

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

IPPA

1.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA

DHARMA SEIS®

2.- DENOMINACIÓN GENÉRICA

Duloxetina

3.- FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada cápsula contiene:

Clorhidrato de duloxetina equivalente a..... 30 de duloxetina	60 mg
Excipiente cbp.....1 cápsula	1 cápsula

4.-INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La duloxetina es un antidepresivo que inhibe en forma selectiva la recaptura de serotonina y norepinefrina.

Depresión: El clorhidrato de duloxetina está indicado para el tratamiento de la depresión.

Dolor por neuropatía diabética periférica: El clorhidrato de duloxetina está indicado para el tratamiento del dolor por neuropatía diabética periférica.

5.-FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacodinamia: La duloxetina es un inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina, y también inhibe, aunque débilmente, la captura de dopamina.. La duloxetina incrementó los niveles extracelulares de serotonina y norepinefrina en varias áreas de cerebros animales en forma dependiente de la dosis.

Los estudios neuroquímicos y del comportamiento en animales de laboratorio mostraron un incremento de la neurotransmisión tanto de serotonina como de norepinefrina en el sistema nervioso central.

La duloxetina también normalizó los umbrales dolorosos en diversos modelos preclínicos de dolor neuropático e inflamatorio y atenuó el comportamiento frente al dolor en un modelo de dolor persistente. Se piensa que el posible mecanismo de acción de la duloxetina en el tratamiento de la depresión se debe a su inhibición de la captura neuronal de serotonina y norepinefrina con el incremento resultante en la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica en el sistema

nervioso central.

Se cree que la acción inhibitoria del dolor de la duloxetina es resultado de la potencialización de las vías descendentes inhibitoras del dolor dentro del sistema nervioso central.

Farmacocinética:

Absorción: La duloxetina se absorbe bien después de su administración oral y la concentración máxima en plasma se alcanza 6 horas después de la dosis. Los alimentos retrasan el tiempo para alcanzar la concentración máxima de 6 a 10 horas y disminuyen marginalmente el grado de absorción (aproximadamente en 11%).

Distribución: La duloxetina se une extensamente a las proteínas plasmáticas (> 90%) principalmente a la albúmina y a la α_1 -glucoproteína ácida, pero la unión a proteínas no se afecta por la insuficiencia renal o hepática.

Metabolismo: La duloxetina es ampliamente metabolizada y sus metabolitos son excretados principalmente en la orina.

Tanto CYP2D6 como CYP1A2 catalizan la formación de los dos metabolitos principales (conjugado de glucurónido de 4-hidroxi duloxetina, y conjugado de sulfato de 5-hidroxi, 6-metoxi duloxetina). Los metabolitos circulantes no son farmacológicamente activos.

Excreción: La vida media de eliminación de duloxetina es de 12.1 horas. La depuración plasmática aparente de duloxetina es 101 l/hora.

Poblaciones especiales:

Género: Depuración plasmática aparente, menor en mujeres; aunque, la magnitud del cambio no es suficiente para justificar un ajuste de la dosis basado únicamente en el género.

Edad: Aunque se han identificado diferencias farmacocinéticas entre mujeres de edad media y ancianas (el AUC es mayor y la vida media es más larga en el anciano), la magnitud del cambio no es suficiente para justificar un ajuste de la dosis basado únicamente en la edad (véase Dosis y vía de administración).

Insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis crónica intermitente tuvieron concentraciones máximas de duloxetina y valores de AUC del doble en comparación con sujetos sanos. Por lo tanto, se debe de considerar una dosis menor en pacientes con insuficiencia renal clínicamente significativa (véase Dosis y vía de administración).

Insuficiencia hepática: Los pacientes con cirrosis hepática tuvieron una vida media de duloxetina sustancialmente más larga y su depuración fue aproximadamente 15% de la de sujetos sanos. Por lo tanto, se debe considerar una dosis menor en pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa (véase Dosis y vía de administración).

6.- CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad: La duloxetina está contraindicada en pacientes que se sabe son hipersensibles al medicamento.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): La duloxetina no debe usarse en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa, ni dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un IMAO. Con base en la vida media de duloxetina, se deberá esperar cuando menos 5 días después de suspender la duloxetina para poder iniciar tratamiento con un IMAO.

7.- PRECAUCIONES GENERALES

Activación de manía/hipomanía: la duloxetina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

Convulsiones: debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Midriasis: Se ha reportado midriasis en asociación con duloxetina; por lo tanto, cuando se prescriba duloxetina en pacientes con incremento de la presión intraocular o en pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho se deberá hacer con precaución.

Insuficiencia renal o hepática: Se observó un incremento en las concentraciones plasmáticas de duloxetina en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min) o insuficiencia hepática severa,. En dichos pacientes se debe utilizar una dosis inicial menor (véase Dosis y vía de administración).

Aumento de la presión arterial: Duloxetina se asocia con un incremento de la presión arterial en algunos pacientes. En pacientes con hipertensión arterial conocida y/u otra enfermedad cardíaca, se recomienda la vigilancia de la presión arterial.

Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria: Duloxetina puede asociarse con eventos indeseados de sedación y mareo. Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que extremen las medidas de precaución al manejar maquinaria y en general vehículos automotores.

Advertencias:

Suicidio: La posibilidad de suicidio es inherente a la depresión y puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa. La supervisión cercana de los pacientes de alto riesgo debe acompañar el tratamiento con medicamentos. Al igual que con otros medicamentos con acción farmacológica similar (inhibidores de la recaptura de serotonina [ISRS] o inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina [IRSE], casos aislados de ideación suicida y comportamiento suicida se han reportado durante la terapia con duloxetina o en forma temprana después de la suspensión del tratamiento.

El clorhidrato de duloxetina no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años. Sin embargo, los análisis de los datos acumulados de algunos antidepresivos y los análisis de datos individuales de estudios de algunos otros antidepresivos en condiciones psiquiátricas, indican un incremento potencial del riesgo de ideación suicida y de comportamientos suicidas en pacientes pediátricos

en comparación con placebo.

8.-RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo: Este medicamento sólo debe ser utilizado durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial sobre el feto. No hubo evidencia de teratogenicidad en los estudios en animales.

Madres amamantando: La duloxetina y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas en periodo de lactancia. No se ha estudiado la excreción de duloxetina y/o sus metabolitos en la leche materna; por lo que no se recomienda la lactancia mientras se recibe duloxetina.

9.-REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Trastornos cardiacos

Palpitaciones

Taquicardia

Trastornos del oído y del laberinto

Vértigo

Trastornos oculares

Visión borrosa

Midriasis

Alteraciones visuales

Trastornos gastrointestinales

Constipación

Boca seca

Náusea

Diarrea

Vómito

Dispepsia

Eructos

Gastroenteritis

Estomatitis

Trastornos generales y del sitio de administración

Fatiga²

Escalofríos

Sentimiento anormal

Sensación de calor y/o frío

Debilidad

Sed

Mediciones

Disminución de peso

Incremento de la presión arterial

Hallazgos relacionados a estudios
hepáticos de laboratorio

Aumento de peso

Trastornos metabólicos y de nutrición

Disminución del apetito³

Deshidratación

Trastornos musculoesqueléticos y

del tejido conectivo

Rigidez muscular

Contractura muscular

Trastornos del sistema nervioso central

Mareo

Cefalea⁴

Letargo

Somnolencia⁵

Temblor

Disgeusia

Trastornos psiquiátricos

Insomnio⁶

Anorgasmia⁷

Disminución de la libido⁸

Ansiedad

Trastornos del sueño

Agitación⁹

Bruxismo

Desorientación

Trastornos renales y urinarios

Nocturia

Dificultad urinaria

Trastornos del sistema reproductor y de las

glándulas mamarias

Trastorno de la eyaculación¹⁰

Disfunción eréctil

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Bostezos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Hiperhidrosis

Sudoración nocturna

Reacción de fotosensibilidad

Trastornos vasculares

Bochornos

Rubicundez

Frío periférico

También se reportaron Mareo, náusea y cefalea (5%) como eventos adversos frecuentes después de la suspensión de la duloxetina.

Reportes espontáneos: Eventos adversos para todas las indicaciones:

Los siguientes eventos se presentaron muy rara vez (< 0.01%):

Glaucoma, hepatitis, ictericia, reacción anafiláctica, hiponatremia, edema angioneurótico, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, hipotensión ortostática y síncope (especialmente al inicio del tratamiento).

Se presentó rara vez (0.01% a 0.1%) urticaria.

10.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Medicamentos metabolizados por el CYP1A2: En un estudio clínico, la farmacocinética de teofilina, un sustrato del CYP1A2, no se vio afectada en forma importante por la coadministración de duloxetina (60 mg dos veces al día). Estos resultados sugieren que es poco probable que la duloxetina tenga un efecto clínico significativo sobre el metabolismo de los sustratos de CYP1A2.

Inhibidores de CYP1A2: Debido a que el CYP1A2 está involucrado en el metabolismo de duloxetina, su uso concomitante con inhibidores potentes del CYP1A2 es probable que resulte en mayores concentraciones de duloxetina. Fluvoxamina (100 mg una vez al día), un inhibidor potente de CYP1A2, disminuyó la depuración plasmática aparente de duloxetina en cerca de 77%.

Cuando se coadministre duloxetina con inhibidores del CYP1A2 (por ejemplo, algunos antimicrobianos del grupo de las quinolonas), se debe hacer con precaución, por lo que se debe utilizar una menor dosis de duloxetina.

Medicamentos metabolizados por CYP2D6: La duloxetina es un inhibidor moderado del CYP2D6. Cuando se coadministró duloxetina a una dosis de 60 mg dos veces al día con una dosis única de desipramina, un sustrato de CYP2D6, el AUC de desipramina se incrementó 3 veces.

La coadministración de duloxetina (40 mg dos veces a día) incrementó el AUC en estado estable de tolterodina (2 mg dos veces al día) en 71%, pero no afectó la farmacocinética del metabolito 5-hidroxilo. Por lo tanto, si duloxetina se coadministra con medicamentos que sean metabolizados predominantemente por el sistema del CYP2D6 y que tienen un índice terapéutico estrecho, se debe hacer con precaución.

Inhibidores del CYP2D6: Debido a que el CYP2D6 está involucrado en el

metabolismo de duloxetina, su uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6 puede ocasionar concentraciones más elevadas de duloxetina.

Paroxetina (20 mg una vez al día) disminuyó la depuración plasmática aparente de duloxetina en 37%. Si duloxetina es coadministrada con inhibidores del CYP2D6 (por ejemplo, ISRS) se debe hacer con precaución.

Medicamentos con acción sobre el SNC: Si duloxetina es administrada en combinación con otros medicamentos o sustancias con acción central, especialmente aquellas con mecanismo de acción similar, incluyendo alcohol, se recomienda hacerlo con precaución.

Medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas: La duloxetina se une en forma importante a las proteínas plasmáticas (> 90%). Por lo tanto, la administración de duloxetina a un paciente que esté tomando otro medicamento que también se una de forma importante a las proteínas, puede causar un incremento en las concentraciones libres de cualquiera de ellos.

11.- ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

El tratamiento con duloxetina en estudios clínicos controlados con placebo se asoció con pequeños incrementos transitorios en TGO, TGP y CPK.

En estudios realizados en pacientes diabéticos, se observaron pequeños incrementos en los niveles de glucosa plasmática en ayuno en los pacientes tratados con duloxetina en comparación con placebo a las 12 semanas y con el tratamiento rutinario a las 52 semanas. Los incrementos fueron similares en ambos momentos. Con relación al placebo o al tratamiento rutinario, los niveles promedio de HbA_{1c} permanecieron estables, no hubo incremento en los promedios de peso corporal, las concentraciones promedio de lípidos (colesterol, LDL, HDL, triglicéridos) permanecieron estables y no hubo diferencias en la incidencia de eventos adversos relacionados con la diabetes graves y no graves.

12.- PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis: Se administró duloxetina en la dieta de ratas y ratones por 2 años.

En ratas, la duloxetina no produjo ningún incremento en la incidencia de neoplasmas esperados o inusuales, ni disminución en la latencia de cualquier tipo de tumor.

En ratones hembra que recibieron duloxetina, hubo un incremento en la incidencia de adenoma hepatocelular y de carcinoma solo en el grupo de dosis altas (144 mg/kg/día), pero esto se considerará como secundario a la inducción de enzimas hepáticas con hipertrofia centrolobular asociada y vacuolación.

La importancia para el humano de estos datos en ratones no se conoce.

Mutagénesis: La duloxetina demostró no tener potencial mutagénico en una batería de pruebas de genotoxicidad tanto *in vitro* como *in vivo*.

Alteraciones de la fertilidad: El desempeño reproductor no se afectó en ratas macho que recibieron duloxetina (45 mg/kg/día). En ratas hembra que recibieron duloxetina (45 mg/kg/día), la toxicidad reproductora se demostró por una disminución en el consumo materno de alimento y de peso corporal, disrupción del ciclo estral, depresión en los índices de nacidos vivos y en la sobrevivencia de la progenie, y retardo en el crecimiento de la progenie.

El nivel de efecto no observado (NOEL) de toxicidad materna, toxicidad reproductora, y toxicidad del desarrollo en el estudio de fertilidad femenina fue de 10 mg/ kg/día.

13.- DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

Depresión: La duloxetina debe iniciarse a una dosis de 60 mg una vez al día con o sin alimentos.

Dolor por neuropatía diabética periférica: Duloxetina debe iniciarse a una dosis de 60 mg una vez al día con o sin alimentos.

En ambas indicaciones, algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis por arriba de la dosis recomendada de 60 mg diarios, hasta una dosis máxima de 120 mg por día. Las dosis por arriba de 120 mg diarios no se han evaluado en forma sistemática.

Pacientes con insuficiencia renal: La dosis inicial debe ser de 30 mg una vez al día en pacientes con enfermedad renal terminal (depuración de creatinina < 30 ml/min).

Pacientes con insuficiencia hepática: La dosis inicial debe ser menor o menos frecuente en pacientes con cirrosis.

Edad: No se recomienda un ajuste de dosis únicamente con base en la edad. La duloxetina no se ha estudiado en menores de 18 años.

14.-MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Experiencia en humanos: La experiencia clínica con sobredosis de duloxetina en humanos es limitada. Casos de ingestión aguda de hasta 1,400 mg solos o en combinación con otros medicamentos se han reportado y no han sido fatales.

Experiencia en animales: En los estudios en animales, los principales signos de toxicidad por sobredosis estuvieron relacionados con los sistemas nervioso y gastrointestinal. Estos incluyeron efectos sobre el sistema nervioso como temblores, convulsiones clónicas, ataxia, emesis, y disminución del apetito.

Manejo de la sobredosis: No se conoce un antídoto específico. Se debe establecer una vía aérea. Es recomendable vigilar los signos vitales y el ritmo cardíaco conjuntamente con otras medidas generales, sintomáticas y de sostén. El lavado gástrico pudiera estar indicado si se realiza poco tiempo después de la ingesta o en pacientes sintomáticos. El carbón activado puede ser de utilidad para

limitar la absorción.

La duloxetina tiene un amplio volumen de distribución por lo que la diuresis forzada, la hemoperfusión o la perfusión de recambio es poco probable que sean de utilidad. En el manejo de la sobredosis se debe considerar la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples medicamentos.

15.- PRESENTACIONES

Caja con 7 **cápsulas** de 30 mg.

Caja con 14 y 28 **cápsulas** de 60 mg de duloxetina.

16.- RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25°C y en lugar seco.

17.- LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Si el paciente estaba siendo tratado con inhibidores de Monoaminoxidasa (IMAO), deberá esperar al menos 14 días para iniciar este medicamento.

Su venta requiere receta médica.

No se use en el embarazo y la lactancia.

No se deje al alcance ni a la vista de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y fv@rayere.com.mx

Este producto contiene colorante Azul No. 1 que puede producir reacciones alérgicas.

18.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

Farmacéuticos Rayere, S.A.

Emiliano Zapata 72, Col. Portales

C.P. 03300, México D.F.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO E IPP.

Reg. Núm. 053M2011 SSA IV