

**ANEXO I**

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

*Medicamento con autorización anulada*

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Duloxetina Boehringer Ingelheim 30 mg cápsulas duras gastrorresistentes

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

Excipientes: sacarosa 8,6 mg.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsulas duras gastrorresistentes.

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 en adultos.

### **4.2 Posología y forma de administración**

Vía oral.

#### *Adultos*

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 y administradas divididas en dosis iguales. 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. Se recomienda precaución al tratar a pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

#### *Niños y adolescentes:*

No hay experiencia en niños ni en adolescentes (ver sección 4.4).

#### *Insuficiencia hepática:*

Duloxetina Boehringer Ingelheim 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). Duloxetina Boehringer Ingelheim 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 Duloxetina Boehringer Ingelheim 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.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la duloxetina o a algunos de los excipientes.

Duloxetina Boehringer Ingelheim no se debe utilizar en combinación con IMAOs irreversibles no selectivos (ver sección 4.5).

Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática (ver sección 5.2)

Duloxetina Boehringer Ingelheim 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 Duloxetina Boehringer Ingelheim está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada ya que esta situación podría exponer a los pacientes a un riesgo potencial de crisis hipertensiva (ver secciones 4.4 y 4.8).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### *Manía y convulsiones*

Duloxetina Boehringer Ingelheim 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 4.3).

### *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.

### *Uso con antidepresivos*

No se recomienda el uso de Duloxetina Boehringer Ingelheim en combinación con antidepresivos (especialmente con ISRS e ISRN e IMAOs reversibles selectivos), (ver sección 4.5 “Depresión, ideas y comportamiento suicida”).

### *Hipérico o Hierba de San Juan*

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

### *Depresión, ideas y comportamiento suicida*

Aunque Duloxetina Boehringer Ingelheim no está indicado para el tratamiento de la depresión, su principio activo (duloxetina) es también el de un medicamento antidepresivo. La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (sucesos relacionados con suicidio). El riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Ya que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un seguimiento cercano del paciente hasta que se produzca dicha mejoría. La práctica clínica con los tratamientos antidepresivos indica que el riesgo de suicidio podría incrementarse en las primeras fases de la recuperación. Se conoce que los pacientes con historia de sucesos relacionados con suicidio o aquellos que presenten un significativo grado de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de ideas suicidas o comportamiento suicida y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en enfermedades psiquiátricas, mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida con los antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años. Se han notificado casos de ideas y comportamientos suicida durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo (ver sección 4.8). Los médicos deben advertir a sus pacientes que les comuniquen los pensamientos o sentimientos de angustia o síntomas de depresión en cualquier momento. Si durante el tratamiento con Duloxetina Boehringer Ingelheim 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 Duloxetina Boehringer Ingelheim (ver sección 4.2).

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

No se han realizado ensayos clínicos con duloxetina en población pediátrica. Duloxetina Boehringer Ingelheim 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). Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes y /o medicamentos que se sabe que afectan la función plaquetaria y en pacientes con diatesis hemorrágica conocida.

### *Hiponatremia*

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

### *Interrupción del tratamiento*

Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, especialmente cuando el tratamiento se interrumpe de forma 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 Duloxetina Boehringer Ingelheim 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, episodios depresivos mayores así como incontinencia urinaria de esfuerzo). Se debe evitar el uso de más de uno de estos productos de forma conjunta.

### *Hepatitis/ Elevación de las enzimas hepáticas*

Se han 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 gastrorresistentes de Duloxetina Boehringer Ingelheim contienen sacarosa. Los pacientes con problemas de intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

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

*Medicamentos que actúan en el SNC:* No se ha evaluado sistemáticamente el riesgo de usar duloxetina en combinación con otros medicamentos que actúan en el SNC, a excepción de los mencionados en esta sección. Por lo tanto, se aconseja precaución cuando Duloxetina Boehringer Ingelheim se tome en combinación con otros medicamentos o sustancias de acción central, incluyendo alcohol y

medicamentos sedantes (benzodiazepinas, morfinomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos sedantes).

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

El riesgo del síndrome serotoninérgico con inhibidores selectivos reversibles de la monoaminoxidasa, como moclobemida, es más bajo. No obstante, no se recomienda el uso en combinación de Duloxetina Boehringer Ingelheim con inhibidores de la MAO reversibles selectivos (ver sección 4.4)

*Síndrome serotoninérgico:* en raras ocasiones, se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes tratados de forma concomitante con ISRS (p.ej., paroxetina, fluoxetina) y con medicamentos serotoninérgicos. Se recomienda precaución si se utiliza Duloxetina Boehringer Ingelheim conjuntamente con antidepresivos serotoninérgicos como ISRS, tricíclicos como clomipramina o amitriptilina, hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), venlafaxina o triptanos, tramadol, petidina y triptófano.

