó a 2.500 mujeres expuestas a duloxetina durante el primer trimestre y uno realizado en la UE incluyó a 1.500 expuestas a duloxetina durante el primer trimestre). El análisis realizado sobre malformaciones específicas, tales como malformaciones cardiacas, muestra resultados no concluyentes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En el estudio europeo, la exposición materna a duloxetina durante la última etapa del embarazo (en cualquier momento desde una edad gestacional de 20 semanas hasta el parto) se asoció con un aumento del riesgo de parto prematuro (menos de 2 veces, lo que se corresponde con aproximadamente 6 partos prematuros adicionales por cada 100 mujeres tratadas con duloxetina en la última etapa del embarazo). La mayoría de los casos se produjeron entre las semanas 35 y 36 de gestación. Esta asociación no se apreció en el estudio de EE. UU.

Los datos del estudio observacional de EE. UU. 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.

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 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 consumida por la madre (ver sección 5.2). Puesto que se desconoce la seguridad de duloxetina en niños, no se recomienda el uso de este medicamento durante la lactancia materna.

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

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con duloxetina fueron náuseas, cefalea, sequedad de boca, somnolencia y mareos. No obstante, la mayoría de las reacciones

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

adversas frecuentes fueron de leves a moderadas, normalmente comenzaron al inicio del tratamiento, y la mayoría tendieron 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

Estimación de las frecuencias: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Muy raras**	**Frecuencia no conocida**
Infecciones e infestaciones					
		Laringitis			
Trastornos del sistema inmunológico					
			Reacción anafiláctica Trastorno de hipersensibilidad		
Trastornos endocrinos					
			Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
	Disminución del apetito	Hiperglucemia (notificada especialmente en pacientes diabéticos)	Deshidratación Hiponatremia SIADH[6]		
Trastornos psiquiátricos					
	Insomnio Agitación Disminución de la libido Ansiedad Orgasmos anormales Sueños anormales	Ideación suicida[5,7] Trastornos del sueño Bruxismo Desorientación Apatía	Comportamiento suicida[5,7] Manía Alucinaciones Agresividad e ira[4]		
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea Somnolencia	Mareos Letargo Temblores Parestesia	Mioclonía Acatisia[7] Nerviosismo Alteraciones de la atención Disgeusia Discinesia Síndrome de piernas inquietas Sueño de baja calidad	Síndrome serotoninérgico[6] Convulsiones[1] Inquietud Psicomotora[6] Síntomas extrapiramidales[6]		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos oculares					
	Visión borrosa	Midriasis Trastornos visuales	Glaucoma		
Trastornos del oído y del laberinto					
	Acúfenos[1]	Vértigo Dolor de oído			
Trastornos cardíacos					
	Palpitaciones	Taquicardia Arritmia supraventricular (principalmente fibrilación auricular)			Miocardiopatía por estrés (miocardiopatía de Takotsubo)
Trastornos vasculares					
	Aumento de la tensión arterial[3] Rubor	Síncope[2] Hipertensión[3,7] Hipotensión ortostática[2] Sensación de frío periférico	Crisis hipertensivas[3,6]		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
	Bostezos	Espasmos laríngeos Epistaxis	Enfermedad pulmonar intersticial[10] Neumonía eosinofílica[6]		
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas Sequedad de boca	Estreñimiento Diarrea Dolor abdominal Vómitos Dispepsia Flatulencia	Hemorragia gastrointestinal[7] Gastroenteritis Eructos Gastritis Disfagia	Estomatitis Hematoquecia Halitosis Colitis microscópica[9]		
Trastornos hepatobiliares					
		Hepatitis[3] Aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina) Daño hepático agudo	Fallo hepático[6] Ictericia[6]		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
	Aumento de la sudoración Erupción	Sudores nocturnos Urticaria Dermatitis de contacto Sudores fríos Reacciones de fotosensibilidad Aumento de la tendencia a que se produzcan hematomas	Síndrome de Stevens- Johnson[6] Edema angioneurótico[6]	Vasculitis cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Dolor musculoesquelético Espasmo muscular	Tensión muscular Fasciculaciones musculares	Trismo		
Trastornos renales y urinarios					
	Disuria Polaquiuria	Retención urinaria Dificultad para comenzar a orinar Nicturia Poliuria Disminución del flujo urinario	Olor anormal de la orina		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					
	Disfunción eréctil Trastorno de la eyaculación Eyaculación retardada	Hemorragia ginecológica Trastornos menstruales Disfunción sexual Dolor testicular	Síntomas menopáusicos Galactorrea Hiperprolactinemia Hemorragia posparto[6]		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
	Caídas[8] Fatiga	Dolor torácico[7] Sensación anómala Sensación de frío Sed Escalofríos Malestar Sensación de calor Trastorno de la marcha			
Exploraciones complementarias					
	Pérdida de peso	Aumento de peso Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre Hiperpotasemia	Aumento del colesterol plasmático		

