

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ARICLAIM 30 mg cápsulas duras gastroresistentes

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 30 mg de duloxetina (como hidrocloreto).

### **Excipiente(s) con efecto conocido:**

Cada cápsula puede contener hasta 56 mg de sacarosa.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras gastroresistentes.

Cuerpo de color blanco, con la inscripción "30 mg" y tapa de color azul opaco, impresa con un código de identificación numérico "9543".

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor neuropático periférico diabético.

ARICLAIM está indicado en adultos.

Para más información ver sección 5.1.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis inicial y de la dosis de mantenimiento recomendada es de 60 mg una vez al día, con o sin comidas. En los ensayos clínicos se han evaluado, desde una perspectiva de seguridad, dosis superiores a 60 mg hasta un máximo de 120 mg al día en dosis igualmente divididas. La concentración plasmática de duloxetina muestra una gran variabilidad interindividual (ver sección 5.2), por lo que algunos pacientes que respondan de forma insuficiente a la dosis de 60 mg podrían 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).

#### *Población pediátrica*

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

#### *Poblaciones especiales*

##### *Pacientes de edad avanzada:*

No se recomienda realizar ajustes en la dosis de pacientes de edad avanzada únicamente en base a la edad. Sin embargo, al igual que con cualquier otro medicamento, se recomienda precaución al tratar a pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática:*

ARICLAIM no se debe utilizar en pacientes con enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática (ver sección 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). ARICLAIM no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min; ver sección 4.3).

#### *Interrupción del tratamiento:*

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

#### Forma de administración

Administración por vía oral.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

ARICLAIM no se debe utilizar en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminooxidasa (IMAOs) (ver sección 4.5).

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

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

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

El inicio del tratamiento con ARICLAIM 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*

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

#### *Midriasis*

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

#### *Tensión arterial y frecuencia cardíaca*

Duloxetina ha sido asociada con un aumento de la tensión arterial e hipertensión clínicamente significativa en algunos pacientes. Esto podría ser debido al efecto noradrenérgico de la duloxetina. Se han notificado casos de crisis hipertensivas con duloxetina, especialmente en pacientes con hipertensión preexistente. Por lo tanto, en pacientes con hipertensión y/o otros trastornos cardíacos

conocidos, se recomienda un seguimiento clínico de la presión arterial adecuado, especialmente durante el primer mes del tratamiento. Se debe utilizar duloxetina con precaución en aquellos pacientes cuya patología de base pueda verse comprometida por un aumento de la frecuencia cardíaca o de la tensión arterial. También debe tenerse precaución cuando se utilice duloxetina con otros medicamentos que puedan perjudicar su metabolismo (ver sección 4.5). Para aquellos pacientes que experimenten un aumento sostenido de la tensión arterial durante el tratamiento con duloxetina debe considerarse bien la reducción de la dosis o bien la suspensión gradual del tratamiento (ver sección 4.8). En aquellos pacientes con hipertensión no controlada, no debe iniciarse el tratamiento con duloxetina (ver sección 4.3).

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Síndrome serotoninérgico*

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

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

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

#### *Hipérico o Hierba de San Juan*

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

#### *Depresión, ideas y comportamiento suicida*

Aunque ARICLAIM no está indicado para el tratamiento de la depresión, su principio activo (duloxetina) es también el de un medicamento antidepresivo. La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (sucesos relacionados con suicidio). El riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Ya que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un seguimiento cercano del paciente hasta que se produzca dicha mejoría. La práctica clínica general indica que el riesgo de suicidio podría incrementarse en las primeras fases de la recuperación. Se conoce que los pacientes con historia de sucesos relacionados con suicidio o aquellos que presenten un significativo grado de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de ideas suicidas o comportamiento suicida y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en enfermedades psiquiátricas, mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida con los antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años.

Se han notificado casos de ideas y comportamientos suicida durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo (ver sección 4.8). Los médicos deben advertir a sus

pacientes que les comuniquen los pensamientos o sentimientos de angustia o síntomas de depresión en cualquier momento. Si durante el tratamiento con ARICLAIM el paciente desarrollara agitación o síntomas depresivos, se deberá pedir consejo médico especializado, puesto que la depresión es una condición médica grave. Si se tomara la decisión de iniciar un tratamiento farmacológico antidepresivo, se recomienda una suspensión gradual del tratamiento con ARICLAIM (ver sección 4.2).

#### *Uso en niños y adolescentes menores de 18 años*

ARICLAIM no debe emplearse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos en general, se han observado con mayor frecuencia comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) en comparación con aquellos tratados con placebo. No 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.

#### *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. 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 acetilsalicílico (AAS)) y en pacientes con diátesis hemorrágica conocida.

#### *Hiponatremia*

Se ha notificado hiponatremia en pacientes en tratamiento con ARICLAIM, 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 un 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 el ensayo clínico, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento bruscamente tuvieron lugar en aproximadamente un 45% de los pacientes tratados con ARICLAIM 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 adversas más frecuentes se detallan en la sección 4.8. Generalmente estos síntomas son de naturaleza leve a moderada, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en cuanto a intensidad. Los síntomas de retirada suelen aparecer en los primeros días tras la suspensión del tratamiento, aunque en muy raras ocasiones ha habido notificaciones de estos síntomas en pacientes que inintencionadamente olvidaron tomar una dosis. Generalmente estos síntomas son autolimitados y suelen desaparecer en dos semanas, si bien en algunos pacientes pueden tener una duración más prolongada (2-3 meses o más). Se aconseja por lo tanto que la dosis de duloxetina se disminuya gradualmente a lo largo de un periodo de como mínimo dos semanas cuando se suspenda el tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente (ver sección 4.2).

#### *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 elevación grave de las enzimas hepáticas (>10 veces por encima del límite normal), hepatitis e ictericia (ver sección 4.8). La mayoría de ellos ocurrieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de daño hepático fue predominantemente hepatocelular. Duloxetina debe emplearse con precaución en pacientes tratados con otros medicamentos que se asocien con daño hepático.

#### *Sacarosa*

Las cápsulas duras gastroresistentes de ARICLAIM contienen sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

No se recomienda el uso en combinación de ARICLAIM 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 ARICLAIM (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<sub>0-t</sub>. Por ello, no se debe administrar ARICLAIM 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 ARICLAIM en combinación con otros medicamentos o sustancias de acción central, incluyendo alcohol y medicamentos sedantes (p.ej. benzodiazepinas, morfínomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos sedantes).