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

*Medicamentos metabolizados por 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 CYP2D6:* Duloxetina es un inhibidor moderado de CYP2D6. Cuando se administra 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 aumenta 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-hidroxi 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 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 H2:* la administración conjunta de Duloxetina Boehringer Ingelheim 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.

*Inhibidores de CYP1A2:* puesto que CYP1A2 está implicado en el metabolismo de la duloxetina, el uso concomitante de Duloxetina Boehringer Ingelheim con inhibidores potentes de CYP1A2 es probable que produzca concentraciones mayores de duloxetina. La fluvoxamina (100 mg una vez al

día), un potente inhibidor de *CYP1A2* disminuyó el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina alrededor del 77 % y aumentó en 6 veces el AUC<sub>0-1</sub>. Por ello, no se debe administrar Duloxetina Boehringer Ingelheim en combinación con inhibidores potentes de CYP1A2 como la fluvoxamina (ver sección 4.3).

**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 Embarazo y lactancia

##### *Embarazo*

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

Se desconoce el riesgo potencial en los humanos. 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. Duloxetina Boehringer Ingelheim 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 Duloxetina Boehringer Ingelheim durante la lactancia materna.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

La tabla 1 muestra las reacciones adversas comunicadas por notificaciones espontáneas y durante los ensayos clínicos controlados con placebo (que incluyeron a un total de 6.828 pacientes, 4.199 tratados con duloxetina y 2.629 con placebo). Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en pacientes con dolor neuropático diabético tratados con Duloxetina Boehringer Ingelheim fueron: náuseas, cefalea, sequedad de boca, somnolencia y mareos.

*Tabla 1: Reacciones adversas*

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

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

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Exploraciones complementarias</i>					
	Pérdida de peso	Aumento de peso Aumento de la	Aumento del colesterol		

		creatinfosfoquinasa	plasmático		
<i>Trastornos cardíacos</i>					
	Palpitaciones	Taquicardia Arritmia supraventricular, principalmente fibrilación auricular			
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>					
Cefalea (14,3 %) Somnolencia (10,7 %) Mareos (10,2%)	Temblores Parestesia	Mioclonus Nerviosismo Alteraciones de la atención Letargia Disgesia Discinesia Síndrome de piernas inquietas Sueño de baja calidad	Convulsiones <sup>1</sup>		Síndrome serotoninérgico Síntomas extrapiramidales Acatisia Inquietud psicomotora
<i>Trastornos oculares</i>					
	Visión borrosa	Midriasis Molestias visuales	Glaucoma		
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>					
	Acúfenos <sup>1</sup>	Vértigo Dolor de oído			
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>					
	Bostezos	Espasmos laringeos Epistaxis			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>					
Náuseas (24,3 %) Sequedad de boca (12,8 %)	Estreñimiento Diarrea Vómitos Dispepsia Flatulencia	Gastroenteritis Eructos Gastritis	Estomatitis Halitosis Hematoquecia		Hemorragia gastrointestinal
<i>Trastornos renales y urinarios</i>					
		Retención urinaria Disuria Vacilación urinaria Nocturia Poliuria Disminución del flujo urinario	Olor anormal de la orina		
<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			Edema angioneurótico, Síndrome de Stevens-Johnson,
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>					
	Dolor	Fasciculaciones	Trismo		



	musculoesquelético Tensión muscular Espasmo muscular	musculares			
<i>Trastornos endocrinos</i>					
			Hipotiroidismo		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>					
	Disminución del apetito	Hiper glucemia (notificada especialmente en pacientes diabéticos)	Deshidratación Hiponatremia		SIADH
<i>Infecciones e infestaciones</i>					
		Laringitis			
<i>Trastornos vasculares</i>					
	Rubor	Aumento de la tensión arterial Frialdad periférica Hipotensión ortostática <sup>2</sup> Síncope <sup>2</sup>			Hipertensión Crisis hipertensivas
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>					
	Fatiga Dolor abdominal	Sensación anómala Sensación de frío Sed Escalofríos Malestar Sensación de calor Trastorno de la marcha			Dolor torácico
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>					
			Trastorno de hipersensibilización Reacción anafiláctica		
<i>Trastornos hepatobiliares</i>					
		Aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina) Hepatitis <sup>3</sup> Daño hepático agudo			Ictericia Fallo hepático
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>					
	Disfunción erectil	Trastorno de la eyaculación Eyaculación retardada Disfunción sexual Hemorragia ginecológica	Síntomas menopáusicos		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>					
	Insomnio Agitación Disminución de la libido	Trastornos del sueño Bruxismo Desorientación Apatía	Manía Alucinaciones Agresividad e ira <sup>4</sup>		Ideación suicida <sup>5</sup> Comportamiento suicida <sup>5</sup>

	Ansiedad Orgasmos anormales Sueños anormales				
--	---	--	--	--	--

<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 duloxetine o poco después de la suspensión del mismo (ver sección 4.4).

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

Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, irritabilidad, diarrea, hiperhidrosis y vértigo.

