

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Duloxetina Lilly 30 mg cápsulas duras gastrorresistentes
Duloxetina Lilly 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Duloxetina Lilly 30 mg

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula puede contener hasta 56 mg de sacarosa.

Duloxetina Lilly 60 mg

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula puede contener hasta 111 mg de sacarosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura gastrorresistente.

Duloxetina Lilly 30 mg

Cuerpo de color blanco opaco, impreso con “30 mg” y una tapa de color azul opaco, impresa con un código de identificación numérico “9543”.

Duloxetina Lilly 60 mg

Cuerpo de color verde opaco, impreso con “60 mg” y una tapa de color azul opaco, impresa con un código de identificación numérico “9542”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del trastorno depresivo mayor.

Tratamiento del dolor neuropático periférico diabético.

Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

Duloxetina Lilly está indicado en adultos.

Para más información ver sección 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Trastorno depresivo mayor

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

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

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

Trastorno de ansiedad generalizada

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

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

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

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

Dolor neuropático periférico diabético

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada únicamente por la edad. Sin embargo, al igual que con cualquier otro medicamento, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada, especialmente con Duloxetina Lilly 120 mg al día para trastorno depresivo mayor o trastorno de ansiedad generalizada, donde existen datos limitados (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

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

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

Interrupción del tratamiento

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

Forma de administración

Administración por vía oral.

4.3 Contraindicaciones

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

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

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

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

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

El inicio del tratamiento con Duloxetina Lilly 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 Lilly debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía o diagnóstico de trastorno bipolar, y/o convulsiones.

Midriasis

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

Tensión arterial y frecuencia cardiaca

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

Insuficiencia renal

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

Síndrome serotoninérgico / Síndrome neuroléptico maligno

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

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (p.ej. agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad del sistema nervioso autónomo (p.ej. taquicardia, tensión arterial lúbil, fiebre), anomalías neuromusculares (p.ej. hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p.ej. náusea, vómitos, diarrea). El síndrome serotoninérgico en su forma más grave puede parecerse al SNM, que incluye fiebre, rigidez muscular, niveles elevados de creatina quinasa sérica, inestabilidad del Sistema Nervioso Autónomo con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental.

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

Hierba de San Juan

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

Suicidio

Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno de Ansiedad Generalizada: La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con suicidio). El riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Ya que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un seguimiento cercano del paciente hasta que se produzca dicha mejoría. La práctica clínica general indica que el riesgo de suicidio podría incrementarse en las primeras fases de la recuperación.

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

Se conoce que los pacientes con historia de acontecimientos relacionados con suicidio o aquellos que presenten un grado significativo de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de ideas suicidas o comportamiento suicida y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos

antidepresivos en enfermedades psiquiátricas, mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida con los antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años.

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

Durante el tratamiento con el medicamento, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis, se debe hacer un cuidadoso seguimiento a los pacientes y en particular, a aquellos de alto riesgo. Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) sobre la necesidad de hacer un seguimiento de cualquier empeoramiento clínico, aparición de ideas o comportamientos suicidas y cambios inusuales del comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

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

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

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

Hemorragia

Se han notificado casos de anomalías hemorrágicas, como equimosis, púrpura y hemorragia gastrointestinal con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y con los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), incluyendo duloxetina. Duloxetina puede aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver sección 4.6). Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes y/o medicamentos que se sabe que afectan la función plaquetaria (p. ej. los AINE o ácido acetilsalicílico (AAS)) y en pacientes con diátesis hemorrágica conocida.

Hiponatremia

Se ha notificado hiponatremia en pacientes en tratamiento con Duloxetina Lilly, incluidos casos con sodio sérico inferior a 110 mmol/l. La hiponatremia puede deberse a un síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). La mayoría de los casos de hiponatremia se notificaron en pacientes de edad avanzada, especialmente cuando se asociaban con una historia reciente o con una condición que predisponía a una alteración en el balance de fluidos. Se debe tener precaución en pacientes con riesgo elevado de hiponatremia, como pacientes de edad avanzada, con cirrosis o pacientes que presenten deshidratación o que estén en tratamiento con diuréticos.