[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 agresividad e ira se han notificado principalmente al principio del tratamiento o después de la interrupción del mismo.
[5]Los casos de ideación suicida y comportamiento suicida se notificaron durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo (ver sección 4.4).
[6]Frecuencia estimada de reacciones adversas notificadas durante el seguimiento de la comercialización; no se han observado 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.

c. Descripción de determinadas reacciones adversas

La interrupción del tratamiento con duloxetina (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,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

especialmente en la cabeza), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), fatiga, somnolencia, 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 duloxetina, se realice una reducción gradual de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

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

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.

d. Población pediátrica

Un total de 509 pacientes pediátricos de 7 a 17 años con trastorno depresivo mayor y 241 pacientes pediátricos de 7 a 17 años con trastorno de ansiedad generalizada fueron tratados con duloxetina en ensayos clínicos. En general, el perfil de reacciones adversas de duloxetina en niños y adolescentes fue similar al observado en adultos.

Un total de 467 pacientes pediátricos inicialmente aleatorizados a duloxetina en ensayos clínicos experimentaron una disminución media en el peso de 0,1 kg a las 10 semanas en comparación con un aumento medio de 0,9 kg en 353 pacientes tratados con placebo. Posteriormente, durante el periodo de extensión de cuatro a seis meses, el promedio de estos pacientes presentó una tendencia a recuperar su percentil de peso basal esperado, basado en los datos de población emparejados por edad y género.

En estudios de hasta 9 meses se observó una disminución global media de 1 % en el percentil de altura (disminución de 2 % en niños (7-11 años) y aumento de 0,3·% en adolescentes (12-17 años)) en 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; website, 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 1.000 mg. Los signos y síntomas de sobredosificación (con duloxetina sola o en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

Trastorno Depresivo Mayor: Duloxetina se estudió en un plan de investigación que incluyó 3.158 pacientes (exposición de 1.285 pacientes al año) que cumplían los criterios de DSM-IV de depresión mayor. La eficacia de duloxetina, a la dosis recomendada de 60 mg una vez al día, se demostró en tres de tres ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo a dosis única en pacientes adultos ambulatorios con trastorno depresivo mayor. En conjunto, la eficacia de duloxetina ha sido demostrada a dosis diarias entre 60 y 120 mg en un total de cinco de los siete estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, a dosis fijas únicas en pacientes adultos ambulatorios con trastorno depresivo mayor.

Duloxetina demostró superioridad estadística sobre placebo medido mediante la mejoría en la puntuación total en la escala de Hamilton para la depresión (Hamilton Depression Rating Scale, HAM- D) de 17 ítems (incluyendo tanto síntomas emocionales como somáticos de la depresión). Las tasas de respuesta y remisión fueron también más altas, de forma estadísticamente significativas, con duloxetina comparadas frente a placebo. Sólo una pequeña proporción de los pacientes incluidos en el ensayo clínico pivotal tuvo depresión grave (valores iniciales HAM-D >25).

En un ensayo de prevención de recaídas, los pacientes que respondieron a un tratamiento agudo abierto de 60 mg de duloxetina una vez al día durante 12 semanas fueron aleatorizados a tomar duloxetina 60 mg una vez al día o placebo durante 6 meses más. Duloxetina 60 mg una vez al día demostró superioridad estadísticamente significativa frente a placebo (p=0,004) en la variable principal de eficacia, la prevención de la recaída depresiva, medida por el tiempo transcurrido hasta la recaída. La incidencia de recaídas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

durante el período de seguimiento de 6 meses doble ciego fue de 17 % para duloxetina y 29 % para placebo.

Durante el tratamiento doble ciego controlado con placebo de 52 semanas de duración, los pacientes tratados con duloxetina con TDM recurrente tuvieron un periodo significativamente más largo libre de síntomas (p <0,001) comparado con pacientes aleatorizados a placebo. Todos los pacientes habían respondido previamente a la duloxetina durante el tratamiento abierto con duloxetina (28 a 34 semanas de duración) con una dosis de 60 a 120 mg/día. Durante la fase de tratamiento doble ciego controlado con placebo 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 sus síntomas depresivos (p <0,001).