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

#### *Efecto de la duloxetina en otros medicamentos*

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

*Medicamentos metabolizados por el CYP2D6:* Duloxetina es un inhibidor moderado de CYP2D6. Cuando se administró duloxetina a una dosis de 60 mg dos veces al día con una dosis única de desipramina, un sustrato del CYP2D6, el área bajo la curva (AUC) de desipramina aumentó tres veces. La administración conjunta de duloxetina (40 mg dos veces al día) aumenta el área bajo la curva (AUC) en el estado de equilibrio de tolterodina (2 mg dos veces al día) en un 71 % pero no afecta la farmacocinética de su metabolito activo 5-hidroxilo y no se recomienda un ajuste de dosis. Se recomienda precaución si se administra duloxetina con medicamentos que son 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 de 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 H<sub>2</sub>:* La administración conjunta de duloxetina con antiácidos que contengan aluminio y magnesio, o con famotidina no tiene efecto significativo sobre la velocidad y el grado de absorción de la duloxetina, tras la administración de una dosis oral de 40 mg.

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

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### *Fertilidad*

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

### *Embarazo*

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

Se desconoce el riesgo potencial en los humanos.

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRSs durante el embarazo, particularmente en fases tardías del embarazo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN). Aunque no hay estudios en los que se haya investigado la asociación de HPPRN con el tratamiento con IRSNs, no se puede descartar este riesgo potencial al uso de duloxetina teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (inhibición de la recaptación de serotonina).

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

ARICLAIM 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 ARICLAIM 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. ARICLAIM 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 ARICLAIM fueron náuseas, cefalea, sequedad de boca, somnolencia y mareos. No obstante, la mayoría de las reacciones 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 ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ).

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

<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>				
		Laringitis		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				
			Reacción anafiláctica Trastorno de hipersensibilidad	
<i>Trastornos endocrinos</i>				
			Hipotiroidismo	



<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>				
	Disminución del apetito	Hiperglucemia (notificada especialmente en pacientes diabéticos)	Deshidratación Hiponatremia SIADH <sup>6</sup>	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>				
	Insomnio Agitación Disminución de la libido Ansiedad Orgasmos anormales Sueños anormales	Ideación suicida <sup>5,7</sup> Trastornos del sueño Bruxismo Desorientación Apatía	Comportamiento suicida <sup>5,7</sup> Manía Alucinaciones Agresividad e ira <sup>4</sup>	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>				
Cefalea Somnolencia	Mareos Letargo Temblores Parestesia	Mioclónía Acatisia <sup>7</sup> Nerviosismo Alteraciones de la atención Disgeusia Discinesia Síndrome de piernas inquietas Sueño de baja calidad	Síndrome serotoninérgico <sup>6</sup> Convulsiones <sup>1</sup> Inquietud psicomotora <sup>6</sup> Síntomas extrapiramidales <sup>6</sup>	
<i>Trastornos oculares</i>				
	Visión borrosa	Midriasis Trastornos visuales	Glaucoma	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				
	Acúfenos <sup>1</sup>	Vértigo Dolor de oído		
<i>Trastornos cardíacos</i>				
	Palpitaciones	Taquicardia Arritmia supraventricular, principalmente fibrilación auricular		
<i>Trastornos vasculares</i>				
	Aumento de la tensión arterial <sup>3</sup> Rubor	Síncope <sup>2</sup> Hipertensión <sup>3,7</sup> Hipotensión ortostática <sup>2</sup> Sensación de frío periférico	Crisis hipertensivas <sup>3,6</sup>	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>				
	Bostezos	Espasmos laríngeos Epistaxis		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Náuseas Sequedad de	Estreñimiento Diarrea	Hemorragia gastrointestinal <sup>7</sup>	Estomatitis Hematoquecia	

boca	Dolor abdominal Vómitos Dispepsia Flatulencia	Gastroenteritis Eructos Gastritis Disfagia	Halitosis Colitis microscópica <sup>9</sup>	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				
		Hepatitis <sup>3</sup> Aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina) Daño hepático agudo	Fallo hepático <sup>6</sup> Ictericia <sup>6</sup>	
<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 que se produzcan hematomas	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>6</sup> Edema angioneurótico <sup>6</sup>	Vasculitis cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>				
	Dolor musculoesquelético Espasmo muscular	Tensión muscular Fasciculaciones musculares	Trismo	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>				
	Disuria Polaquiuria	Retención urinaria Dificultad para comenzar a orinar Nicturia Poliuria Disminución del flujo urinario	Olor anormal de la orina	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				
	Disfunción eréctil Trastorno de la eyaculación Eyaculación retardada	Hemorragia ginecológica Trastornos menstruales Disfunción sexual Dolor testicular	Síntomas menopáusicos Galactorrea Hiperprolactinemia	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>				
	Fatiga Caídas <sup>8</sup>	Dolor torácico <sup>7</sup> Sensación anómala Sensación de frío Sed Escalofríos Malestar Sensación de calor Trastorno de la		

		marcha		
<i>Exploraciones complementarias</i>				
	Pérdida de peso	Aumento de peso Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre Hipertensión	Aumento del colesterol plasmático	

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

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

<sup>3</sup> Ver sección 4.4.

<sup>4</sup> Los casos de agresividad e ira se han notificado principalmente al principio del tratamiento o después de la interrupción del mismo.

<sup>5</sup> Los casos de ideaciones suicidas y comportamientos suicidas se notificaron durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la suspensión del mismo (ver sección 4.4).

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

<sup>7</sup> Sin diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo.

<sup>8</sup> Las caídas fueron más comunes en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años).

<sup>9</sup> Frecuencia estimada en base a todos los datos de los ensayos clínicos.

#### *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 notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia o sensación de descarga eléctrica, 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 estas reacciones son de leve a moderadas y autolimitadas, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongadas.

Por lo tanto, cuando ya no sea necesario continuar el tratamiento con duloxetina, se recomienda realizar una interrupción gradual del tratamiento mediante reducciones graduales 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 aumentos pequeños, pero estadísticamente significativos, de los niveles de glucemia en ayunas en los pacientes tratados con duloxetina. Los niveles 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 hasta 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 pequeños incrementos 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 cardíaca que presentaron los pacientes tratados con duloxetina no difirió del observado en los pacientes tratados con placebo. No se observaron diferencias clínicamente significativas para los intervalos QT, PR, QRS, o QTcB entre los pacientes tratados con duloxetina y los pacientes tratados con placebo.

#### 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

#### **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 (duloxetina sola o en combinación con otros medicamentos) incluyeron somnolencia, coma, síndrome serotoninérgico, convulsiones, vómitos y taquicardia.

No se conoce un antídoto específico para duloxetina, pero si aparece el síndrome serotoninérgico, debe considerarse un tratamiento específico (como con ciproheptadina y/o control de la temperatura). Se debe establecer una vía respiratoria. Se recomienda el control de los signos cardiacos 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*

La eficacia de la duloxetina como tratamiento para el dolor neuropático diabético se estableció en dos ensayos clínicos aleatorizados de 12 semanas de duración, doble ciego, controlados con placebo, a dosis fijas, en pacientes adultos (de 22 a 88 años) que presentaban dolor neuropático diabético durante un periodo mínimo de 6 meses. Aquellos pacientes que cumplían los criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor fueron excluidos de estos ensayos. La variable primaria de eficacia fue la media semanal del valor medio del dolor determinado cada 24 horas, recogido por los pacientes en su cuaderno de seguimiento diario, mediante la utilización de una escala Likert de 11 puntos.