Interrupción del tratamiento

Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, especialmente cuando el tratamiento se interrumpe de forma brusca (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento bruscamente tuvieron lugar en aproximadamente un 45% de los pacientes tratados con Duloxetina Lilly 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 muy rara vez ha habido notificaciones de estos síntomas en pacientes que intencionadamente olvidaron tomar una dosis. Generalmente estos síntomas son autolimitados y suelen desaparecer en dos semanas, si bien en algunos pacientes pueden tener una duración más prolongada (2-3 meses o más). Se aconseja por lo tanto que la dosis de duloxetina se disminuya gradualmente a lo largo de un período de como mínimo dos semanas cuando se suspenda el tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

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

Acatisia/inquietud psicomotora

El uso de duloxetina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y por la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad de permanecer sentado o estar quieto. Esto es más probable que se produzca en las primeras semanas de tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollan esta sintomatología, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Medicamentos que contienen duloxetina

Duloxetina se utiliza bajo diferentes nombres comerciales en varias indicaciones (tratamiento del dolor neuropático diabético, trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada e incontinencia urinaria de esfuerzo). Se debe evitar el uso de más de uno de estos productos de forma conjunta.

Hepatitis/elevación de las enzimas hepáticas

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

Disfunción sexual

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

Sacarosa

Las cápsulas duras gastrorresistentes de Duloxetina Lilly contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Inhibidores de CYP1A2: Puesto que CYP1A2 está implicado en el metabolismo de la duloxetina, el uso concomitante de duloxetina 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_{0-t}. Por ello, no se debe administrar Duloxetina Lilly en combinación con inhibidores potentes de CYP1A2 como la fluvoxamina (ver sección 4.3).

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

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

Efectos de la duloxetina en otros medicamentos

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

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

Anticoagulantes y agentes antiplaquetarios: Se debe tener precaución cuando se combine duloxetina con anticoagulantes orales o agentes antiplaquetarios debido a un riesgo potencial incrementado de sangrado que se atribuye a una interacción farmacodinámica. Se han notificado además, incrementos en los valores de INR cuando se administra conjuntamente duloxetina a pacientes tratados con warfarina. Sin embargo, la administración concomitante de duloxetina con warfarina en voluntarios sanos, bajo condiciones de estado de equilibrio como parte de un estudio de farmacología clínica, no resultó en un cambio clínicamente significativo del INR con respecto al valor basal, ni en la farmacocinética de la R- o S-warfarina.

Efectos de otros medicamentos sobre la duloxetina

Antiácidos y antagonistas H₂: La administración conjunta de duloxetina con antiácidos que contengan aluminio y magnesio, o con famotidina no tuvo efecto significativo sobre la velocidad y magnitud de

la absorción de la duloxetina, tras la administración de una dosis oral de 40 mg.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a niveles de exposición sistémica (AUC) de duloxetina menores que los niveles máximos de exposición clínica (ver sección 5.3).

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

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

Los datos del estudio observacional de EE. UU. proporcionan evidencia de un mayor riesgo (menos de 2 veces) de hemorragia posparto cuando la exposición a duloxetina ocurre durante el mes anterior al nacimiento.

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

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

Duloxetina Lilly 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 Lilly durante la lactancia materna.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Duloxetina Lilly sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser de leve a moderada. Duloxetina Lilly puede estar asociado con la aparición de sedación y mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con Duloxetina Lilly fueron náuseas, cefalea, sequedad de boca, somnolencia y mareos. No obstante, la mayoría de las reacciones adversas frecuentes fueron de leves a moderadas, normalmente comenzaron al inicio del tratamiento, y la mayoría tendieron a remitir con la continuación del tratamiento.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla 1 muestra las reacciones adversas comunicadas por notificaciones espontáneas y durante los ensayos clínicos controlados con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas

Estimación de las frecuencias: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), 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>Infecciones e infestaciones</i>					
		Laringitis			
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>					
			Reacción anafiláctica Trastorno de hipersensibilidad		
<i>Trastornos endocrinos</i>					
			Hipotiroidismo		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>					
	Disminución del apetito	Hiperglucemia (notificada especialmente en pacientes diabéticos)	Deshidratación Hiponatremia SIADH ⁶		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>					
	Insomnio Agitación Disminución de la libido Ansiedad Orgasmos anormales Sueños anormales	Ideación suicida ^{5,7} Trastornos del sueño Bruxismo Desorientación Apatía	Comportamiento suicida ^{5,7} Manía Alucinaciones Agresividad e ira ⁴		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>					
Cefalea	Mareos	Mioclonía	Síndrome		