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

Trastorno de Ansiedad Generalizada: Duloxetina demostró una superioridad estadísticamente significativa sobre placebo en cinco de cinco ensayos, de los cuales cuatro fueron ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y uno fue un ensayo de prevención de recaídas en pacientes adultos con trastorno de ansiedad generalizada.

Duloxetina demostró una superioridad estadísticamente significativa sobre placebo medido mediante la mejoría en la puntuación total en la Escala de Hamilton para la Ansiedad (HAM-A) y mediante la puntuación global de la alteración de la funcionalidad de la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS). Las tasas de respuesta y remisión fueron también más altas con duloxetina comparado con placebo. Duloxetina mostró resultados de eficacia comparables a venlafaxina en términos de mejora en la puntuación total según la HAM-A.

En un ensayo de prevención de recaídas, los pacientes que respondieron a 6 meses de tratamiento agudo y abierto con duloxetina, fueron aleatorizados tanto a duloxetina como a placebo durante otros 6 meses adicionales. Duloxetina de 60 mg a 120 mg una vez al día, demostró una superioridad estadísticamente significativa comparada con placebo (p<0,001) en la prevención de recaídas, medida por el tiempo transcurrido hasta la recaída. La incidencia de recaída durante el período de seguimiento doble ciego de 6 meses de duración fue del 14 % para duloxetina y del 42 % para placebo.

La eficacia de duloxetina 30-120 mg (dosis flexible) una vez al día en pacientes de edad avanzada (>65 años) con trastorno de ansiedad generalizada se evaluó en un estudio que demostró una mejora estadísticamente significativa de la puntuación total en la escala HAM-A para pacientes tratados con duloxetina comparados con pacientes tratados con placebo. La eficacia y seguridad de duloxetina 30-120 mg una vez al día en pacientes de edad avanzada con trastorno de ansiedad generalizada fue similar a lo observado en estudios con pacientes adultos más jóvenes. Sin embargo, los datos de pacientes de edad avanzada expuestos a la dosis máxima (120 mg por día) son límitados y, por lo tanto, se recomienda tener especial cuidado cuando se use esta dosis en población de edad avanzada.

Dolor Neuropático Periférico Diabético: La eficacia de duloxetina como tratamiento para el dolor neuropático diabético se estableció en 2 ensayos clínicos aleatorizados de 12 semanas de duración, doble ciego, controlados con placebo, a dosis fijas, en pacientes adultos (de 22 a 88 años) con dolor neuropático diabético durante al menos 6 meses. Aquellos pacientes que cumplieran criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor fueron excluidos de estos ensayos. La variable primaria de eficacia fue la media semanal del dolor medio determinado en 24 horas, recogido por los pacientes en su cuaderno de seguimiento diario, utilizando una escala Likert de 11 puntos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

En un ensayo abierto no controlado a largo plazo, la disminución del dolor en pacientes que respondieron 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. Esta disminución del dolor fue medida por el cambio medio en 24 horas en la puntuación del ítem de dolor del "Brief Pain Inventory" (BPI).

Población pediátrica
No se ha estudiado duloxetina en pacientes menores de 7 años.

Se llevaron a cabo dos ensayos clínicos paralelos, aleatorizados, doble ciego con 800 pacientes pediátricos de 7 a 17 años con trastorno depresivo mayor (ver sección 4.2). Estos dos estudios incluían una fase aguda controlada con placebo y un brazo de control activo (fluoxetina) de 10 semanas de duración, seguida por un periodo de extensión de seis meses de tratamiento activo controlado. Ni duloxetina (30-120 mg) ni el brazo de control activo (fluoxetina 20-40 mg) se separaron de forma estadística de placebo en el cambio desde valores iniciales hasta valores finales sobre la puntuación total de la Escala Revisada para la Depresión en Niños (Children´s Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)). La discontinuación por reacciones adversas fue mayor en pacientes que tomaban duloxetina comparada con aquellos que estaban tratados con fluoxetina, la mayoría debido a nauseas. Durante las 10 semanas del periodo de tratamiento agudo, se notificó comportamiento suicida (duloxetina 0/333 [0 %], fluoxetina 2/225 [0,9 %], placebo 1/220 [0,5 %]). Durante las 36 semanas de duración total del estudio, 6 de los 333 pacientes inicialmente aleatorizados a duloxetina y 3 de los 225 pacientes inicialmente aleatorizados a fluoxetina, experimentaron comportamiento suicida (la incidencia ajustada por exposición fue 0,039 acontecimientos por paciente por año para duloxetina y 0,026 para fluoxetina). Además, uno de los pacientes que pasó de placebo a duloxetina presentó comportamiento suicida durante el tratamiento con duloxetina.