En ambos estudios, la administración de tanto 60 mg de duloxetina diarios como 60 mg de duloxetina dos veces al día disminuyeron significativamente el dolor en comparación 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 notificó una reducción 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. Una reducción del dolor de al menos 50% se notificó en el 50% y 26% de los pacientes tratados con duloxetina y placebo, 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. Fue 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 ARICLAIM 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*

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ARICLAIM 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 intensamente 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%; N=8 pacientes). Los alimentos retrasan el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima, de 6 a 10 horas y disminuyen ligeramente el grado de absorción (aproximadamente un 11%). Estos cambios no tienen ninguna significancia clínica.

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

*Biotransformación:* La duloxetina se metaboliza intensamente y los metabolitos se excretan principalmente en la orina. Tanto el citocromo P450-2D6 como el 1A2 catalizan la formación de los dos principales metabolitos, el conjugado glucurónico de la 4-hidroxduloxetina 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 entre sexos no justifican la recomendación de utilización de una dosis menor para mujeres.

*Edad:* Se han identificado diferencias farmacocinéticas entre mujeres jóvenes y de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad) (el AUC es aproximadamente un 25% mayor y la vida media es aproximadamente más prolongada en los pacientes de edad avanzada), aunque la magnitud de estos cambios no es suficientemente como 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) sometidas a diálisis tuvieron valores de  $C_{max}$  y AUC de duloxetine dos veces más altos que los presentados las sanas. Los datos farmacocinéticos de duloxetine 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 duloxetine. En comparación con sujetos sanos, el aclaramiento plasmático aparente de duloxetine 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 duloxetine y sus metabolitos no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática leve o grave.

*Mujeres en periodo de lactancia:* Se estudio la disposición de duloxetine en 6 madres en periodo de lactancia que se encontraban como mínimo a 12 semanas *post partum*. Se detectó duloxetine 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 duloxetine en leche materna es de aproximadamente 7  $\mu\text{g}/\text{día}$  para dosis de 40 mg dos veces al día. La lactancia no afecta a la farmacocinética de duloxetine.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La duloxetine 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 desconoce el mecanismo subyacente y la relevancia clínica. Los ratones hembra que recibieron duloxetine durante 2 años presentaron una mayor incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares únicamente a la dosis más alta (144 mg/kg/día), pero se consideraron secundarios a la inducción de enzimas microsomales hepáticas. Se desconoce la relevancia que estos resultados obtenidos en ratones puedan tener en los humanos. Ratas hembra que estaban recibiendo duloxetine (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 cardiovascular y esqueléticas a niveles sistémicos de exposición por debajo de la exposición clínica máxima (AUC). En otro estudio en el que se analizó una sal de duloxetine diferente a dosis más altas no se observaron malformaciones. En estudios de toxicidad pre y postnatal en ratas duloxetine tuvo efectos adversos sobre el comportamiento en las crías a niveles de exposición sistémica por debajo de la exposición clínica máxima (AUC).

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### **Contenido de la cápsula:**

Hipromelosa  
Succinato acetato de hipromelosa  
Sacarosa  
Esferas de azúcar  
Talco  
Dióxido de titanio (E171)  
Citrato de trietilo

#### **Cubierta de la cápsula**

30 mg  
Gelatina  
Laurilsulfato de sodio  
Dióxido de titanio (E171)  
Índigo carmín (E132)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Tinta verde comestible.

La tinta verde comestible contiene:

Óxido de hierro negro sintético (E172)  
Óxido de hierro amarillo sintético (E172)  
Propilenglicol  
Shellac.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de policloruro de vinilo (PVC), polietileno (PE) y policloro de trifluoroetileno (PCTFE) sellado con una lámina de aluminio.

ARICLAIM 30 mg está disponible en envases de 7, 28 y 98 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

**8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/283/008

EU/1/04/283/009

EU/1/04/283/010

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

Fecha de la primera autorización: 11 de agosto de 2004

Fecha de la última renovación: 24 de junio de 2009

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada



## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ARICLAIM 60 mg cápsulas duras gastroresistentes.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 60 mg de duloxetina (como hidrocloreto).

### **Excipiente(s) con efecto conocido:**

Cada cápsula puede contener hasta 111 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras gastroresistentes.

Cuerpo de color verde opaco con la inscripción "60 mg" y tapa de color azul opaco, impresa con un código de identificación numérico "9542".

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor neuropático periférico diabético.

ARICLAIM está indicado en adultos.

Para más información ver sección 5.1.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis inicial y la dosis de mantenimiento recomendada es de 60 mg una vez al día, con o sin comidas. En los ensayos clínicos se han evaluado, desde una perspectiva de seguridad, dosis superiores a 60 mg hasta un máximo de 120 mg una vez al día en dosis igualmente divididas. La concentración plasmática de duloxetina muestra una gran variabilidad interindividual (ver sección 5.2), por lo que algunos pacientes que respondan de forma insuficiente a la dosis de 60 mg podrían 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).

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se recomienda realizar ajustes en la dosis de pacientes de edad avanzada únicamente en base a la edad. Sin embargo, al igual que con cualquier otro medicamento, se recomienda precaución al tratar a pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

#### *Niños y adolescentes:*

No se recomienda el uso de duloxetina en niños y adolescentes debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 4.4).

#### *Insuficiencia hepática*

ARICLAIM no se debe utilizar en pacientes con enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática (ver sección 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). ARICLAIM no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min; ver sección 4.3).

#### *Interrupción del tratamiento*

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

#### Forma de administración

Administración por vía oral.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la duloxetina o a algunos de los excipientes.

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

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

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

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

El inicio del tratamiento con ARICLAIM 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*

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

#### *Midriasis*

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

#### *Tensión arterial y frecuencia cardíaca*

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

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Síndrome serotoninérgico*

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

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

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

#### *Hipérico o Hierba de San Juan*

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

#### *Depresión, ideas y comportamiento suicida*

Aunque ARICLAIM no está indicado para el tratamiento de la depresión, su principio activo (duloxetina) es también el de un medicamento antidepresivo. La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (sucesos relacionados con suicidio). El riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Ya que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un seguimiento cercano del paciente hasta que se produzca dicha mejoría. La práctica clínica general indica que el riesgo de suicidio podría incrementarse en las primeras fases de la recuperación. Se conoce que los pacientes con historia de sucesos relacionados con suicidio o aquellos que presenten un significativo grado de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de ideas suicidas o comportamiento suicida y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en enfermedades psiquiátricas, mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida con los antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años.