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Somnolencia	Letargo Tremor Parestesia	Acatisia ⁷ Nerviosismo Alteraciones de la atención Disgeusia Discinesia Síndrome de piernas inquietas Sueño de baja calidad	serotoninérgico ⁶ Convulsiones ¹ Inquietud psicomotora ⁶ Síntomas extrapiramidales ⁶		
<i>Trastornos oculares</i>					
	Visión borrosa	Midriasis Trastorno visual	Glaucoma		
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>					
	Acúfenos ¹	Vértigo Dolor de oído			
<i>Trastornos cardiacos</i>					
	Palpitaciones	Taquicardia Arritmia supraventricular, principalmente fibrilación auricular			Miocardiopatía por estrés (miocardiopatía de Takotsubo)
<i>Trastornos vasculares</i>					
	Aumento de la tensión arterial ³ Rubor	Síncope ² Hipertensión ^{3,7} Hipotensión ortostática ² Sensación de frío periférico	Crisis hipertensivas ^{3,6}		
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>					
	Bostezos	Espasmos laríngeos Epistaxis	Enfermedad pulmonar intersticial ¹⁰ Neumonía eosinofílica ⁶		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>					
Náuseas Sequedad de boca	Estreñimiento Diarrea Dolor abdominal Vómitos Dispepsia Flatulencia	Hemorragia gastrointestinal ⁷ Gastroenteritis Eructos Gastritis Disfagia	Estomatitis Hematoquecia Halitosis Colitis microscópica ⁹		
<i>Trastornos hepatobiliares</i>					
		Hepatitis ³ Aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina) Daño hepático agudo	Fallo hepático ⁶ Ictericia ⁶		

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>					
	Aumento de la sudoración Erupción	Sudores nocturnos Urticaria Dermatitis de contacto Sudores fríos Reacciones de fotosensibilidad Aumento de la tendencia a que se produzcan hematomas	Síndrome de Stevens-Johnson ⁶ Edema angioneurótico ⁶	Vasculitis cutánea	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>					
	Dolor musculo-esquelético Espasmo muscular	Tensión muscular Fasciculaciones musculares	Trismo		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>					
	Disuria Polaquiuria	Retención urinaria Dificultad para comenzar a orinar Nicturia Poliuria Disminución del flujo urinario	Olor anormal de la orina		
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>					
	Disfunción eréctil Trastorno de la eyaculación Eyaculación retardada	Hemorragia ginecológica Trastorno menstrual Disfunción sexual Dolor testicular	Síntomas menopáusicos Galactorrea Hiperprolactinemia Hemorragia posparto		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>					
	Caídas ⁸ Fatiga	Dolor torácico ⁷ Sensación anómala Sensación de frío Sed Escalofríos Malestar Sensación de calor Trastorno de la marcha			

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

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

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

³ Ver sección 4.4.

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

⁵ Los casos de ideación suicida y comportamientos suicidas se notificaron durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo (ver sección 4.4).

⁶ Frecuencia estimada de reacciones adversas notificadas durante el seguimiento de la comercialización; no se han observado en ensayos clínicos controlados con placebo.

⁷ Sin diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo.

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

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

¹⁰ Frecuencia estimada basada en ensayos clínicos controlados con placebo.

c. Descripción de determinadas reacciones adversas

La interrupción del tratamiento con duloxetina (particularmente cuando se lleva a cabo de forma brusca) con frecuencia conduce a la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia o sensación de descarga eléctrica, especialmente en la cabeza), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), fatiga, somnolencia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, mialgia, irritabilidad, diarrea, hiperhidrosis y vértigo.

Generalmente, para los ISRS e IRSN estos acontecimientos son de leves a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Se recomienda por lo tanto que cuando ya no sea necesario continuar el tratamiento con duloxetina, se realice una reducción gradual de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

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

El intervalo QT corregido en función de la frecuencia 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.

d. Población pediátrica

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis de duloxetina con dosis de 5.400 mg, sola o en combinación con otros medicamentos. Se han notificado algunos casos de sobredosis mortales con duloxetina, principalmente en combinación con otros medicamentos, pero también con duloxetina sola a una dosis de aproximadamente 1.000 mg. Los signos y síntomas de sobredosisificación (con 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: psicoanalépticos, antidepresivos, otros antidepresivos. Código ATC: N06AX21.

Mecanismo de acción

La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT) y de noradrenalina (NA). Inhibe débilmente la recaptación de dopamina sin una afinidad significativa por los receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos. La duloxetina incrementa de forma dosis-dependiente los niveles extracelulares de serotonina y noradrenalina en varias zonas del cerebro de los animales.

Efectos farmacodinámicos

La duloxetina normalizó el umbral del dolor en varios modelos preclínicos de dolor neuropático e inflamatorio y atenuó el comportamiento doloroso en un modelo de dolor persistente. Se piensa que la

acción inhibitoria sobre el dolor que presenta la duloxetina es el resultado de la potenciación de los tractos descendentes inhibitorios del dolor en el sistema nervioso central.

Eficacia clínica y seguridad

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

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

En un ensayo de prevención de recaídas, los pacientes que respondieron a un tratamiento agudo abierto de 60 mg de Duloxetina Lilly una vez al día durante 12 semanas fueron aleatorizados a tomar Duloxetina Lilly 60 mg una vez al día o placebo durante 6 meses más. Duloxetina Lilly 60 mg una vez al día demostró superioridad estadísticamente significativa frente a placebo ($p=0,004$) en la variable principal de eficacia, la prevención de la recaída depresiva, medida por el tiempo transcurrido hasta la recaída. La incidencia de recaídas durante el período de seguimiento de 6 meses doble ciego fue de 17% para duloxetina y 29% para placebo.

Durante el tratamiento doble ciego controlado con placebo de 52 semanas de duración, los pacientes tratados con duloxetina con TDM recurrente tuvieron un periodo significativamente más largo libre de síntomas ($p<0,001$) comparado con pacientes aleatorizados a placebo. Todos los pacientes habían respondido previamente a la duloxetina durante el tratamiento abierto con duloxetina (28 a 34 semanas de duración) con una dosis de 60 a 120 mg/día. Durante la fase de tratamiento doble ciego controlado con placebo de 52 semanas de duración, el 14,4% de los pacientes tratados con duloxetina y el 33,1% de los pacientes tratados con placebo experimentaron una reaparición de sus síntomas depresivos ($p<0,001$).

El efecto de Duloxetina Lilly 60 mg una vez al día en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) con depresión se examinó específicamente en un estudio, el cual mostró una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la puntuación en la escala HAMD17 para pacientes tratados con duloxetina, en comparación con los tratados con placebo. La tolerabilidad de Duloxetina Lilly 60 mg una vez al día en pacientes de edad avanzada fue comparable a la observada en los pacientes adultos más jóvenes. Sin embargo, los datos sobre pacientes de edad avanzada expuestos a la dosis máxima (120 mg una vez al día) son limitados, por lo que se recomienda tener precaución al tratar a este grupo de población.

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

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

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

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

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

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

En un ensayo abierto no controlado a largo plazo, la disminución del dolor en pacientes que respondieron a un tratamiento agudo de 8 semanas de duración con una dosis de 60 mg de Duloxetina Lilly administrada una vez al día, se mantuvo durante otros 6 meses. Esta disminución del dolor fue medida por el cambio medio en 24 horas en la puntuación del ítem de dolor del "Brief Pain Inventory" (BPI).

Población pediátrica

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

Se llevaron a cabo dos ensayos clínicos paralelos, aleatorizados, doble ciego con 800 pacientes pediátricos de 7 a 17 años con trastorno depresivo mayor (ver sección 4.2). Estos dos estudios incluían una fase aguda controlada con placebo y un brazo de control activo (fluoxetina) de 10 semanas de duración, seguida por un periodo de extensión de seis meses de tratamiento activo controlado. Ni duloxetina (30-120 mg) ni el brazo de control activo (fluoxetina 20-40mg) se separaron de forma estadística de placebo en el cambio desde valores iniciales hasta valores finales sobre la puntuación

total de la Escala Revisada para la Depresión en Niños (Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)). La discontinuación por reacciones adversas fue mayor en pacientes que tomaban duloxetina comparada con aquellos que estaban tratados con fluoxetina, la mayoría debido a náuseas. Durante las 10 semanas del periodo de tratamiento agudo, se notificó comportamiento suicida (duloxetina 0/333 [0%], fluoxetina 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). Durante las 36 semanas de duración total del estudio, 6 de los 333 pacientes inicialmente aleatorizados a duloxetina y 3 de los 225 pacientes inicialmente aleatorizados a fluoxetina, experimentaron comportamiento suicida (la incidencia ajustada por exposición fue 0,039 acontecimientos por paciente por año para duloxetina y 0,026 para fluoxetina). Además, uno de los pacientes que pasó de placebo a duloxetina presentó comportamiento suicida durante el tratamiento con duloxetina.

Se llevó a cabo un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 272 pacientes de 7-17 años con trastorno de ansiedad generalizada. El ensayo incluyó una fase aguda controlada con placebo de 10 semanas de duración, seguida de un periodo de extensión del tratamiento de 18 semanas. En este ensayo se utilizó un régimen posológico flexible para permitir una escalada lenta de dosis de 30 mg una vez al día a dosis más elevadas (máximo 120 mg una vez al día). El tratamiento con duloxetina mostró una mayor mejoría, que fue estadísticamente significativa, de la gravedad de los síntomas del trastorno de ansiedad generalizada, medida mediante la Escala de Puntuación de Ansiedad Pediátrica (PARS según sus siglas en inglés) (diferencia media de 2,7 puntos entre duloxetina y placebo [IC del 95% 1,3-4,0]), tras 10 semanas de tratamiento. No se ha evaluado el mantenimiento del efecto. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el abandono del tratamiento entre los grupos de duloxetina y placebo debido a los acontecimientos adversos durante las 10 semanas de la fase de tratamiento agudo. Dos pacientes que pasaron de placebo a duloxetina después de la fase aguda, experimentaron comportamientos suicidas durante la fase de extensión mientras tomaban duloxetina. No se ha establecido una conclusión en este grupo de edad sobre el beneficio/riesgo global (ver también secciones 4.2 y 4.8).

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Duloxetina Lilly en los diferentes grupos de la población pediátrica en trastorno depresivo mayor, dolor neuropático diabético y trastorno de ansiedad generalizada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

La duloxetina se absorbe bien tras la administración oral, alcanzando el valor de C_{max} a las 6 horas de la administración de la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de duloxetina va de 32% a 80% (media de 50%). Los alimentos retrasan el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima de 6 a 10

horas, y disminuyen ligeramente el grado de absorción (aproximadamente un 11%). Estos cambios no tienen ninguna trascendencia clínica.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Sexo

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

Edad

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

Insuficiencia renal

Los pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ERFT) sometidos a diálisis tuvieron valores de C_{max} y AUC de duloxetina dos veces más altos que los presentados por los sanos. Los datos farmacocinéticos de duloxetina son escasos en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática

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

Mujeres en periodo de lactancia

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

Población pediátrica

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La duloxetina no mostró genotoxicidad en una batería estándar de pruebas y tampoco tuvo efectos carcinogénicos en ratas. En el estudio carcinogénico en ratas se observaron células multinucleadas en el hígado sin otros cambios histopatológicos. Se desconocen el mecanismo subyacente y la relevancia clínica. Los ratones hembra que recibieron duloxetina durante 2 años presentaron una mayor incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares únicamente a la dosis más alta (144 mg/kg/día), pero se consideraron secundarios a la inducción de enzimas microsómicas hepáticas. Se desconoce la relevancia que estos resultados obtenidos en ratones pueda tener en los humanos. Ratas hembra que estaban recibiendo duloxetina (45 mg/kg/día) antes y durante el apareamiento y en la primera etapa de la gestación presentaron un descenso en el consumo de comida y en el peso corporal de las madres, interrupción del ciclo estral, disminución en el índice de nacidos vivos, disminución de la supervivencia de la progenie y retraso del crecimiento de la progenie a niveles de exposición sistémica que se estimó que eran, como mucho, la exposición clínica máxima (AUC). En un estudio de embriotoxicidad en el conejo, se observó una mayor incidencia de malformaciones cardiovasculares y esqueléticas a niveles de exposición sistémica por debajo de la exposición clínica máxima (AUC). En otro estudio en el que se analizó una sal de duloxetina diferente a dosis más altas no se observaron malformaciones. En estudios de toxicidad pre y postnatal en rata, la duloxetina tuvo efectos adversos sobre el comportamiento en las crías a niveles de exposición sistémica por debajo de la exposición clínica máxima (AUC).

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

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

Cubierta de la cápsula

Duloxetina Lilly 30 mg
Gelatina
Laurilsulfato de sodio
Dióxido de titanio (E171)
Índigo carmín (E132)

Tinta verde comestible

La tinta verde comestible contiene:

Óxido de hierro negro - sintético (E172)

Óxido de hierro amarillo - sintético (E172)

Propilenglicol

Shellac

Duloxetina Lilly 60 mg

Gelatina

Laurilsulfato de sodio

Dióxido de titanio (E171)

Índigo 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 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Duloxetina Lilly 30 mg

Duloxetina Lilly 30 mg está disponible en envases de 7, 28 y 98 cápsulas duras gastrorresistentes.

Duloxetina Lilly 60 mg

Duloxetina Lilly 60 mg está disponible en envases de 28, 56, 84 y 98 cápsulas duras gastrorresistentes y en envases múltiples que contienen 100 (5 envases de 20) y 500 (25 envases de 20) cápsulas duras gastrorresistentes.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/972/001

EU/1/14/972/002

EU/1/14/972/003

EU/1/14/972/004

EU/1/14/972/005

EU/1/14/972/006

EU/1/14/972/007

EU/1/14/972/008

EU/1/14/972/009

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

Fecha de la primera autorización: 8 de diciembre de 2014

Fecha de la última renovación: 31 de julio de 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Lilly S.A.
Avda. de la Industria Nº 30,
28108 Alcobendas
Madrid
España

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

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

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE PARA LAS CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES DE 30 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Duloxetina Lilly 30 mg cápsulas duras gastrorresistentes.
duloxetina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 30 mg de duloxetina (como hidrocloruro)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sacarosa
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/972/001 (7 cápsulas duras gastrorresistentes)

EU/1/14/972/002 (28 cápsulas duras gastrorresistentes)

EU/1/14/972/003 (98 cápsulas duras gastrorresistentes)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Duloxetina Lilly 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**Cápsulas duras gastrorresistentes de 30 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Duloxetina Lilly 30 mg cápsulas duras gastrorresistentes
duloxetina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lilly

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE PARA LAS CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES DE 60 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Duloxetina Lilly 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes.
duloxetina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 60 mg de duloxetina (como hidrocloruro)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sacarosa
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 cápsulas duras gastrorresistentes
56 cápsulas duras gastrorresistentes
84 cápsulas duras gastrorresistentes
98 cápsulas duras gastrorresistentes

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/972/004 (28 cápsulas duras gastrorresistentes)
EU/1/14/972/005 (56 cápsulas duras gastrorresistentes)
EU/1/14/972/006 (84 cápsulas duras gastrorresistentes)
EU/1/14/972/007 (98 cápsulas duras gastrorresistentes)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Duloxetina Lilly 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE MÚLTIPLE- CARTONAJE INTERIOR PARA LAS CÁPSULAS DURAS
GASTRORRESISTENTES DE 60 MG (sin blue box)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Duloxetina Lilly 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes.
duloxetina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 60 mg de duloxetina (como hidrocloruro)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sacarosa
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

20 cápsulas duras gastrorresistentes. Componente de un envase múltiple, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/972/008 (100 cápsulas duras gastrorresistentes) (5 envases de 20)

EU/1/14/972/009 (500 cápsulas duras gastrorresistentes) (25 envases de 20)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Duloxetina Lilly 60 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE MÚLTIPLE-CARTONAJE EXTERIOR PARA LAS CÁPSULAS DURAS
GASTRORRESISTENTES DE 60 MG (con blue box)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Duloxetina Lilly 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes.
duloxetina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 60 mg de duloxetina (como hidrocloruro)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sacarosa
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 100 (5 envases de 20) cápsulas duras gastrorresistentes
Envase múltiple: 500 (25 envases de 20) cápsulas duras gastrorresistentes

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/972/008 (100 cápsulas duras gastrorresistentes) (5 envases de 20)
EU/1/14/972/009 (500 cápsulas duras gastrorresistentes) (25 envases de 20)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Duloxetina Lilly 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**Cápsulas duras gastrorresistentes de 60 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Duloxetina Lilly 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes
duloxetina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lilly

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Duloxetina Lilly 30 mg cápsulas duras gastrorresistentes Duloxetina Lilly 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes duloxetina (como hidrocloruro)

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Duloxetina Lilly y para qué se utiliza

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

Duloxetina Lilly se emplea en adultos para tratar:

- la depresión
- el trastorno de ansiedad generalizada (sensación crónica de ansiedad o nerviosismo)
- el dolor neuropático diabético (a menudo descrito como quemazón, dolor punzante, como pinchazos, escozor, o como un calambre eléctrico. Puede haber una pérdida de sensibilidad en el área afectada, o puede ocurrir que al tocar la zona o ponerla en contacto con calor, frío o presión se produzca dolor)

Duloxetina Lilly comienza a actuar en la mayoría de personas con depresión o ansiedad a las dos semanas tras haber comenzado el tratamiento, pero pueden pasar entre 2 y 4 semanas hasta que comience a sentirse mejor. Informe a su médico si no nota mejoría tras este tiempo. Su médico puede seguir dándole Duloxetina Lilly cuando se encuentre mejor para prevenir que su depresión o ansiedad vuelva a aparecer.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Duloxetina Lilly

NO tome Duloxetina Lilly si

- es alérgico a la duloxetina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- tiene insuficiencia hepática
- tiene insuficiencia renal grave
- está tomando o ha tomado en los últimos 14 días otro medicamento conocido como inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver “Uso de Duloxetina Lilly con otros medicamentos”)

- está tomando fluvoxamina, que se utiliza normalmente para tratar la depresión, ciprofloxacino o enoxacino, que se utilizan en el tratamiento de algunas infecciones
- está tomando otros medicamentos que contengan duloxetina (ver “Uso de Duloxetina Lilly con otros medicamentos”)

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

Advertencias y precauciones

Duloxetina Lilly puede no ser adecuado para usted por las siguientes razones. Consulte a su médico antes de empezar a tomar Duloxetina Lilly si:

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

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

También debe contactar con su médico:

Si experimenta signos y síntomas de inquietud, alucinaciones, pérdida de coordinación, latido rápido del corazón, aumento de la temperatura corporal, cambios rápidos de la tensión arterial, reflejos hiperactivos, diarrea, coma, náuseas, vómitos, ya que puede estar sufriendo un síndrome serotoninérgico.

En su forma más grave, el síndrome serotoninérgico puede parecerse al Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM). Los signos y síntomas del SNM pueden incluir una combinación de fiebre, latido rápido del corazón, sudoración, rigidez muscular grave, confusión, aumento de las enzimas musculares (determinado mediante un análisis de sangre).

Algunos medicamentos del grupo al que pertenece Duloxetina Lilly (llamados ISRS/IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4). En algunos casos, estos síntomas persisten después de suspender el tratamiento.

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

Niños y adolescentes menores de 18 años

Duloxetina Lilly normalmente 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). A pesar de esto su médico puede prescribir Duloxetina Lilly a pacientes menores de 18 años porque decida que puede ser beneficioso para el paciente. Si su médico ha prescrito Duloxetina Lilly a un paciente menor de 18 años y usted quiere hablar sobre ello, por favor vuelva al médico. Usted debe informar a su médico si alguno de los síntomas arriba indicados aparece o empeora en pacientes menores de 18 años que estén tomando Duloxetina Lilly. Además, en este grupo de edad todavía no se han demostrado los efectos de seguridad a largo plazo de Duloxetina Lilly relacionados con el crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y del comportamiento.

Otros medicamentos y Duloxetina Lilly

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

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

- dolor neuropático diabético, 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 Lilly con otros medicamentos. **No comience ni deje de utilizar ningún medicamento, incluidos los adquiridos sin receta médica y las plantas medicinales, sin antes consultarlos con su médico.**

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

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs): no debe tomar Duloxetina Lilly si está tomando, o ha tomado recientemente (en los últimos 14 días), otro medicamento antidepresivo conocido como inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO). Como ejemplos de IMAOs se incluye moclobemida (un antidepresivo) y linezolid (un antibiótico). Tomar un IMAO junto con muchos medicamentos de prescripción médica, incluido Duloxetina Lilly, 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 Lilly. De igual modo, debe esperar al menos 5 días después de dejar el tratamiento con Duloxetina Lilly antes de comenzar el tratamiento con un IMAO.

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

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

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

Toma de Duloxetina Lilly con alimentos, bebidas y alcohol

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

Embarazo y lactancia

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

- Informe a su médico si se queda embarazada o si está intentando quedarse embarazada mientras esté en tratamiento con Duloxetina Lilly. Únicamente debe utilizar Duloxetina Lilly después de valorar con su médico los beneficios potenciales y cualquier riesgo potencial para el feto.
- Asegúrese de que su matrona y/o su médico saben que está tomando Duloxetina Lilly. Otros medicamentos similares (ISRSs), tomados durante el embarazo, pueden incrementar el riesgo de producir una enfermedad grave en bebés, llamada hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), que hace que el bebé respire más rápidamente y que adquiera una coloración azulada. Estos síntomas comienzan normalmente durante las primeras 24 horas tras el nacimiento del bebé. Si esto le ocurre a su bebé, debería ponerse en contacto inmediatamente con su matrona y/o médico.
- Si toma Duloxetina Lilly cuando se acerca el final de su embarazo, su bebé puede tener algunos síntomas cuando nazca. Normalmente comienzan en el momento del nacimiento o durante los primeros días tras el nacimiento de su bebé. Entre estos síntomas se pueden incluir músculos débiles, temblores, nerviosismo, que el bebé no se alimente correctamente, problemas con la respiración y convulsiones. Si su bebé tiene cualquiera de estos síntomas cuando haya nacido o si está preocupada por la salud de su bebé, póngase en contacto con su médico o matrona, que le podrán aconsejar.
- Si toma Duloxetina Lilly cuando se acerca el final de su embarazo, existe un mayor riesgo de hemorragia vaginal excesiva poco después del nacimiento, especialmente si ha tenido problemas hemorrágicos. Su médico o matrona deben saber que está tomando duloxetina para que le puedan aconsejar.
- Los datos disponibles sobre el uso de Duloxetina Lilly durante los tres primeros meses de embarazo no muestran un aumento general del riesgo de defectos de nacimiento en el niño. Si toma Duloxetina Lilly durante la segunda mitad del embarazo, puede haber un mayor riesgo de que el bebé nazca antes de tiempo (6 bebés prematuros adicionales por cada 100 mujeres que toman Duloxetina Lilly en la segunda mitad del embarazo), sobre todo entre las semanas 35 y 36 de embarazo.
- Informe a su médico si está dando el pecho. No se recomienda el uso de Duloxetina Lilly durante la lactancia. Pida consejo a su médico o farmacéutico.

Conducción y uso de máquinas

El efecto de Duloxetina Lilly sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser de leve a moderado. Puede que se sienta somnoliento o mareado. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que sepa cómo le afecta el tratamiento con Duloxetina Lilly.

Duloxetina Lilly contiene sacarosa

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

Duloxetina Lilly contiene sodio

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

3. Cómo tomar Duloxetina Lilly

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

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

Para la depresión y el dolor neuropático diabético:

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

Para el trastorno de ansiedad generalizada:

La dosis de inicio generalmente recomendada de Duloxetina Lilly es de 30 mg una vez al día después de lo cual la mayoría de los pacientes recibirán 60 mg una vez al día, pero su médico le prescribirá la dosis que es mejor para usted. Puede ajustarse la dosis hasta 120 mg al día dependiendo de su respuesta a Duloxetina Lilly.

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

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

Si toma más Duloxetina Lilly del que debe

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

Si olvidó tomar Duloxetina Lilly

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 Lilly de la prescrita para usted en un día.

Si interrumpe el tratamiento con Duloxetina Lilly

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 Lilly, él o ella le indicarán que reduzca su dosis durante al menos 2 semanas antes de dejar el tratamiento.

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

- mareos, sensación de hormigueo como pinchazos o sensación de calambre eléctrico (especialmente en la cabeza), alteraciones del sueño (sueños intensos, pesadillas, incapacidad para dormir), fatiga, somnolencia, sensación de inquietud o agitación, sensación de ansiedad, náuseas o vómitos, temblor, dolores de cabeza, dolor muscular, sensación de irritabilidad, diarrea y sudoración excesiva o vértigo.

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

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

Los niños y adolescentes menores de 18 años de edad con depresión tratados con este medicamento, sufrieron una disminución en el peso cuando comenzaron a tomar este medicamento. Tras 6 meses de tratamiento, el peso aumentó niveles similares de otros niños y adolescentes de la misma edad y sexo.

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

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

- rigidez muscular, espasmos musculares
- dificultad o incapacidad para orinar, dificultad para comenzar la micción, necesidad de orinar durante la noche, necesidad de orinar más de lo normal, disminución del flujo de orina
- sangrados vaginales anormales, periodos menstruales anormales, incluyendo menstruaciones abundantes, dolorosas, irregulares o prolongadas, excepcionalmente menstruaciones ligeras o faltas, dolor en los testículos o escroto
- dolor en el pecho, sensación de frío, sed, escalofríos, sensación de calor, alteración en la forma de caminar
- aumento de peso
- Duloxetina Lilly puede provocar efectos de los que puede no darse cuenta, tales como incremento de las enzimas hepáticas o de los niveles de potasio en sangre, creatinfosfoquinasa, azúcar o colesterol.

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

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

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

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

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- signos y síntomas de una afección llamada “miocardiopatía por estrés”, que puede incluir dolor en el pecho, dificultad en la respiración, mareos, desvanecimientos y latidos irregulares.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Duloxetina Lilly

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

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

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Duloxetina Lilly

El principio **activo** es duloxetina.

Cada cápsula contiene 30 o 60 mg de duloxetina (como hidrocloruro).

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) (solo 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 Lilly es una cápsula dura gastrorresistente. Cada cápsula de Duloxetina Lilly contiene pellets de hidrocloruro de duloxetina con una cubierta para protegerlos del ácido del estómago.

Duloxetina Lilly está disponible en dos dosis: 30 mg y 60 mg.

Las cápsulas de 30 mg son azules y blancas y tienen impreso “30 mg” y el código “9543”.

Las cápsulas de 60 mg son azules y verdes y tienen impreso “60 mg” y el código “9542”.

Duloxetina Lilly 30 mg está disponible en envases de 7, 28 y 98 cápsulas duras gastrorresistentes.

Duloxetina Lilly 60 mg está disponible en envases de 28, 56, 84 y 98 cápsulas duras gastrorresistentes y en envases múltiples que contienen 100 (5 envases de 20) y 500 (25 envases de 20) cápsulas duras gastrorresistentes.

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

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

España

Dista S.A.
Tel: + 34 91-663 50 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Anexo IV

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para duloxetina, las conclusiones del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el **síndrome neuroléptico maligno (SNM)** y **miocardiopatía por estrés (miocardiopatía de Takotsubo)** en la literatura, comunicaciones espontáneas, incluyendo en algunos casos una estrecha relación temporal, una retirada positiva y/o re-exposición, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre duloxetina y SNM y miocardiopatía por estrés (miocardiopatía de Takotsubo), es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información de producto de los productos que contienen duloxetina se debe modificar en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para duloxetina, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) duloxetina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.