Generalmente, para los ISRS y 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 duloxetine, 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 de 12 semanas de tres ensayos clínicos de duloxetine 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 duloxetine. Los niveles de HbA1c permanecieron estables tanto en el grupo tratado con duloxetine 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 duloxetine como en el de terapia habitual, pero el incremento medio fue de un 0,3% mayor en el grupo tratado con duloxetine. Se observó también pequeños incrementos de la glucemia en ayunas y del colesterol total en el grupo de pacientes tratados con duloxetine mientras que éstos parámetros analíticos mostraron una ligera disminución en el grupo de terapia habitual.

En ensayos clínicos de hasta 13 semanas de duración en pacientes con dolor neuropático diabético, se obtuvieron electrocardiogramas de 528 pacientes tratados con duloxetine y 205 pacientes tratados con placebo. El intervalo QT corregido en función de la frecuencia cardíaca que presentaron los pacientes tratados con duloxetine 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 duloxetine y los pacientes tratados con placebo.

#### 4.9 Sobredosis

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

No se conoce un antídoto específico para duloxetine, 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

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.

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.

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 Duloxetina Boehringer Ingelheim 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)..

### **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 muestra una gran variabilidad interindividual (generalmente 50-60%), en parte debida al sexo, edad, consumo de tabaco y estado metabolizador del CYP2D6.

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. 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.

La duloxetina se metaboliza intensamente y los metabolitos se excretan principalmente en la orina. Tanto la CYP2D6 como la CYP1A2 catalizan la formación de los dos principales metabolitos, el conjugado glucurónico de la 4-hidroxiduloxetina y el conjugado sulfato de 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.

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:** las 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 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.

**Lactancia:** Se estudio la disposición de duloxetina en 6 madres lactantes 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 cardiovasculares y esqueléticas a niveles sistémicos de exposición por debajo de la exposición clínica máxima (AUC). En otro estudio en el que se analizó una sal de duloxetina diferente a dosis más altas no se observaron malformaciones. En el estudio de toxicidad pre y postnatal en ratas la duloxetina tuvo efectos adversos sobre el comportamiento en las crías a niveles de exposición sistémica por debajo de la exposición clínica máxima (AUC).

## 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**

Blisters de policloruro de vinilo (PVC), polietileno (PE) y poli (cloro de trifluoroetileno) (PCTFE) sellados con una lámina de aluminio.

Duloxetina Boehringer Ingelheim 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**

Boehringer Ingelheim International GmgH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

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

EU/1/08/471/003-005

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

8 de Octubre de 2008

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

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Duloxetina Boehringer Ingelheim 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

Excipientes: sacarosa 17,2 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsulas duras gastrorresistentes.

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 en adultos.

### **4.2 Posología y forma de administración**

Vía oral.

#### *Adultos*

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 y administradas divididas en dosis iguales. 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. Se recomienda precaución al tratar a pacientes de edad avanzada.

#### *Niños y adolescentes:*

No hay experiencia en niños ni en adolescentes (ver sección 4.4).

#### *Insuficiencia hepática:*

Duloxetina Boehringer Ingelheim 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). Duloxetine Boehringer Ingelheim 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 Duloxetine Boehringer Ingelheim 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.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la duloxetina o a algunos de los excipientes.

Duloxetine Boehringer Ingelheim no se debe utilizar en combinación con IMAOs irreversibles no selectivos (ver sección 4.5).

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

Duloxetine Boehringer Ingelheim 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 Duloxetine Boehringer Ingelheim 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*

Duloxetine Boehringer Ingelheim 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*

Duloxetine 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 4.8).



### *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.

### *Uso con antidepresivos*

No se recomienda el uso de Duloxetina Boehringer Ingelheim en combinación con antidepresivos (especialmente con ISRS e ISRN e IMAOs reversibles selectivos), (ver sección 4.5 “Depresión, ideas y comportamiento suicida”).

### *Hipérico o Hierba de San Juan*

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

### *Depresión, ideas y comportamiento suicida*

Aunque Duloxetina Boehringer Ingelheim no está indicado para el tratamiento de la depresión, su principio activo (duloxetina) es también el de un medicamento antidepresivo. La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (sucesos relacionados con suicidio). El riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Ya que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un seguimiento cercano del paciente hasta que se produzca dicha mejoría. La práctica clínica con los tratamientos antidepresivos indica que el riesgo de suicidio podría incrementarse en las primeras fases de la recuperación. Se conoce que los pacientes con historia de sucesos relacionados con suicidio o aquellos que presenten un significativo grado de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de ideas suicidas o comportamiento suicida y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en enfermedades psiquiátricas, mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida con los antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años. Se han notificado casos de ideas y comportamientos suicida durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo (ver sección 4.8). Los médicos deben advertir a sus pacientes que les comuniquen los pensamientos o sentimientos de angustia o síntomas de depresión en cualquier momento. Si durante el tratamiento con Duloxetina Boehringer Ingelheim 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 Duloxetina Boehringer Ingelheim (ver sección 4.2).

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

No se han realizado ensayos clínicos con duloxetina en población pediátrica. Duloxetina Boehringer Ingelheim 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 opositacionistas 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). Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes y /o medicamentos que se sabe que afectan la función plaquetaria y en pacientes con diatesis hemorrágica conocida.

### *Hiponatremia*

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

### *Interrupción del tratamiento*

Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, especialmente cuando el tratamiento se interrumpe de forma 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 Duloxetina Boehringer Ingelheim 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 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, episodios depresivos mayores así como incontinencia urinaria de esfuerzo). Se debe evitar el uso de más de uno de estos productos de forma conjunta.

### *Hepatitis/ Elevación de las enzimas hepáticas*

Se han 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 gastrorresistentes de Duloxetina Boehringer Ingelheim contienen sacarosa. Las pacientes con problemas de intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

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

*Medicamentos que actúan en el SNC:* No se ha evaluado sistemáticamente el riesgo de usar duloxetina en combinación con otros medicamentos que actúan en el SNC, a excepción de los mencionados en esta sección. Por lo tanto, se aconseja precaución cuando Duloxetina Boehringer Ingelheim se tome en combinación con otros medicamentos o sustancias de acción central, incluyendo alcohol y

medicamentos sedantes (benzodiazepinas, morfinomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos sedantes).

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

El riesgo del síndrome serotoninérgico con inhibidores selectivos reversibles de la monoaminoxidasa, como moclobemida, es más bajo. No obstante, no se recomienda el uso en combinación de Duloxetina Boehringer Ingelheim con inhibidores de la MAO reversibles selectivos (ver sección 4.4)

*Síndrome serotoninérgico:* en raras ocasiones, se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes tratados de forma concomitante con ISRS (p.ej., paroxetina, fluoxetina) y con medicamentos serotoninérgicos. Se recomienda precaución si se utiliza Duloxetina Boehringer Ingelheim conjuntamente con antidepresivos serotoninérgicos como ISRS, tricíclicos como clomipramina o amitriptilina, hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), venlafaxina o triptanos, tramadol, petidina y triptófano.

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

*Medicamentos metabolizados por 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 CYP2D6:* Duloxetina es un inhibidor moderado de CYP2D6. Cuando se administra 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 aumenta 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-hidroxi 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 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 Boehringer Ingelheim 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.

*Inhibidores de CYP1A2:* puesto que CYP1A2 está implicado en el metabolismo de la duloxetina, el uso concomitante de Duloxetina Boehringer Ingelheim con inhibidores potentes de CYP1A2 es probable que produzca concentraciones mayores de duloxetina. La fluvoxamina (100 mg una vez al

día), un potente inhibidor de *CYP1A2* disminuyó el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina alrededor del 77 % y aumentó en 6 veces el AUC<sub>0-1</sub>. Por ello, no se debe administrar Duloxetina Boehringer Ingelheim en combinación con inhibidores potentes de CYP1A2 como la fluvoxamina (ver sección 4.3).

**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 Embarazo y lactancia

##### *Embarazo*

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

Se desconoce el riesgo potencial en los humanos. 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. Duloxetina Boehringer Ingelheim 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 Duloxetina Boehringer Ingelheim durante la lactancia materna.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

La tabla 1 muestra las reacciones adversas comunicadas por notificaciones espontáneas y durante los ensayos clínicos controlados con placebo (que incluyeron a un total de 6.828 pacientes, 4.199 tratados con duloxetina y 2.629 con placebo). Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en pacientes con dolor neuropático diabético tratados con Duloxetina Boehringer Ingelheim fueron: náuseas, cefalea, sequedad de boca, somnolencia y mareos.

*Tabla 1: Reacciones adversas*

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

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

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Exploraciones complementarias</i>					
	Pérdida de peso	Aumento de peso Aumento de la	Aumento del colesterol		

		creatinfosfoquinasa	plasmático		
<i>Trastornos cardíacos</i>					
	Palpitaciones	Taquicardia Arritmia supraventricular, principalmente fibrilación auricular			
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>					
Cefalea (14,3 %) Somnolencia (10,7 %) Mareos (10,2%)	Temblores Parestesia	Mioclónia Nerviosismo Alteraciones de la atención Letargia Disgeusia Discinesia Síndrome de piernas inquietas Sueño de baja calidad	Convulsiones <sup>1</sup>		Síndrome serotoninérgico Síntomas extrapiramidales Acatisia Inquietud psicomotora
<i>Trastornos oculares</i>					
	Visión borrosa	Midriasis Molestias visuales	Glaucoma		
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>					
	Acúfenos <sup>1</sup>	Vértigo Dolor de oído			
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>					
	Bostezos	Espasmos laringeos Epistaxis			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>					
Náuseas (24,3 %) Sequedad de boca (12,8 %)	Estreñimiento Diarrea Vómitos Dispepsia Flatulencia	Gastroenteritis Eructos Gastritis	Estomatitis Halitosis Hematoquecia		Hemorragia gastrointestinal
<i>Trastornos renales y urinarios</i>					
		Retención urinaria Disuria Vacilación urinaria Nocturia Poliuria Disminución del flujo urinario	Olor anormal de la orina		
<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			Edema angioneurótico, Síndrome de Stevens-Johnson,
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>					
	Dolor	Fasciculaciones	Trismo		

	musculoesquelético Tensión muscular Espasmo muscular	musculares			
<i>Trastornos endocrinos</i>					
			Hipotiroidismo		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>					
	Disminución del apetito	Hiper glucemia (notificada especialmente en pacientes diabéticos)	Deshidratación Hiponatremia		SIADH
<i>Infecciones e infestaciones</i>					
		Laringitis			
<i>Trastornos vasculares</i>					
	Rubor	Aumento de la tensión arterial Frialdad periférica Hipotensión ortostática <sup>2</sup> Síncope <sup>2</sup>			Hipertensión Crisis hipertensivas
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>					
	Fatiga Dolor abdominal	Sensación anómala Sensación de frío Sed Escalofríos Malestar Sensación de calor Trastorno de la marcha			Dolor torácico
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>					
			Trastorno de hipersensibilización Reacción anafiláctica		
<i>Trastornos hepatobiliares</i>					
		Aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina) Hepatitis <sup>3</sup> Daño hepático agudo			Ictericia Fallo hepático
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>					
	Disfunción erectil	Trastorno de la eyaculación Eyaculación retardada Disfunción sexual Hemorragia ginecológica	Síntomas menopáusicos		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>					
	Insomnio Agitación Disminución de la libido	Trastornos del sueño Bruxismo Desorientación Apatía	Manía Alucinaciones Agresividad e ira <sup>4</sup>		Ideación suicida <sup>5</sup> Comportamiento suicida <sup>5</sup>

	Ansiedad Orgasmos anormales Sueños anormales				
--	---	--	--	--	--

<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).

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), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, irritabilidad, diarrea, hiperhidrosis y vértigo.

Generalmente, para los ISRS y 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 de 12 semanas de tres ensayos clínicos de 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 éstos parámetros analíticos mostraron una ligera disminución en el grupo de terapia habitual.

En ensayos clínicos de hasta 13 semanas de duración en pacientes con dolor neuropático diabético se obtuvieron electrocardiogramas de 528 pacientes tratados con duloxetina y 205 pacientes tratados con placebo. 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.

#### 4.9 Sobredosis

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

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

con apropiadas medidas de apoyo y sintomáticas. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza poco después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. El carbón activado puede ser útil para limitar la absorción. La duloxetina tiene un gran volumen de distribución, por lo que es poco probable que la diuresis forzada, la hemoperfusión y la exanguinoperfusión sean beneficiosas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos. Código ATC: N06AX21

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.

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.

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 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 Duloxetina Boehringer Ingelheim 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).



## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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. 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.

La duloxetina se metaboliza intensamente y los metabolitos se excretan principalmente en la orina. Tanto la CYP2D6 como la CYP1A2 catalizan la formación de los dos principales metabolitos, el conjugado glucurónico de la 4-hidroxi duloxetina y el conjugado sulfato de 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 CYP2D6. Hay un reducido número de datos que sugieren que los niveles plasmáticos de duloxetina son más altos en estos pacientes.

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:** las 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.

**Lactancia:** Se estudio la disposición de duloxetina en 6 madres lactantes 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 cardiovasculares y esqueléticas a niveles de exposición sistémica por debajo de la exposición clínica máxima (AUC). En otro estudio en el que se analizó una sal de duloxetina diferente a dosis más altas no se observaron malformaciones. En el estudio 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).

## 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**

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

Duloxetine Boehringer Ingelheim 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**

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

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

EU/1/08/471/011-012

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

8 de Octubre de 2008

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

## **ANEXO II**

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN  
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento con autorización anulada

## **A TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN 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 DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

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

No procede

### **• OTRAS CONDICIONES**

#### *Sistema de farmacovigilancia*

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el sistema de farmacovigilancia descrito en la versión 5.2 con fecha de Abril de 2009 e incluida en el Módulo 1.8.1. de la Solicitud de la Autorización de Comercialización, se encuentra instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante todo el tiempo que permanezca en el mercado.

#### *Plan de Gestión de Riesgos*

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales que se detallan en Plan de Farmacovigilancia, acordado en la versión 0 del 24 de Abril del 2008 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR), presentada en el Módulo 1.8.2. de la Solicitud de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado debe presentarse junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se presentará un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las Especificaciones de Seguridad, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización del riesgo)
- A petición de la EMEA

#### *Informes Periódicos de Seguridad (IPS)*

La periodicidad de los IPS para Duloxetine Boehringer Ingelheim se corresponderá con la del medicamento al que hace referencia cruzada, Aricclaim, hasta que se especifique lo contrario.

*Medicamento con autorización anulada*

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

**A. ETIQUETADO**

*Medicamento con autorización anulada*

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Duloxetina Boehringer Ingelheim 30 mg, cápsulas duras gastrorresistentes  
Duloxetina

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

Cada cápsula contiene 30 mg de duloxetina (como hidrocloreto)

**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 del alcance y de la vista de los niños.

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el envase original. 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**

Boehringer Ingelheim International GmH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

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

EU/1/08/471/003

EU/1/08/471/004

EU/1/08/471/005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote {número}

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Duloxetine Boehringer Ingelheim 30 mg

<b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS</b> <b>Cápsulas duras gastrorresistentes de 30 mg</b>
--

<b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>
----------------------------------

Duloxetina Boehringer Ingelheim 30 mg cápsulas duras gastrorresistentes  
Duloxetina

<b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
---

Boehringer Ingelheim

<b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

CAD {MM/AAAA}

<b>4. NÚMERO DE LOTE</b>
--------------------------

Lote {número}

<b>5. OTROS</b>
-----------------

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**

Duloxetina Boehringer Ingelheim 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 del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el envase original. 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**

Boehringer Ingelheim International GmgH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

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

EU/1/08/471/011

EU/1/08/471/012

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote {número}

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Duloxetine Boehringer Ingelheim 60 mg

<b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS</b> <b>Cápsulas duras gastroresistentes de 60 mg)</b>
--

<b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>
----------------------------------

Duloxetina Boehringer Ingelheim 60 mg cápsulas duras gastroresistentes  
Duloxetina

<b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
---

Boehringer Ingelheim

<b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

CAD {MM/AAAA}

<b>4. NÚMERO DE LOTE</b>
--------------------------

Lote {número}

<b>5. OTROS</b>
-----------------

Medicamento con autorización anulada

*Medicamento con autorización anulada*

**B. PROSPECTO**

**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**  
**Duloxetina Boehringer Ingelheim 30 mg cápsulas duras gastrorresistentes**  
**Duloxetina Boehringer Ingelheim 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes**  
Duloxetina (como hidrocloreto)

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Duloxetina Boehringer Ingelheim y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Duloxetina Boehringer Ingelheim
3. Cómo tomar Duloxetina Boehringer Ingelheim
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Duloxetina Boehringer Ingelheim
6. Información adicional

**1. QUÉ ES Duloxetina Boehringer Ingelheim Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Duloxetina Boehringer Ingelheim aumenta los niveles de serotonina y noradrenalina en el sistema nervioso

Duloxetina Boehringer Ingelheim se emplea para tratar una enfermedad llamada dolor neuropático diabético en adultos (a menudo descrito como un quemazón, dolor cortante, escozor, dolor punzante o como un calambre eléctrico. Puede haber una pérdida de sensibilidad en el área afectada, o pueden causar dolor ciertas sensaciones como tocar, calor, frío presión).

En muchos pacientes con dolor neuropático diabético el efecto de Duloxetina Boehringer Ingelheim puede ser apreciable en la primera semana de tratamiento.

**2. ANTES DE TOMAR Duloxetina Boehringer Ingelheim**

**NO tome Duloxetina Boehringer Ingelheim si:**

- es alérgico (hipersensible) a la duloxetina o a cualquiera de los demás componentes inactivos de Duloxetina Boehringer Ingelheim
- tiene insuficiencia hepática
- tiene insuficiencia renal grave
- está tomando o ha tomado en los últimos 14 días, cualquier otro medicamento antidepresivo de los llamados inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver sección “Uso de 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

Consulte a su médico si tiene tensión arterial alta. Su médico le indicará si debe tomar Duloxetina Boehringer Ingelheim.

### **Tenga especial cuidado con Duloxetina Boehringer Ingelheim**

Duloxetina Boehringer Ingelheim puede no ser adecuado para usted por las siguientes razones. Hable con su médico antes de tomar el medicamento si:

- está usando medicamentos para tratar la depresión (ver “Uso de otros medicamentos”)
- está tomando hipérico o 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 el riesgo de tener niveles bajos de sodio
- está en tratamiento con otros medicamentos que puedan producir daños en el hígado
- está tomando otros medicamentos que contengan duloxetina
- tiene intolerancia a algunos azúcares (ver el final de la sección 2)
- está considerando interrumpir el tratamiento con Duloxetina Boehringer Ingelheim (ver sección 3)

Duloxetina Boehringer Ingelheim 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.***

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 pariente o amigo cercano que se encuentra deprimido o que padece un trastorno de ansiedad, y pedirles que le 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.

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

Duloxetina Boehringer Ingelheim 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 oposicionista e ira). Además, en este grupo de edad, todavía no se han demostrado los efectos de seguridad a largo plazo de Duloxetina Boehringer Ingelheim relacionados con el crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y del comportamiento.

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. El componente principal de Duloxetina Boehringer Ingelheim, 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 Duloxetina Boehringer Ingelheim 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 (IMAO):** no debe tomar Duloxetina Boehringer Ingelheim si está tomando o ha tomado en los últimos 14 días otro medicamento antidepresivo de los llamados inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). Tomar un IMAO junto con muchos medicamentos de prescripción médica, incluido Duloxetina Boehringer Ingelheim, 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 Duloxetina Boehringer Ingelheim. De igual modo, debe esperar al menos 5 días después de dejar el tratamiento con Duloxetina Boehringer Ingelheim antes de comenzar el tratamiento con un IMAO.

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

**Medicamentos que aumentan los niveles de serotonina:** triptanes, tramadol, triptófano, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS, como paroxetina y fluoxetina), antidepresivos tricíclicos (como clomipramina, amitriptilina) y venlafaxina. Estos medicamentos incrementan el riesgo de efectos adversos; si observa cualquier síntoma poco común cuando toma alguno de estos medicamentos junto con Duloxetina Boehringer Ingelheim, debe comunicárselo a su médico.

**Anticoagulantes orales:** medicamentos que diluyen la sangre. Estos medicamentos pueden incrementar el riesgo de sangrado.

#### **Toma de Duloxetina Boehringer Ingelheim con los alimentos y bebidas**

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

#### **Embarazo y lactancia**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Informe a su médico si:

- se queda embarazada o si está intentando quedarse embarazada mientras esté en tratamiento con Duloxetina Boehringer Ingelheim. Únicamente debe utilizar Duloxetina Boehringer Ingelheim después de valorar con su médico los beneficios potenciales y cualquier riesgo potencial para el feto.
- está dando el pecho. No se recomienda el uso de Duloxetina Boehringer Ingelheim durante la lactancia. Pida consejo a su médico o farmacéutico.

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

#### **Información importante sobre algunos de los componentes de Duloxetina Boehringer Ingelheim**

Duloxetina Boehringer Ingelheim 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 Duloxetina Boehringer Ingelheim

Siga exactamente las instrucciones de administración de Duloxetina Boehringer Ingelheim indicadas por su médico. Consulte con su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis **habitual** de Duloxetina Boehringer Ingelheim es de 1 cápsula (60 mg) una vez al día, pero su médico le prescribirá la dosis que sea adecuada para usted.

Duloxetina Boehringer Ingelheim se debe tomar por vía oral, es decir, por la boca. Debe tragar la cápsula entera con agua u otra bebida no alcohólica.

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

Comente con su médico durante cuánto tiempo debe tomar Duloxetina Boehringer Ingelheim. No deje de tomar Duloxetina Boehringer Ingelheim sin consultar con su médico.

#### **Si toma más Duloxetina Boehringer Ingelheim del que debiera**

Llame a su médico o farmacéutico inmediatamente si toma más cantidad de Duloxetina Boehringer Ingelheim de la prescrita por su médico.

#### **Si olvidó tomar Duloxetina Boehringer Ingelheim**

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 Duloxetina Boehringer Ingelheim de la prescrita para usted en un día.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Duloxetina Boehringer Ingelheim**

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 Duloxetina Boehringer Ingelheim, él o ella le indicarán que reduzca su dosis durante 2 semanas.

Algunos pacientes, que dejan repentinamente el tratamiento con Duloxetina Boehringer Ingelheim después de más de una semana de tratamiento sienten:

- mareos, sensación de hormigueo como cosquilleo, alteraciones del sueño (sueños intensos, pesadillas, incapacidad para dormir), sensación de inquietud o agitación, sensación de ansiedad, sensación de náuseas o vómitos, temblor, dolores de cabeza, sensación de irritabilidad, diarrea y sudoración excesiva o vértigo

Estos síntomas normalmente no son importantes y desaparecen en unos pocos días. Sin embargo, 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, Duloxetina Boehringer Ingelheim 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 más frecuentes (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes tratados)**

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

#### **Efectos adversos frecuentes (que pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes tratados)**

- cansancio, problemas de sueño, ansiedad, agitación o sueños anormales
- temblores o sensación de adormecimiento, incluyendo adormecimiento u hormigueo en la piel

- diarrea, estreñimiento, vómitos, ardor de estómago, gases, dolor de estómago
- acúfenos ( percepción de sonidos en el oído cuando no hay sonido en el exterior)
- visión borrosa
- sentir palpitaciones en el pecho, sofocos, aumento de la sudoración, sudores nocturnos
- dificultad para conseguir una erección, disminución del deseo sexual
- erupción (picor)
- dolor muscular, tensión o espasmo muscular
- aumento de bostezos
- falta de apetito, pérdida de peso

**Efectos adversos poco frecuentes (que pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes tratados)**

- inflamación de la garganta
- sensación de desorientación, somnolencia, falta de motivación
- que los alimentos sepan de manera diferente a la habitual, alteraciones de la atención, rigidez, espasmos y movimientos involuntarios de los músculos, tirones, alteración en la forma de caminar
- sueño de baja calidad
- síndrome de piernas inquietas
- eructos, indigestión, gastroenteritis
- vértigo y dolor de oído
- inflamación del hígado que puede causar dolor abdominal
- dilatación de las pupilas (el punto negro del centro del ojo), alteraciones de la vista
- latidos rápidos o irregulares del corazón
- problemas sexuales, incluyendo cambios en la eyaculación, orgasmos
- períodos menstruales anormales incluyendo períodos prolongados o cuantiosos
- reacciones alérgicas, aumento de la tendencia a tener hematomas, ampollas o sensibilidad a la luz del sol
- aumento de la tensión arterial, sensación de frío en los dedos de las manos y/o pies, mareos (especialmente al levantarse muy rápido), sudores fríos, tiritona o desmayos
- aumento del nivel de azúcar en sangre
- necesidad de orinar más cantidad de lo normal, necesidad de orinar por la noche, dificultad o incapacidad para orinar, o disminución del flujo de orina
- rechinar de dientes, sensación de frío/calor, sed, espasmos de la garganta, sangrados de nariz
- aumento de peso

**Efectos adversos raros (que pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes tratados)**

- disminución de la actividad de la glándula tiroides
- deshidratación
- manía (un trastorno cuyos síntomas son hiperactividad, pensamiento acelerado y una menor necesidad de dormir), agresividad e ira
- mal aliento
- aumento de la presión en el ojo (glaucoma)
- síntomas menopáusicos
- contracciones del músculo de la mandíbula
- aumento del nivel de colesterol en la sangre, bajos niveles de sodio en sangre (los síntomas son sensación de mareo y malestar con debilidad muscular o confusión)
- reacciones alérgicas graves que provocan dificultad para respirar o mareos o urticaria
- convulsiones

**Otros posibles efectos adversos**

- alucinaciones, pensamientos o comportamiento suicida
- inquietud interior o incapacidad para permanecer sentado o estar quieto, “síndrome serotoninérgico” (una reacción rara que puede causar sensación de intensa felicidad,

- sangre roja brillante en las heces, vómitos con sangre o heces negras
- olor anormal de la orina
- síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)
- dolor en el pecho
- coloración amarilla de la piel (ictericia), fallo hepático, síndrome de Stevens-Johnson, hinchazón repentina de la piel o mucosas (angioedema)

**Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.**

## **5. CONSERVACIÓN DE Duloxetina Boehringer Ingelheim**

### **Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños**

No utilice Duloxetina Boehringer Ingelheim después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

*Conservar en su envase original. No conservar las cápsulas por encima de 30 °C.*

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de Duloxetina Boehringer Ingelheim**

El principio **activo** es duloxetina.

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

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**

Duloxetina Boehringer Ingelheim son cápsulas duras gastroresistentes.

Cada cápsula de Duloxetina Boehringer Ingelheim contiene pelets del principio activo con una cubierta para protegerlos del ácido del estómago.

Duloxetina Boehringer Ingelheim está disponible en dos dosis 30 y 60 mg.

Las cápsulas de 30 mg tienen cuerpos blanco opacos impresos con “30 mg” y tapas de color azul opaco, impresas con el código “9543”.

Las cápsulas de 60 mg tienen cuerpos verde opaco impresos con “60 mg” y tapas azul opaco impresas con el código “9542”.

Duloxetina Boehringer Ingelheim 30 mg está disponible en envases de 7, 28 y 98 cápsulas.

Duloxetina Boehringer Ingelheim 60 mg está disponible en envases de 28, y 98 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

*Titular de la autorización de comercialización:* Boehringer Ingelheim International GmGH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

*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**

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.  
Tél/Tel: +32 27 73 33 11

**България**

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

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel.: +42 02 34 65 51 11

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 69 50 50 83 09

**Eesti**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH  
Tel: +37 2 60 80 940

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España S.A..  
Tel: +34 93 404 58 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 96 20

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelhiem Italia S.p.A.  
Tel: +3902 535 51

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH  
Tel: +37 167 24 00 68

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH  
Tel.: +370 37 47 39 22

**Luxembourg/Luxemburg**

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim Pharma  
Tel.: +36 1 224 7120

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 30 6 02 59 14

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim Austria GmbH  
Tel: +43 1 710 3739

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp.z o.o.  
Tel.: +48 22 4403300

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Lda  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

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

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim Pharma  
Tel.: +386 1 586 40 00

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim Pharma  
Tel.: +421 2 5341 8445

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 310 2800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 (0) 1256 315999

**Este prospecto ha sido aprobado en**

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*