Se han notificado casos de ideas y comportamientos suicida durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo (ver sección 4.8). Los médicos deben advertir a sus pacientes que les comuniquen los pensamientos o sentimientos de angustia o síntomas de depresión en

cualquier momento. Si durante el tratamiento con ARICLAIM el paciente desarrollara agitación o síntomas depresivos, se deberá pedir consejo médico especializado, puesto que la depresión es una condición médica grave. Si se tomara la decisión de iniciar un tratamiento farmacológico antidepresivo, se recomienda una suspensión gradual del tratamiento con ARICLAIM (ver sección 4.2).

#### *Uso en niños y adolescentes menores de 18 años*

No se han realizado ensayos clínicos con duloxetina en población pediátrica. ARICLAIM no debe emplearse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos en general, se han observado con mayor frecuencia comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) en comparación con aquellos tratados con placebo. No 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.

#### *Hemorragia*

Se han notificado casos de anomalías 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. 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 acetilsalicílico (AAS)) y en pacientes con diatesis hemorrágica conocida.

#### *Hiponatremia*

Se ha notificado hiponatremia, en pacientes en tratamiento con ARICLAIM, 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 un 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 el ensayo clínico, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento bruscamente tuvieron lugar en aproximadamente un 45% de los pacientes tratados con ARICLAIM 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 adversas más frecuentes se detallan en la sección 4.8. Generalmente estos síntomas son de naturaleza leve a moderada, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en cuanto a intensidad. Los síntomas de retirada suelen aparecer en los primeros días tras la suspensión del tratamiento, aunque en muy raras ocasiones han habido notificaciones de estos síntomas en pacientes que intencionadamente olvidaron tomar una dosis. Generalmente estos síntomas son autolimitados y suelen desaparecer en dos semanas, si bien en algunos pacientes pueden tener una duración más prolongada (2-3 meses o más). Se aconseja por lo tanto que la dosis de duloxetina se disminuya gradualmente a lo largo de un periodo de como mínimo dos semanas cuando se suspenda el tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente (ver sección 4.2).

#### *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 elevación grave de las enzimas hepáticas (>10 veces por encima del límite normal), hepatitis e ictericia (ver sección 4.8). La mayoría de ellos ocurrieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de daño hepático fue predominantemente hepatocelular.

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

#### *Sacarosa*

Las cápsulas duras gastroresistentes de ARICLAIM contienen sacarosa. Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

*Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs):* Debido al riesgo del síndrome serotoninérgico, no se debe utilizar duloxetina en combinación con inhibidores no selectivos irreversibles de la monoaminooxidasa (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 ARICLAIM y el inicio del tratamiento con un IMAO (ver sección 4.3).

No se recomienda el uso en combinación de ARICLAIM 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 ARICLAIM (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<sub>0-t</sub>. Por ello, no se debe administrar ARICLAIM 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 ARICLAIM en combinación con otros medicamentos o sustancias de acción central, incluyendo alcohol y medicamentos sedantes (p.ej. benzodiazepinas, morfínomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos sedantes).

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

#### *Efectos de la duloxetina en otros medicamentos*

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

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

*Anticonceptivos orales y otros esteroides:* Los resultados de los estudios *in vitro* demuestran que la duloxetina no induce la actividad catalítica de 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 el grado de absorción de la duloxetina tras la administración de una dosis oral de 40 mg.

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

*Fertilidad*

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

*Embarazo*

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

Se desconoce el riesgo potencial en los humanos.

Se ha sugerido mediante datos epidemiológicos 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 ISRSs, 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 duloxetine poco antes del parto. Entre los síntomas de retirada observados con duloxetine 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.

ARICLAIM 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 duloxetine 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 duloxetine en niños, no se recomienda el uso de ARICLAIM 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. ARICLAIM 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 máquinas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### *a. Resumen del perfil de seguridad*

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con ARICLAIM fueron náuseas, cefalea, sequedad de boca, somnolencia y mareos. No obstante, la mayoría de las reacciones 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 ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ).

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

<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>				
		Laringitis		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				
			Reacción anafiláctica Trastorno de hipersensibilidad	
<i>Trastornos endocrinos</i>				
			Hipotiroidismo	

<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>				
	Disminución del apetito	Hiperglucemia (notificada especialmente en pacientes diabéticos)	Deshidratación Hiponatremia SIADH <sup>6</sup>	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>				
	Insomnio Agitación Disminución de la libido Ansiedad Orgasmos anormales Sueños anormales	Ideación suicida <sup>5,7</sup> Trastornos del sueño Bruxismo Desorientación Apatía	Comportamiento suicida <sup>5,7</sup> Manía Alucinaciones Agresividad e ira <sup>4</sup>	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>				
Cefalea Somnolencia	Mareos Letargo Temblores Parestesia	Mioclónia Acatisia <sup>7</sup> Nerviosismo Alteraciones de la atención Disgeusia Discinesia Síndrome de piernas inquietas Sueño de baja calidad	Síndrome serotoninérgico <sup>6</sup> Convulsiones <sup>1</sup> Inquietud psicomotora <sup>6</sup> Síntomas extrapiramidales <sup>6</sup>	
<i>Trastornos oculares</i>				
	Visión borrosa	Midriasis Trastornos visuales	Glaucoma	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				
	Acúfenos <sup>1</sup>	Vértigo Dolor de oído		
<i>Trastornos cardíacos</i>				
	Palpitaciones	Taquicardia Arritmia supraventricular, principalmente fibrilación auricular		
<i>Trastornos vasculares</i>				
	Aumento de la tensión arterial <sup>3</sup> Rubor	Síncope <sup>2</sup> Hipertensión <sup>3,7</sup> Hipotensión ortostática <sup>2</sup> Sensación de frío periférico	Crisis hipertensivas <sup>3,6</sup>	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>				
	Bostezos	Espasmos laríngeos Epistaxis		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Náuseas Sequedad de boca	Estreñimiento Diarrea Dolor abdominal Vómitos Dispepsia	Hemorragia gastrointestinal <sup>7</sup> Gastroenteritis Eructos Gastritis	Estomatitis Hematoquecia Halitosis Colitis microscópica <sup>9</sup>	



	Flatulencia			
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				
		Hepatitis <sup>3</sup> Aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina) Daño hepático agudo	Fallo hepático <sup>6</sup> Ictericia <sup>6</sup>	
<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 que se produzcan hematomas	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>6</sup> Edema angioneurótico <sup>6</sup>	Vasculitis cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>				
	Dolor musculoesquelético Espasmo muscular	Tensión muscular Fasciculaciones musculares	Trismo	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>				
	Disuria	Retención urinaria Dificultad para comenzar a orinar Nicturia Poliuria Disminución del flujo urinario	Olor anormal de la orina	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				
	Disfunción eréctil Trastorno de la eyaculación Eyaculación retardada	Hemorragia ginecológica Trastornos menstruales Disfunción sexual	Síntomas menopáusicos Galactorrea Hiperprolactinemia	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>				
	Caídas <sup>8</sup> Fatiga	Dolor torácico <sup>7</sup> Sensación anómala Sensación de frío Sed Escalofríos Malestar Sensación de calor Trastorno de la marcha		
<i>Exploraciones complementarias</i>				

	Pérdida de peso	Aumento de peso Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre Hipertensión	Aumento del colesterol plasmático	
--	-----------------	--	-----------------------------------	--

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

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

<sup>3</sup> Ver sección 4.4.

<sup>4</sup> Los casos de agresividad e ira se han notificado principalmente al principio del tratamiento o después de la interrupción del mismo.

<sup>5</sup> Los casos de ideaciones suicidas y comportamientos suicidas se notificaron durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la suspensión del mismo (ver sección 4.4).

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

<sup>7</sup> Sin diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo.

<sup>8</sup> Las caídas fueron más comunes en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años).

<sup>9</sup> Frecuencia estimada en base a todos los datos de los ensayos clínicos.

#### *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 notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), fatiga, somnolencia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, 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.

Por lo tanto, cuando ya no sea necesario continuar el tratamiento con duloxetina, se recomienda realizar una interrupción gradual del tratamiento mediante reducciones graduales 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 aumentos pequeños pero estadísticamente significativos, de los niveles de glucemia en ayunas en los pacientes tratados con duloxetina. Los niveles 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 hasta 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 pequeños incrementos 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.

#### 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## 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 (duloxetina sola o en combinación con otros medicamentos) incluyeron somnolencia, coma, síndrome serotoninérgico, convulsiones, vómitos y taquicardia.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos. Código ATC: N06AX21

#### *Mecanismo de acción*

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

La eficacia de la duloxetina como tratamiento para el dolor neuropático diabético se estableció en dos ensayos clínicos aleatorizados de 12 semanas de duración, doble ciego, controlados con placebo, a dosis fijas, en pacientes adultos (de 22 a 88 años) que presentaban dolor neuropático diabético durante un periodo mínimo de 6 meses. Aquellos pacientes que cumplían los criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor fueron excluidos de estos ensayos. La variable primaria de eficacia fue la media semanal del valor medio del dolor determinado cada 24 horas, recogido por los pacientes en su cuaderno de seguimiento diario, mediante la utilización de una escala Likert de 11 puntos.

En ambos estudios, la administración de tanto 60 mg de duloxetina diarios como de 60 mg de duloxetina dos veces al día disminuyeron significativamente el dolor, en comparación 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 notificó una reducción 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. Una reducción del dolor de al menos 50% se notificó en el 50% y 26% de los pacientes tratados con duloxetina y placebo, 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 duloxetine, 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 duloxetine, y del 30% en los tratados con placebo. Fue 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 ARICLAIM 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*

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ARICLAIM 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 duloxetine se administra como un único enantiómero. Se metaboliza intensamente por enzimas oxidativas (CYP1A2 y el polimórfico CYP2D6), y posteriormente experimenta conjugación. La farmacocinética de duloxetine muestra una gran variabilidad interindividual (generalmente 50-60%), en parte debida al sexo, edad, consumo de tabaco y estado metabolizador del CYP2D6.

*Absorción:* La duloxetine 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 duloxetine va de 32% a 80% (media de 50%; N=8 pacientes). Los alimentos retrasan el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima, de 6 a 10 horas y disminuyen ligeramente el grado de absorción (aproximadamente un 11%). Estos cambios no tienen ninguna significancia clínica.

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

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

*Eliminación:* La vida media de eliminación de la duloxetine después de una dosis oral oscila entre 8 a 17 horas (media de 12 horas). Después de una dosis intravenosa el aclaramiento plasmático de duloxetine varía de 22 l/hora a 46 l/hora (media de 36 l/hora). Después de una dosis oral el aclaramiento plasmático aparente de duloxetine 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 entre sexos no justifican la recomendación de utilización de una dosis menor para mujeres.

*Edad:* Se han identificado diferencias farmacocinéticas entre mujeres jóvenes y de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad) (el AUC es aproximadamente un 25% mayor y la vida media es aproximadamente más prolongada en los pacientes de edad avanzada), aunque la magnitud de estos cambios no es suficientemente como 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) sometidas a diálisis tuvieron valores de  $C_{max}$  y AUC de duloxetina dos veces más altos que los presentados por las sanas. Los datos farmacocinéticos de duloxetina son escasos en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

*Insuficiencia hepática:* La insuficiencia hepática moderada (Child Pugh clase B) afectó a la farmacocinética de duloxetina. En comparación con sujetos sanos el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina fue un 79 % más bajo, la vida media terminal aparente fue 2,3 veces mayor y el AUC fue 3,7 veces más alta en pacientes con insuficiencia hepática moderada. La farmacocinética de duloxetina y sus metabolitos no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática leve o grave.

*Mujeres en periodo de lactancia:* Se estudio 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 microgramos/día para dosis de 40 mg dos veces al día. La lactancia no afecta a la farmacocinética de duloxetina.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

La duloxetina no mostró genotoxicidad en una batería estándar de pruebas y tampoco tuvo efectos carcinogénicos en ratas. En el estudio carcinogénico en ratas se observaron células multinucleadas en el hígado sin otros cambios histopatológicos. Se desconoce el mecanismo subyacente y la relevancia clínica. Los ratones hembra que recibieron duloxetina durante 2 años presentaron una mayor incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares únicamente a la dosis más alta (144 mg/kg/día), pero se consideraron secundarios a la inducción de enzimas microsomales hepáticas. Se desconoce la relevancia que estos resultados obtenidos en ratones puedan tener en los humanos. Ratas hembra que estaban recibiendo duloxetina (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 cardiovascular 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 45 mg/kg/día. El perfil de toxicidad general de duloxetina en ratas jóvenes fue parecido al de ratas adultas. Se estableció que 20 mg/kg/día era el nivel de exposición sin efectos adversos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### **Contenido de la cápsula:**

Hipromelosa  
Succinato acetato de hipromelosa  
Sacarosa  
Esferas de azúcar  
Talco  
Dióxido de titanio (E171)  
Citrato de trietilo

#### **Cubierta de la cápsula**

60 mg:  
Gelatina  
Laurilsulfato de sodio  
Dióxido de titanio (E171)  
Indigo carmín (E132)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Tinta blanca comestible.

La tinta blanca comestible contiene:

Dióxido de titanio (E171)  
Propilenglicol  
Shellac  
Povidona.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blistes de policloruro de vinilo (PVC), polietileno (PE) y policloro de trifluoroetileno (PCTFE) sellado con una lámina de aluminio.