Se llevó a cabo un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 272 pacientes de 7-17 años con trastorno de ansiedad generalizada. El ensayo incluyó una fase aguda controlada con placebo de 10 semanas de duración, seguida de un periodo de extensión del tratamiento de 18 semanas. En este ensayo se utilizó un régimen posológico flexible para permitir una escalada lenta de dosis de 30 mg una vez al día a dosis más elevadas (máximo 120 mg una vez al día). El tratamiento con duloxetina mostró una mayor mejoría, que fue estadísticamente significativa, de la gravedad de los síntomas del trastorno de ansiedad generalizada, medida mediante la Escala de Puntuación de Ansiedad Pediátrica (PARS según sus siglas en inglés) (diferencia media de 2,7 puntos entre duloxetina y placebo [IC del 95 % 1,3-4,0]), tras 10 semanas de tratamiento. No se ha evaluado el mantenimiento del efecto. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el abandono del tratamiento entre los grupos de duloxetina y placebo debido a los acontecimientos adversos durante las 10 semanas de la fase de tratamiento agudo. Dos pacientes que pasaron de placebo debido a duloxetina después de la fase aguda, experimentaron comportamientos suicidas durante la fase de extensión mientras tomaban duloxetina. No se ha establecido una conclusión en este grupo de edad sobre el beneficio/riesgo global (ver también 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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 trastorno depresivo mayor, dolor neuropático diabético y trastorno de ansiedad generalizada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La duloxetina se administra como un único enantiómero. Se metaboliza de forma extensiva por enzimas oxidativas (CYP1A2 y el polimórfico CYP2D6), y posteriormente experimenta conjugación. La farmacocinética de duloxetina 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_{max} a las 6 horas de la administración de la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de duloxetina va de 32 % a 80 % (media de 50 %). 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 significancia clínica.

Distribución: La duloxetina se une aproximadamente en un 96 % a las proteínas plasmáticas. Duloxetina se une 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 de forma extensiva 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 glucurónido de la 4-hidroxiduloxetina 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Edad: Se han identificado diferencias farmacocinéticas entre mujeres jóvenes y de edad avanzada (≥65 años de edad) (el AUC es aproximadamente un 25 % mayor y la vida media es aproximadamente un 25 % más prolongada en los pacientes de edad avanzada), aunque la magnitud de estos cambios no es suficiente para justificar ajustes en la dosis. Como recomendación general, se debe tener precaución al tratar a los 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 tuvieron valores de C_{max} y AUC de duloxetina dos veces más altos que los presentados por los sanos. 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 µg/día para dosis de 40 mg dos veces al día. La lactancia no afecta a la farmacocinética de duloxetina.

Población pediátrica: La farmacocinética de duloxetina en pacientes pediátricos de 7 a 17 años con trastorno depresivo mayor manteniendo una pauta posológica de administración oral de 20 a 120 mg una vez al día, fue caracterizada utilizando un análisis de modelos de población basados en datos de 3 estudios. El modelo predictivo de las concentraciones plasmáticas de duloxetina en estado estacionario en pacientes pediátricos estaban mayoritariamente en el rango de concentraciones observado en pacientes adultos.

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 pueda tener en los humanos. Ratas hembra que estaban recibiendo duloxetina (45 mg/kg/día) 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 de exposición sistémica 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 estudios de toxicidad pre y post natal 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Compressuc (Sacarosa, glucosa, fructosa, maltosa y lactosa)
Almidón de maíz
Estearato de magnesio

Recubrimiento
Copolimero de ácido metacrílico y acrilato de etilo.
Citratro de trietilo
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Simeticona

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

24 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C .

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PA-Alu-PVC/Aluminio.

Dulotex 30 mg está disponible en envases de 28 comprimidos.
Dulotex 60 mg está disponible en envases de 28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Neuraxpharm Spain, S.L.U.
Av. Barcelona, 69
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Noviembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2025

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios