



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DULOXETINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos.

Código ATC: N06AX21.

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

La eficacia de duloxetina, a dosis diarias entre 60 y 120 mg, se demostró en ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo a dosis única en pacientes adultos ambulatorios con trastorno depresivo mayor.

En varios modelos preclínicos de dolor neuropático e inflamatorio, la duloxetina normalizó el umbral del dolor 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.

3.2. Farmacocinética

La farmacocinética de duloxetina muestra una gran variabilidad interindividual entre el 50 - 60%, que puede ser debida al sexo, edad, consumo de tabaco y estado metabolizador del CYP2D6.

Absorción

La duloxetina se absorbe bien en el tracto GI, tras la administración oral, alcanza el valor de C_{max} a las 6 horas post administración de la dosis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente de 96%. 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 extensa, 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-hidroxi duloxetina y el conjugado sulfato de la 5-hidroxi 6-metoxiduloxetina, ambos son farmacológicamente inactivos.

Eliminación

Después de una dosis oral, la vida media de eliminación de la duloxetina oscila entre 8 a 17 horas. Con una dosis intravenosa, el aclaramiento plasmático de duloxetina varía de 22 L/hora a 46 L/hora. Después de una dosis oral el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina oscila entre 33 y 261 L/hora (media de 101 L/hora).

Biodisponibilidad

La biodisponibilidad oral absoluta esta entre 32% a 80% (media de 50%). Los alimentos retrasan el tiempo y el grado de absorción hasta alcanzar la concentración máxima, de 6 a 10 horas y un grado de absorción aproximado de un 11%.

Estos cambios no tienen ninguna significancia clínica.

Farmacocinética en poblaciones especiales

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 pacientes 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.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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) (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.

Mujeres en periodo de lactancia

En 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 $\mu\text{g}/\text{día}$ para dosis de 40 mg dos veces al día. La lactancia no afecta a la farmacocinética de duloxetina.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No se mostró genotoxicidad en una batería estándar de pruebas con duloxetina y tampoco tuvo efectos carcinogénicos en ratas. En el estudio carcinogénico en ratas se observaron células multinucleadas en el hígado sin otros cambios histopatológicos. Se desconocen el mecanismo subyacente y la relevancia clínica. Los ratones hembra que recibieron duloxetina durante 2 años presentaron una mayor incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares únicamente a la dosis más alta (144 mg/kg/día), pero se consideraron secundarios a la inducción de enzimas microsomales hepáticas. Se desconoce la relevancia que estos resultados obtenidos en ratones puedan tener en los humanos.

Ratas hembra que estaban recibiendo duloxetina (45 mg/kg/día) antes y durante el apareamiento y en la primera etapa de la gestación presentaron un descenso en el consumo de comida y en el peso corporal de las madres, interrupción del ciclo estral, disminución en el índice de nacidos vivos, disminución de la supervivencia de la progenie y retraso del crecimiento de la progenie a niveles de exposición sistémica que se estimó que era la exposición clínica máxima (AUC). En conejo, un estudio de embriotoxicidad mostró una mayor incidencia de malformaciones cardiovasculares y esqueléticas a niveles de exposición sistémica por debajo de la exposición clínica máxima (AUC). En estudios de toxicidad pre y post natal en rata, la duloxetina tuvo efectos adversos sobre el comportamiento en las crías a niveles de exposición sistémica por debajo de la exposición clínica máxima (AUC).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Estudios en ratas jóvenes mostraron efectos transitorios en el neuro comportamiento, así como un descenso significativo de peso e ingesta de alimentos, inducción de enzimas hepáticas, vacuolización hepatocelular a 45 mg/kg/día. Se estableció que 20 mg/kg/día era el nivel de exposición sin efectos adversos.

4. INDICACIONES

Tratamiento del trastorno depresivo mayor.

Tratamiento del dolor neuropático en pacientes diabéticos.

En combinación con otras medidas terapéuticas, en el tratamiento de la fibromialgia con o sin depresión.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tratamiento del trastorno depresivo mayor.

60 mg - 120 mg/día.

Tratamiento del dolor neuropático en pacientes diabéticos.

60 mg/día.

En combinación con otras medidas terapéuticas, en el tratamiento coadyuvante de la fibromialgia con o sin depresión.

60 mg - 120 mg/día.

5.2. Dosis máxima

120 mg/día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Duloxetina no se debe utilizar en pacientes con enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Edad avanzada (≥ 65 años)

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 120 mg al día para trastorno depresivo mayor o trastorno de ansiedad generalizada, donde existen datos limitados.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se recomienda el uso de duloxetina en niños y adolescentes menores de 18 años para el tratamiento del trastorno depresivo mayor por razones de seguridad y eficacia. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de duloxetina para el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético o para el trastorno de ansiedad generalizada. No hay datos disponibles.

Interrupción del tratamiento

Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se interrumpe el tratamiento con duloxetina la dosis debe ser reducida gradualmente durante un período como mínimo de una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de síntomas de retirada. 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 gradualmente.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

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.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Laringitis.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacción anafiláctica, trastorno de hipersensibilidad.

Trastornos endocrinos

Raras: Hipotiroidismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Disminución del apetito.

Poco frecuentes: Hiperglicemia (en pacientes diabéticos).

Raras: Deshidratación, hiponatremia, SIADH.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Insomnio, agitación, disminución de la libido, ansiedad, orgasmos anormales, sueños anormales.

Poco frecuentes: Ideación suicida, trastornos del sueño, bruxismo, desorientación, apatía.

Raras: Comportamiento suicida, manía, alucinaciones, agresividad e ira.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea, somnolencia.

Frecuentes: Mareos, letargo, temblores, parestesia.

Poco frecuentes: Mioclonía, acatisia, nerviosismo, alteraciones de la atención, disgeusia, discinesia, síndrome de piernas inquietas, sueño de baja calidad.

Raras: Síndrome serotoninérgico, convulsiones, inquietud psicomotora, síntomas extrapiramidales.

Trastornos oculares

Frecuentes: Visión borrosa.

Poco frecuentes: Midriasis, trastornos visuales.

Raras: Glaucoma.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Acúfenos.

Poco frecuentes: Vértigo, dolor de oído.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Palpitaciones.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Poco frecuentes: Taquicardia, arritmia supraventricular, principalmente fibrilación auricular.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión arterial, rubor.

Poco frecuentes: Síncope, hipertensión, hipotensión ortostática, sensación de frío periférico.

Raras: Crisis hipertensiva.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Bostezo.

Poco frecuentes: Espasmos laríngeos, epistaxis.

Raras: Enfermedad pulmonar intersticial, neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náusea, sequedad de la boca.

Frecuentes: Estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, vómito, dispepsia, flatulencia.

Poco frecuentes: Hemorragia gastrointestinal, gastritis, gastroenteritis, eructos, disfagia.

Raras: Estomatitis, hematoquecia, halitosis, colitis microscópica.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina), daño hepático agudo.

Raras: Fallo hepático, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Aumento de la sudoración, erupción.

Poco frecuentes: Sudores nocturnos, urticaria, dermatitis de contacto, sudores fríos, fotosensibilidad, aumento de la tendencia a sufrir hematomas.

Raras: Síndrome de Stevens- Johnson, edema angioneurótico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Dolor musculoesquelético, espasmo muscular.

Poco frecuentes: Tensión muscular, fasciculaciones.

Raras: Trismo.

Muy raras: Vasculitis cutánea.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Disuria, polaquiuria.

Poco frecuentes: Retención urinaria, dificultad para iniciar la micción, nocturia, poliuria, disminución del flujo urinario.

Raras: Olor anormal de la orina.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Disfunción eréctil, trastornos de la eyaculación, eyaculación retardada.

Poco frecuentes: Hemorragia vaginal, trastornos menstruales, disfunción sexual, dolor testicular.

Raras: Síntomas menopáusicos, galactorrea, hiperprolactinemia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Caídas, fatiga.

Poco frecuentes: Dolor torácico, malestar general, sensación de frío o calor, sed, escalofríos, trastorno de la marcha.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Pérdida de peso.

Poco frecuentes: Aumento de peso, aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK) en sangre, hiperpotasemia.

Raras: Hipercolesterolemia.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se debe utilizar duloxetina en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoamino oxidasa, debido al riesgo del síndrome serotoninérgico, también se debe evitar esta combinación en los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con un IMAO, debido a la vida media de duloxetina, se debe esperar que transcurran al menos 5 días desde la interrupción del tratamiento con duloxetina y el inicio del tratamiento con un IMAO.

Tampoco se recomienda el uso en combinación de duloxetina con IMAOs selectivos reversibles, como moclobemida. El antibiótico linezolid es un IMAO reversible no selectivo y no se debe administrar a pacientes en tratamiento con duloxetina.

Debido a que el CYP1A2 está implicado en el metabolismo de la duloxetina, el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes del CYP1A2 probablemente produzca concentraciones mayores de duloxetina, como la fluvoxamina (100 mg una vez al día), un potente inhibidor del CYP1A2, disminuyó el aclaramiento plasmático



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

aparente de duloxetina alrededor del 77% y aumentó en 6 veces el AUC_{0-t}. Por lo tanto, no se recomienda esta combinación.

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

Se recomienda precaución si se utiliza duloxetina juntamente con agentes serotoninérgicos como ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos como clomipramina o amitriptilina, IMAOs como moclobemida o linezolid, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), triptanos, tramadol, petidina y triptófano, por el riesgo incrementado de que se produzca un síndrome serotoninérgico. Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante el uso en combinación de duloxetina con preparaciones fitoterápicas que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

La administración conjunta de duloxetina (40 mg dos veces al día) aumenta el área bajo la curva (AUC) en el estado de equilibrio de tolterodina (2 mg dos veces al día) en un 71% pero no afecta la farmacocinética de su metabolito activo 5-hidroxilo y no se recomienda un ajuste de dosis.

Se recomienda precaución si se administra duloxetina con medicamentos metabolizados predominantemente por el CYP2D6 (risperidona, antidepresivos tricíclicos (ADTs) como nortriptilina, amitriptilina e imipramina) particularmente si tienen un estrecho índice terapéutico (como flecainida, propafenona y metoprolol).

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.

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

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

En pacientes con presión intraocular elevada, o a pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Se han notificado casos de crisis hipertensivas con duloxetina, especialmente en pacientes con hipertensión preexistente. Por lo tanto, en pacientes con hipertensión y/o otros trastornos cardíacos conocidos, se recomienda un seguimiento clínico de la presión arterial adecuado, especialmente durante el primer mes del tratamiento. Se debe utilizar duloxetina con precaución en aquellos pacientes cuya patología de base pueda verse comprometida por un aumento de la frecuencia cardíaca o de la tensión arterial. También se debe tener precaución cuando se utilice duloxetina con otros medicamentos que puedan perjudicar su metabolismo. 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. En aquellos pacientes con hipertensión no controlada, no debe iniciarse el tratamiento con duloxetina.

En pacientes con insuficiencia renal grave en hemodiálisis (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) las concentraciones plasmáticas de duloxetina se encuentran incrementadas.

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

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental como: agitación, alucinaciones, coma.

Inestabilidad del sistema nervioso autónomo con: taquicardia, tensión arterial lábil, fiebre; anomalías neuromusculares con: hiperreflexia, incoordinación y/o síntomas gastrointestinales como: náusea, vómitos, diarrea.

Si está clínicamente justificado el uso de duloxetina en combinación con otros agentes serotoninérgicos que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisión



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

serotoninérgico y/o dopaminérgico, se aconseja una observación cuidadosa del paciente, sobre todo durante el inicio del tratamiento y en los aumentos de dosis.

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

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. Los médicos deben alentar a sus pacientes a que les comuniquen cualquier pensamiento o sentimiento de angustia en cualquier momento.

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. 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 asocian con daño hepático.

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

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

Hemorragia

Se han notificado casos de anormalidades hemorrágicas, como equimosis, púrpura y hemorragia gastrointestinal con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y con los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), incluyendo duloxetina.

Duloxetina puede aumentar el riesgo de hemorragia posparto. Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes y/o medicamentos que se sabe que afectan la función plaquetaria (p. ej.: los AINEs o ácido acetilsalicílico) y en pacientes con diátesis hemorrágica conocida.

Hiponatremia

Se ha notificado hiponatremia en pacientes en tratamiento con duloxetina, incluidos casos con sodio sérico inferior a 110 mmol/L. La hiponatremia puede deberse a un síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). La mayoría de los casos de hiponatremia fueron notificados en pacientes de edad avanzada, especialmente cuando se asociaban con una historia reciente o con una condición que predisponía a una alteración en el balance de fluidos. Se debe tener precaución en



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

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. Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de datos limitados del uso de 120 mg de duloxetina 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

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.

8.2. Embarazo

No existen datos adecuados relativos al uso de duloxetina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a niveles de exposición sistémica (AUC) de duloxetina menores que los niveles máximos de exposición clínica. Se desconoce el riesgo potencial en los humanos.

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS durante el embarazo, particularmente en fases tardías del embarazo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN).

Aunque no hay estudios en los que se haya investigado la asociación de HPPRN con el tratamiento con IRSNs, no se puede descartar este riesgo potencial al uso de duloxetina teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (inhibición de la recaptación de serotonina).

Al igual que con otros medicamentos serotoninérgicos pueden aparecer síntomas de retirada en el neonato si la madre ha tomado duloxetina poco antes del parto. Entre los síntomas de retirada observados con duloxetina pueden incluirse hipotonía, temblores, nerviosismo, dificultad de alimentación, disnea y convulsiones. La mayoría de los casos han ocurrido tanto en el momento del nacimiento como durante los primeros días tras el nacimiento. Duloxetina se debe utilizar durante el embarazo solamente si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto. Las mujeres



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

deben comunicar a su médico si se quedan embarazadas, o tienen intención de quedarse embarazadas, durante el tratamiento.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. 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. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la duloxetina o a alguno de los excipientes.

El uso concomitante con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoamino oxidasa (IMAOs).

El uso concomitante con inhibidores potentes del CYP1A2 como: fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min).

Insuficiencia hepática.

En pacientes con hipertensión no controlada.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Se han notificado casos de sobredosis de duloxetina con dosis de 5,400 mg, sola o en combinación con otros medicamentos. Se han notificado algunos casos de sobredosis mortales con duloxetina, principalmente en combinación con otros medicamentos, pero también con duloxetina sola a una dosis de aproximadamente 1,000 mg. Los signos y síntomas de sobredosificación (con duloxetina sola o en combinación con otros medicamentos) incluyeron somnolencia, coma, síndrome serotoninérgico, convulsiones, vómitos y taquicardia.

10.2. Tratamiento

No se conoce un antídoto específico para duloxetina.

Lo principal es establecer una vía respiratoria.

Se recomienda el control de los signos cardíacos y vitales, junto con apropiadas medidas de apoyo y tratamiento sintomático.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza poco después de la ingestión (hasta 1 hora) o en pacientes sintomáticos. El carbón activado puede ser útil para limitar la absorción.

Si aparece el síndrome serotoninérgico, debe considerarse un tratamiento específico (como con ciproheptadina y/o control de la temperatura).

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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No suspenda este producto sin la indicación de su médico tratante

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo ni cuando sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2017