ARICLAIM 60 mg está disponible en envases de 28 y 98 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

**8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/283/011

EU/1/04/283/012

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

Fecha de la primera autorización: 11 de agosto de 2004

Fecha de la última renovación: 24 de junio de 2009

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**



## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Lilly S.A.  
Avenida de la Industria N° 30,  
28108 Alcobendas  
Madrid  
España

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se presentará un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
CARTONAJE PARA LAS CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES DE 30 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ARICLAIM 30 mg cápsulas duras gastrorresistentes  
Duloxetina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 30 mg de duloxetina (como hidrocloreuro)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sacarosa  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

7 cápsulas duras gastrorresistentes  
28 cápsulas duras gastrorresistentes  
98 cápsulas duras gastrorresistentes

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/283/008 (7 cápsulas duras gastroresistentes)

EU/1/04/283/009 (28 cápsulas duras gastroresistentes)

EU/1/04/283/010 (98 cápsulas duras gastroresistentes)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ARICLAIM 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**  
**Cápsulas duras gastroresistentes de 30 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ARICLAIM 30 mg cápsulas duras gastroresistentes  
Duloxetina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Lilly

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJE PARA LAS CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES DE 60 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ARICLAIM 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes.  
Duloxetina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 60 mg de duloxetina (como hidrocloreuro)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sacarosa.  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 cápsulas duras gastrorresistentes  
98 cápsulas duras gastrorresistentes

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/283/011 (28 cápsulas duras gastrorresistentes)

EU/1/04/283/012 (98 cápsulas duras gastrorresistentes)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ARICLAIM 60 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:

SN:

NN:



**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**  
**Cápsulas duras gastroresistentes de 60 mg)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ARICLAIM 60 mg cápsulas duras gastroresistentes  
Duloxetina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Lilly

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### ARICLAIM 30 mg cápsulas duras gastroresistentes ARICLAIM 60 mg cápsulas duras gastroresistentes Duloxetina (como hidrocloreuro)

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es ARICLAIM y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ARICLAIM
3. Cómo tomar ARICLAIM
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ARICLAIM
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es ARICLAIM y para qué se utiliza

ARICLAIM contiene el principio activo duloxetina. ARICLAIM aumenta los niveles de serotonina y noradrenalina en el sistema nervioso.

ARICLAIM se emplea en adultos para tratar una enfermedad llamada dolor neuropático diabético (a menudo descrito como quemazón, dolor punzante, como pinchazos, escozor o como un calambre eléctrico. Puede haber una pérdida de sensibilidad en el área afectada, o puede ocurrir que al tocar la zona o ponerla en contacto con calor, frío o presión se produzca dolor).

En las personas con dolor neuropático diabético pueden pasar algunas semanas antes de que comience a encontrarse mejor. Consulte a su médico si no se encuentra mejor a los 2 meses.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ARICLAIM

##### NO tome ARICLAIM si:

- es alérgico a la duloxetina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- tiene insuficiencia hepática
- tiene insuficiencia renal grave
- está tomando o ha tomado en los últimos 14 días otro medicamento conocido como inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver “Uso de ARICLAIM con otros medicamentos”)
- está tomando fluvoxamina, que se utiliza normalmente para tratar la depresión, ciprofloxacino o enoxacino, que se utilizan en el tratamiento de algunas infecciones
- está tomando otros medicamentos que contengan duloxetina (ver “Uso de ARICLAIM con otros medicamentos”)

Consulte a su médico si tiene tensión arterial alta o una enfermedad cardíaca. Su médico le indicará si debe tomar ARICLAIM.

## **Advertencias y precauciones**

ARICLAIM puede no ser adecuado para usted por las siguientes razones. Consulte con su médico antes de tomar ARICLAIM si:

- está usando medicamentos para tratar la depresión (ver “Uso de ARICLAIM con otros medicamentos”)
- está tomando Hierba de San Juan, un tratamiento a base de plantas (*Hypericum perforatum*)
- tiene alguna enfermedad del riñón
- ha sufrido convulsiones (ataques epilépticos)
- ha sufrido manía
- sufre trastorno bipolar
- tiene problemas oculares como algunos tipos de glaucoma (presión ocular incrementada)
- ha tenido problemas hemorrágicos (tendencia a desarrollar hematomas)
- tiene riesgo de tener niveles bajos de sodio (por ejemplo si está tomando diuréticos, especialmente si es usted una persona de edad avanzada).
- está en tratamiento con otros medicamentos que puedan producir daños en el hígado
- está tomando otros medicamentos que contengan duloxetina (ver “Uso de ARICLAIM con otros medicamentos”)

ARICLAIM puede provocar una sensación de inquietud o incapacidad para permanecer sentado o estar quieto. Si esto le sucede debe comunicárselo a su médico.

### ***Pensamientos de suicidio y empeoramiento de su depresión o trastorno de ansiedad***

Aunque ARICLAIM no está indicado para el tratamiento de la depresión, su principio activo (duloxetina) es usado como un medicamento antidepresivo. Si se encuentra deprimido y/o padece trastornos de ansiedad, puede en ocasiones tener pensamientos de autolesión o de suicidio. Estos pensamientos pueden verse incrementados al principio del tratamiento con antidepresivos, puesto que todos estos medicamentos tardan un tiempo en ejercer su efecto, normalmente unas dos semanas pero a veces más tiempo.

Es más probable que tenga pensamientos de este tipo si:

- ha tenido previamente pensamientos de autolesión o suicidio
- es un adulto joven. Existe información procedente de ensayos clínicos, que ha mostrado un riesgo aumentado de comportamiento suicida en adultos menores de 25 años que padecen un trastorno psiquiátrico y están siendo tratados con antidepresivos

### **Contacte con su médico o diríjase directamente al hospital en el momento que tenga cualquier pensamiento de autolesión o de suicidio.**

Puede ser útil que le comente a algún familiar o amigo cercano que se encuentra deprimido o que padece un trastorno de ansiedad, y pedirles que lean este prospecto. Puede pedirles que le digan si notan que su depresión o ansiedad está empeorando, o si están preocupados por cambios en su comportamiento.

### ***Niños y adolescentes menores de 18 años***

ARICLAIM no debe usarse en niños y adolescentes menores de 18 años. Además, debe saber que los pacientes menores de 18 años, cuando toman esta clase de medicamentos, tienen un riesgo incrementado de aparición de efectos secundarios tales como intento de suicidio, pensamientos suicidas y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento opositorista e ira). Además, en este grupo de edad, todavía no se han demostrado los efectos de seguridad a largo plazo de ARICLAIM relacionados con el crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y del comportamiento.

