

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XERISTAR 30 mg cápsulas duras gastroresistentes.
XERISTAR 60 mg cápsulas duras gastroresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 30 mg de duloxetina (como hidrocloreuro). Excipientes: sacarosa 8,6 mg.
Cada cápsula contiene 60 mg de duloxetina (como hidrocloreuro). Excipientes: sacarosa 17,2 mg.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras gastroresistentes.

La cápsula de XERISTAR 30 mg tiene un cuerpo de color blanco opaco, impresa con “30 mg” y una tapa de color azul opaco, impresa con un código de identificación numérico “9543”.

La cápsula de XERISTAR 60 mg tiene un cuerpo de color verde opaco, impresa 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 de los episodios depresivos mayores.
Tratamiento del dolor neuropático periférico diabético en adultos.
Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

4.2 Posología y forma de administración

Vía oral.

Adultos

Episodios depresivos mayores:

La dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 60 mg una vez al día, independientemente de las 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 repetidas en varias dosis al 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 antidepressiva se recomienda continuar con el tratamiento durante varios meses, con el fin de evitar las recaídas.

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 Episodios Depresivos Mayores co-mórbidos, 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 ensayos clínicos. Por lo tanto, puede considerarse un escalado de la dosis de 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 administrada 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 periodo de tiempo.

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

Pacientes de edad avanzada

Episodios depresivos mayores: No se recomienda realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada únicamente por la edad. Si embargo, al igual que con cualquier otro medicamento, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada, especialmente con XERISTAR 120 mg al día, para el que existen datos limitados (ver secciones 4.4 y 5.2).

Otras Indicaciones: No se recomienda realizar ajuste en la dosis en pacientes de edad avanzada únicamente por la edad. Sin embargo, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Niños y adolescentes:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de duloxetina en pacientes de estas edades.

Por ello no se recomienda la administración de XERISTAR a niños y adolescentes (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática:

XERISTAR 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). Ver sección 4.3 para insuficiencia renal grave.

Interrupción del tratamiento:

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la duloxetina o a algunos de los excipientes.

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

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

XERISTAR no debe utilizarse en combinación con fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino (inhibidores potentes de la 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 XERISTAR 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

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

Tensión arterial y frecuencia cardíaca

Duloxetina ha sido asociada con un aumento de la tensión arterial e hipertensión clínicamente significativa en algunos pacientes. Esto podría ser debido al efecto noradrenérgico de la duloxetina. Se han notificado casos de crisis hipertensivas con duloxetina, especialmente en pacientes con hipertensión preexistente. Por lo tanto, en pacientes con hipertensión y/o otros trastornos cardíacos conocidos, se recomienda un seguimiento clínico de la presión arterial adecuado, especialmente durante el primer mes del tratamiento. Se debe utilizar Duloxetina con precaución en aquellos pacientes cuya patología de base pueda verse comprometida por un aumento de la frecuencia cardíaca o de la tensión arterial. También 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.

Uso con antidepresivos

Se debe tener precaución al utilizar XERISTAR en combinación con otros antidepresivos. En especial, no se recomienda la combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) reversibles selectivos.

*Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)*

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

Suicidio

Episodios depresivos mayores y Trastorno de ansiedad generalizada

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (sucesos relacionados con suicidio). El riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa ya que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un seguimiento cercano del paciente hasta que se produzca dicha mejoría. La práctica clínica con los tratamientos antidepresivos indica que el riesgo de suicidio podría incrementarse en las primeras fases de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las cuales se prescribe XERISTAR, 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, se deben tomar las mismas precauciones en pacientes con trastorno depresivo mayor, que con pacientes con otros trastornos psiquiátricos

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

Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepressivos en enfermedades psiquiátricas, mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida con los antidepressivos 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 se debe hacer un cuidadoso seguimiento a los pacientes y en particular a aquellos de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis. 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 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 (antidepressivos), se han notificado casos aislados de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo. Factores de riesgo para los sucesos relacionados con el suicidio en depresión, ver texto anterior. 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

No se han realizado ensayos clínicos con duloxetina en población pediátrica. XERISTAR no debe emplearse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepressivos 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. 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.

Hemorragia

Se han notificado casos de anomalías hemorrágicas, como equimosis, púrpura y hemorragia gastrointestinal con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y con los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN). Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes y /o medicamentos que se sabe que afectan la función plaquetaria y en pacientes con diátesis hemorrágica conocida.

Hiponatremia

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

Interrupción del tratamiento

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

Pacientes de edad avanzada

Episodios depresivos mayores: Se dispone de datos limitados del uso de XERISTAR 120 mg en pacientes de edad avanzada con episodios depresivos mayores. 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).

Trastorno de ansiedad generalizada: Se dispone de datos limitados del uso de XERISTAR en pacientes de edad avanzada con trastorno de ansiedad generalizada.

Acatisia/Inquietud psicomotora

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

Medicamentos que contienen duloxetina

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

Hepatitis/Elevación de las enzimas hepáticas

Se han notificado casos de daño hepático con Duloxetina, incluyendo 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.

Sacarosa

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que actúan en el 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 XERISTAR en combinación con otros medicamentos o sustancias de acción central, incluyendo alcohol y medicamentos sedantes (p.ej., benzodiazepinas, morfínomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos sedantes).

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs): debido al riesgo del síndrome serotoninérgico, no se debe utilizar XERISTAR en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa

(IMAOs), o al menos dentro de los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con un IMAO. Debido a la vida media de duloxetina, deben transcurrir al menos 5 días desde la interrupción del tratamiento con XERISTAR y el inicio del tratamiento con un IMAO (ver sección 4.3).

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

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

Efectos de la duloxetina en otros medicamentos

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

Medicamentos metabolizados por CYP2D6: Duloxetina es un inhibidor moderado de CYP2D6. Cuando se administra duloxetina a una dosis de 60 mg dos veces al día con una dosis única de desipramina, un sustrato del CYP2D6, el área bajo la curva (AUC) de desipramina aumenta tres veces. La administración conjunta de duloxetina (40 mg dos veces al día) aumenta el área bajo la curva (AUC) en el estado de equilibrio de tolterodina (2 mg dos veces al día) en un 71 % pero no afecta la farmacocinética de su metabolito activo 5-hidroxi y no se recomienda un ajuste de dosis.

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

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

Anticoagulantes y agentes antiplaquetarios: Se debe tener precaución cuando se combine duloxetina con anticoagulantes orales o agentes antiplaquetarios debido a un riesgo potencial incrementado de sangrado. Se han notificado además, incrementos en los valores de INR cuando se administra duloxetina junto con 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 tiene efecto significativo sobre la velocidad y magnitud de la absorción de la duloxetina, tras la administración de una dosis oral de 40 mg.

Inhibidores de CYP1A2: puesto que CYP1A2 está implicado en el metabolismo de la duloxetina, el uso concomitante de duloxetina 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 XERISTAR en combinación con inhibidores potentes de CYP1A2 como la fluvoxamina (ver sección 4.3).

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 Embarazo y lactancia

Embarazo

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

Se desconoce el riesgo potencial en los humanos. Al igual que con otros medicamentos serotoninérgicos pueden aparecer síntomas de retirada en el neonato si la madre ha tomado duloxetina poco antes del parto. XERISTAR 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 periodo 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 XERISTAR durante la lactancia materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. XERISTAR puede estar asociado con la aparición de sedación y mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La tabla 1 muestra las reacciones adversas comunicadas por notificaciones espontáneas y durante los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con depresión, trastorno de ansiedad generalizada, dolor neuropático diabético y fibromialgia (que incluyeron a un total de 6.828 pacientes, 4.199 tratados con duloxetina y 2.629 con placebo).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con XERISTAR fueron: náusea, cefalea, sequedad de boca, somnolencia y mareos. No obstante, la mayoría de las reacciones adversas más frecuentes fueron de leves a moderadas, normalmente comenzaron al inicio del tratamiento, y la mayoría desaparecieron con la continuación del tratamiento.

Tabla 1: Reacciones adversas.

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

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

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Exploraciones complementarias</i>					
	Pérdida de peso	Aumento de peso Aumento de la creatinfosfoquinasa	Aumento del colesterol plasmático		
<i>Trastornos cardíacos</i>					
	Palpitaciones	Taquicardia Arritmia supraventricular, principalmente			

		fibrilación auricular			
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>					
Cefalea (14,3%) Somnolencia (10,7%) Mareos (10,2%)	Temblores Parestesia	Mioclonus Nerviosismo Alteraciones de la atención Letargia Disgesia Discinesia Síndrome de las piernas inquietas Sueño de baja calidad	Convulsiones ¹		Síndrome serotoninérgico Síntomas extrapiramidales Acatisia Inquietud psicomotora
<i>Trastornos oculares</i>					
	Visión borrosa	Midriasis Molestias visuales	Glaucoma		
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>					
	Acúfenos ¹	Vértigo Dolor de oído			
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>					
	Bostezos	Espasmos laríngeos Epistaxis			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>					
Náuseas (24,3%) Sequedad de boca (12,8%)	Estreñimiento Diarrea Vómitos Dispepsia Flatulencia	Gastroenteritis Eructos Gastritis	Estomatitis Halitosis Hematoquecia		Hemorragia gastrointestinal
<i>Trastornos renales y urinarios</i>					
		Retención urinaria Disuria Vacilación urinaria Nocturia Poliuria Disminución del flujo urinario	Olor anormal de la orina		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>					
	Aumento de la sudoración Erupción	Sudores nocturnos Urticaria Dermatitis de contacto Sudores fríos Reacciones de fotosensibilidad Aumento de la tendencia a que se produzcan hematomas			Edema angioneurótico, Síndrome de Stevens-Johnson,
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>					
	Dolor musculoesquelético Tensión muscular Espasmo muscular	Fasciculaciones musculares	Trismo		
<i>Trastornos endocrinos</i>					

Con formato: Portugués (Brasil)

Con formato: Portugués (Brasil)

Con formato: Portugués (Brasil)

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

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

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

³Ver 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 comportamiento suicida se notificaron durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo (ver sección 4.4).

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

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

Generalmente, para los ISRS y IRSN estos acontecimientos son de leve 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 de 12 semanas de tres ensayos clínicos de 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 de 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 éstos 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.

4.9 Sobredosis

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

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

La duloxetina normalizó el umbral del dolor en varios modelos preclínicos de dolor neuropático e inflamatorio y atenuó el comportamiento doloroso en un modelo de dolor persistente. Se piensa que la acción inhibitoria sobre el dolor que presenta la duloxetina es el resultado de la potenciación de los tractos descendentes inhibitorios del dolor en el sistema nervioso central.

Episodios depresivos mayores:

XERISTAR se estudió en un plan de investigación que incluyó 3158 pacientes (exposición de 1285 pacientes al año) que cumplían los criterios de DSM-IV de depresión mayor. La eficacia de XERISTAR, 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 XERISTAR 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 únicas en pacientes adultos ambulatorios con trastorno depresivo mayor.

XERISTAR 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 significativas, con XERISTAR 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 abierto de 60 mg de XERISTAR una vez al día durante 12 semanas fueron aleatorizados a tomar XERISTAR 60 mg una vez al día o placebo durante 6 meses más. XERISTAR 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 mediante el tiempo hasta la recaída. La incidencia de recaídas durante el periodo de seguimiento de 6 meses doble ciego fue de 17% para duloxetina y 29% para placebo.

El efecto de XERISTAR 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 HAMD 17 para pacientes tratados con duloxetina, en comparación con los tratados con placebo. La tolerabilidad de XERISTAR 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:

XERISTAR demostró una superioridad estadísticamente significativa sobre placebo en 5 de 5 ensayos, de los cuales 4 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.

XERISTAR 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 más altas con XERISTAR comparado con placebo. XERISTAR

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 XERISTAR, fueron aleatorizados tanto a XERISTAR como a placebo durante 6 meses adicionales. XERISTAR 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 XERISTAR y del 42 % para placebo.

Dolor neuropático periférico diabético:

La eficacia de XERISTAR como tratamiento para el dolor neuropático diabético se estableció en dos ensayos clínicos aleatorizados de 12 semanas de duración, doble ciego, controlados con placebo, a dosis fijas, en pacientes adultos (de 22 a 88 años) 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 cada 24 horas, recogido por los pacientes en su cuaderno de seguimiento diario utilizando una escala Likert de 11 puntos.

En ambos estudios, 60 mg de XERISTAR administrados una y dos veces al día disminuyeron 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 de 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 XERISTAR administrada una vez al día, se mantuvo durante otros 6 meses. Esta disminución del dolor fue medida por el cambio medio en 24 horas en la puntuación del ítem de dolor del "Brief Pain Inventory" (BPI).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Duloxetina se absorbe bien tras la administración oral, alcanzando el valor de C_{max} a las 6 horas de la administración de la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de duloxetina va de 32 % a 80 % (media de 50 %). Los alimentos retrasan el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima, de 6 a 10 horas y disminuyen ligeramente el grado de absorción (aproximadamente un 11 %). Estos cambios no tienen ninguna significancia clínica. La duloxetina se une aproximadamente en un 96 % a las proteínas plasmáticas. 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.

La duloxetina se metaboliza de forma extensiva y los metabolitos se excretan principalmente en la orina. Tanto los citocromos P450-2D6 como el 1A2 catalizan la formación de los dos principales metabolitos, el conjugado glucurónico de la 4-hidroxiduloxetina y el conjugado sulfato de 5-hidroxi 6-metoxiduloxetina. Basándose en estudios *in vitro*, se considera que los metabolitos circulantes de duloxetina son farmacológicamente inactivos. No se ha investigado específicamente la farmacocinética de duloxetina en

pacientes con un metabolismo lento en relación con CYP2D6. Hay un reducido número de datos que sugieren que los niveles plasmáticos de duloxetina son más altos en estos pacientes.

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

Poblaciones especiales:

Sexo: se han identificado diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres (el aclaramiento plasmático aparente es aproximadamente un 50 % menor en mujeres). Basándose en la superposición del rango de aclaramiento, las diferencias farmacocinéticas 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.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La duloxetina no mostró genotoxicidad en una batería estándar de pruebas y tampoco tuvo efectos carcinogénicos en ratas. En el estudio carcinogénico en ratas se observaron células multinucleadas en el hígado sin otros cambios histopatológicos. Se 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 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 el estudio de toxicidad pre y post natal en rata, la duloxetina tuvo efectos adversos sobre el comportamiento en las crías a niveles de exposición sistémica por debajo de la exposición clínica máxima (AUC).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

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

Cubierta de la cápsula

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.

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 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

XERISTAR 30 mg está disponible en envases de 7 y 28 cápsulas.
XERISTAR 60 mg está disponible en envases de 28 , 56, 84,98 y 100 (cada envase contiene 5 estuches de 20 cápsulas) y 500 cápsulas (cada envase contiene 25 estuches de 20 cápsulas).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Xeristar 30 mg:

EU/1/04/297/001

EU/1/04/297/006

Xeristar 60 mg:

EU/1/04/297/002

EU/1/04/297/003

EU/1/04/297/004

EU/1/04/297/005

EU/1/04/297/007

EU/1/04/297/008

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

17 de diciembre de 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2009.

PVP IVA Xeristar 30 mg/28 cápsulas 30,99 € PVP IVA Xeristar 60 mg/28 cápsulas 49,58 € Con receta médica.Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Especialidad de aportación reducida.