### **Uso de ARICLAIM con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

El componente principal de ARICLAIM, duloxetina, se utiliza en otros medicamentos para otros tratamientos:

- depresión, ansiedad e incontinencia urinaria.

Se debe evitar utilizar más de uno de estos medicamentos al mismo tiempo. Compruebe con su médico si está ya utilizando otros medicamentos que contengan duloxetina.

Su médico decidirá si usted puede tomar ARICLAIM con otros medicamentos. **No comience ni deje de utilizar ningún medicamento, incluidos los adquiridos sin receta médica y las plantas medicinales, sin antes consultarlo con su médico.**

También debe comunicar a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

***Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs):*** no debe tomar ARICLAIM si está tomando, o ha tomado recientemente (en los últimos 14 días), otro medicamento antidepresivo conocidos como inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO). Como ejemplos de IMAOs se incluye moclobemida (un antidepresivo) y linezolid (un antibiótico). Tomar un IMAO junto con muchos medicamentos de prescripción médica, incluido ARICLAIM, puede provocar efectos adversos graves incluso poner en peligro su vida. Debe esperar al menos 14 días tras la interrupción de un tratamiento con un IMAO antes de tomar ARICLAIM. De igual modo, debe esperar al menos 5 días después de dejar el tratamiento con ARICLAIM antes de comenzar el tratamiento con un IMAO.

***Medicamentos que causan somnolencia:*** Esto incluye los medicamentos recetados por su médico incluyendo benzodiazepinas, analgésicos potentes, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos.

***Medicamentos que aumentan los niveles de serotonina:*** Triptanos, tramadol, triptófano, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS, como paroxetina y fluoxetina), IRSN (como venlafaxina), antidepresivos tricíclicos (como clomipramina, amitriptilina), petidina, Hierba de San Juan e IMAOs (como moclobemida y linezolid). Estos medicamentos incrementan el riesgo de efectos adversos; si observa cualquier síntoma poco común cuando toma alguno de estos medicamentos junto con ARICLAIM, debe comunicárselo a su médico.

***Anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios:*** Medicamentos que diluyen la sangre o previenen la formación de coágulos en la sangre. Estos medicamentos pueden incrementar el riesgo de sangrado.

### **Toma de ARICLAIM con alimentos, bebidas y alcohol**

ARICLAIM se puede tomar con o sin comida. Debe tener precaución si toma alcohol cuando esté en tratamiento con ARICLAIM.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- Informe a su médico si se queda embarazada o si está intentando quedarse embarazada mientras esté en tratamiento con ARICLAIM. Únicamente debe utilizar ARICLAIM después de valorar con su médico los beneficios potenciales y cualquier riesgo potencial para el feto. Asegúrese de que su matrona y/o su médico saben que está tomando ARICLAIM. Otros medicamentos similares (ISRSs), tomados durante el embarazo, pueden incrementar el riesgo de producir una enfermedad grave en bebés, llamada hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), que hace que el bebé respire más rápidamente y que adquiera una coloración azulada. Estos síntomas comienzan normalmente durante las primeras 24 horas tras el nacimiento del bebé. Si esto le ocurre a su bebé, debería ponerse en contacto inmediatamente con su matrona y/o médico.

Si toma ARICLAIM cuando se acerca el final de su embarazo, su bebé puede tener algunos síntomas cuando nazca. Normalmente comienzan en el momento del nacimiento o durante los primeros días tras el nacimiento de su bebé. Entre estos síntomas se pueden incluir músculos débiles, temblores, nerviosismo, que el bebé no se alimente correctamente, problemas con la respiración y convulsiones. Si su bebé tiene cualquiera de estos síntomas cuando haya nacido o

si está preocupada por la salud de su bebé, póngase en contacto con su médico o matrona, que le podrán aconsejar.

- Informe a su médico si está dando el pecho. No se recomienda el uso de ARICLAIM durante la lactancia. Pida consejo a su médico o farmacéutico.

### **Conducción y uso de máquinas**

Durante el tratamiento con ARICLAIM puede que se sienta somnoliento o mareado. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que sepa cómo le afecta el tratamiento con ARICLAIM.

### **ARICLAIM contiene sacarosa**

ARICLAIM contiene **sacarosa**. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar ARICLAIM**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. Consulte con su médico o farmacéutico si tiene dudas.

ARICLAIM se debe tomar por vía oral. Debe tragar la cápsula entera con agua.

La dosis recomendada de ARICLAIM es de 60 mg una vez al día, pero su médico le prescribirá la dosis que es mejor para usted.

Para no olvidar la toma de ARICLAIM, puede serle útil tomarlo a las mismas horas todos los días.

Comente con su médico durante cuánto tiempo debe tomar ARICLAIM. No deje de tomar ARICLAIM, o cambie su dosis sin consultar con su médico. Es importante tratar su enfermedad de forma adecuada para ayudarle a mejorar. Si no se trata, puede que su enfermedad no desaparezca y puede llegar a ser más grave y más difícil de tratar.

### **Si toma más ARICLAIM del que debe**

Llame a su médico o farmacéutico inmediatamente si toma más cantidad de ARICLAIM de la prescrita por su médico. Dentro de los síntomas producidos por una sobredosis se incluyen somnolencia, coma, síndrome serotoninérgico (una reacción rara que puede causar sensación de intensa felicidad, somnolencia, torpeza, inquietud, sensación de estar bebido, fiebre, sudoración o rigidez muscular) convulsiones, vómitos y alta frecuencia cardíaca.

### **Si olvidó tomar ARICLAIM**

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. De todas formas, si es la hora de la siguiente dosis, salte la dosis olvidada y tome una dosis única como lo hace normalmente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. No tome más cantidad de ARICLAIM de la prescrita para usted en un día.

### **Si interrumpe el tratamiento con ARICLAIM**

NO deje de tomar sus cápsulas sin el consejo de su médico aunque se encuentre mejor. Si su médico piensa que usted no necesita seguir tomando ARICLAIM, él o ella le indicarán que reduzca su dosis durante al menos 2 semanas.

Algunos pacientes, que dejan repentinamente el tratamiento con ARICLAIM han presentado síntomas tales como:

- mareos, sensación de hormigueo como pinchazos o sensación de calambre eléctrico (especialmente en la cabeza), alteraciones del sueño (sueños intensos, pesadillas, incapacidad para dormir), fatiga, somnolencia, sensación de inquietud o agitación, sensación de ansiedad,

náuseas o vómitos, temblor, dolores de cabeza, dolor muscular, sensación de irritabilidad, diarrea y sudoración excesiva o vértigo.

Estos síntomas normalmente no son importantes y desaparecen en unos pocos días, pero si usted tiene síntomas que sean molestos pida consejo a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos efectos normalmente son de leves a moderados y desaparecen, con frecuencia, en un periodo corto de tiempo.

##### **Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)**

- dolor de cabeza, somnolencia
- malestar (náuseas) , sequedad de boca

##### **Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)**

- pérdida de apetito
- dificultad para dormir, sensación de agitación, disminución del deseo sexual, ansiedad, dificultad o incapacidad para tener un orgasmo, sueños inusuales
- mareos, sensación de lentitud, temblor, adormecimiento, incluyendo adormecimiento, picor u hormigueo en la piel
- visión borrosa
- acúfenos (percepción de sonidos en el oído cuando no hay sonido en el exterior)
- sentir palpitaciones en el pecho
- aumento de la tensión arterial, rubor
- aumento de bostezos
- estreñimiento, diarrea, dolor de estómago, vómitos, ardor de estómago o indigestión, gases
- aumento de la sudoración, erupción (picor)
- dolor muscular, espasmos musculares
- dolor al orinar, orinar con frecuencia
- dificultad para alcanzar una erección, cambios en la eyaculación
- caídas (mayoritariamente en personas de edad avanzada), fatiga
- pérdida de peso

##### **Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)**

- inflamación de la garganta que provoca ronquera
- pensamientos suicidas, dificultad para dormir, rechinar de dientes, sensación de desorientación, falta de motivación
- espasmos y movimientos involuntarios de los músculos, sensación de inquietud o incapacidad para permanecer sentado o estar quieto, nerviosismo, dificultad para concentrarse, cambios en el sentido del gusto, dificultad para controlar movimientos p.ej: falta de coordinación o movimientos involuntarios de los músculos, síndrome de piernas inquietas, sueño de baja calidad
- dilatación de las pupilas (el punto negro del centro del ojo), problemas de visión
- sensación de mareo o vértigo, dolor de oído
- latidos rápidos y/o irregulares del corazón
- desvanecimientos, mareos, sensación de mareo o desvanecimiento al levantarse, frío en los dedos de las manos y/o pies
- espasmos en la garganta, sangrado de la nariz
- vomitar sangre, o heces de color negro, gastroenteritis, eructos, dificultad para tragar

- inflamación del hígado que puede causar dolor abdominal y coloración amarilla de la piel o de la parte blanca de los ojos
- sudores nocturnos, ronchas, sudores fríos, sensibilidad a la luz del sol, aumento de la tendencia a tener hematomas
- rigidez muscular, espasmos musculares
- dificultad o incapacidad para orinar, dificultad para comenzar la micción, necesidad de orinar durante la noche, necesidad de orinar más de lo normal, disminución del flujo de orina
- sangrados vaginales anormales, periodos menstruales anormales, incluyendo menstruaciones abundantes, dolorosas, irregulares o prolongadas, excepcionalmente menstruaciones ligeras o faltas, dolor en los testículos o escroto
- dolor en el pecho, sensación de frío, sed, escalofríos, sensación de calor, alteración en la forma de caminar
- aumento de peso
- Ariclam puede provocar efectos de los que puede no darse cuenta, tales como incremento de las enzimas hepáticas o de los niveles de potasio en sangre, creatinfosfoquinasa, azúcar o colesterol.

#### **Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)**

- reacciones alérgicas graves, que causen dificultad para respirar o mareos con hinchazón de la lengua o labios, reacciones alérgicas
- disminución de la actividad de la glándula tiroides, que puede causar cansancio o aumento de peso
- deshidratación, bajos niveles de sodio en sangre (mayoritariamente en personas de edad avanzada; los síntomas pueden incluir sensación de mareo, debilidad, confusión, sueño o mucho cansancio, náuseas o vómitos, los síntomas más serios son desvanecimientos, convulsiones o caídas), síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).
- comportamiento suicida, manía (hiperactividad, pensamiento acelerado y disminución de la necesidad de dormir), alucinaciones, agresividad e ira
- “Síndrome serotoninérgico” (una reacción rara que puede causar sensación de intensa felicidad, somnolencia, torpeza, inquietud, sensación de estar bebido, fiebre, sudoración o rigidez muscular), convulsiones
- aumento de la presión en el ojo (glaucoma)
- inflamación de la boca, sangre roja brillante en las heces, mal aliento, inflamación del intestino grueso (dando lugar a diarrea)
- fallo hepático, coloración amarilla de la piel o de la parte blanca de los ojos (ictericia)
- Síndrome de Stevens-Johnson (enfermedad grave con formación de ampollas en la piel, boca, ojos y genitales), reacciones alérgicas graves que causan hinchazón de la cara o garganta (angioedema)
- contracciones del músculo de la mandíbula
- olor inusual de la orina
- síntomas menopáusicos, producción anormal de leche materna en hombres o mujeres

#### **Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)**

- inflamación de los vasos sanguíneos de la piel (vasculitis cutánea)

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de ARICLAIM**

**Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.**



No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de ARICLAIM

- El principio **activo** es duloxetina.

Cada cápsula contiene 30 ó 60 mg de duloxetina (como hidrocloreuro).

- Los **demás** componentes son:

*Contenido de la cápsula:* hipromelosa, succinato acetato de hipromelosa, sacarosa, esferas de azúcar, talco, dióxido de titanio (E171) y citrato de trietilo (*Para mayor información sobre sacarosa, ver el final de la sección 2*).

*Cuerpo de la cápsula:* gelatina, laurilsulfato de sodio, dióxido de titanio (E171), índigo carmín (E132), óxido de hierro amarillo (E172) (sólo 60 mg) y tinta verde comestible (30 mg) o tinta blanca comestible (60 mg).

*Tinta verde comestible:* óxido de hierro negro sintético (E172), óxido de hierro amarillo sintético (E172), propilenglicol y shellac.

*Tinta blanca comestible:* dióxido de titanio (E171), propilenglicol, Shellac y povidona.

### Aspecto del producto y contenido del envase

ARICLAIM es una cápsula dura gastrorresistente. Cada cápsula de ARICLAIM contiene pellets de hidrocloreuro de duloxetina con una cubierta para protegerlos del ácido del estómago.

ARICLAIM está disponible en 2 dosis: 30 mg y 60 mg.

Las cápsulas de 30 mg son azules y blancas y están impresas con “30 mg” y el código “9543”.

Las cápsulas de 60 mg son azules y verdes y están impresas con “60 mg” y con el código “9542”.

ARICLAIM 30 mg está disponible en envases de 7, 28 y 98 cápsulas.

ARICLAIM 60 mg está disponible en envases de 28 y 98 cápsulas.

Puede que no estén comercializadas todas las presentaciones en todos los países.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación:

*Titular de la autorización de comercialización:* Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

*Responsable de la fabricación:* Lilly S.A., Avda. de la Industria, 30. 28108 Alcobendas, Madrid, España.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**België/Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 60 00

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

Dista S.A.  
Tel: + 34 91 623 17 32

**France**

Lilly France SAS  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada