**CIPRAX**

**Duloxetina**

CIPRAX 30

FORMULA

Cada cápsula dura gastrorresistente contiene

Duloxetina …....................................….30 mg

(Equiv. a 33,6 mg de Duloxetina HCl)

Excipientes.............................................c.s.p.

CIPRAX 60

FORMULA

Cada cápsula dura gastrorresistente contiene

Duloxetina …....................................….60 mg

(Equiv. a 67,15 mg de Duloxetina HCl)

Excipientes..............................................c.s.p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antidepresivo inhibidor de la recaptacion de serotonina y de noradrenalina.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINÉTICOS:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos, código ATC: N06AX21.

Mecanismo de acción

La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT) y de noradrenalina (NA). Inhibe débilmente la recaptación de dopamina sin una afinidad significativa por los receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos. La duloxetina incrementa de forma dosis-dependiente los niveles extra celulares de serotonina y noradrenalina en varias zonas del cerebro de los animales. De acuerdo con la Bibliografía publicada a cerca de otros medicamentos que contienen Duloxetina.

Farmacodinamia

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.

Farmacocinética

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

Absorción: La duloxetina se absorbe bien tras la administración oral, alcanzando el valor de Cmáx 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.

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

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

Eliminación: La vida media de eliminación de la duloxetina después de una dosis oral oscila entre 8 a 17 horas (media de 12 horas). Después de una dosis intravenosa el aclaramiento plasmático de duloxetina varía de 22 L/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 Ll/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 Precauciones y Advertencias).

Insuficiencia renal: Los pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ERFT) sometidos a diálisis tuvieron valores de Cmáx 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. (De acuerdo con la Bibliografía publicada a cerca de otros medicamentos que contienen Duloxetina).

La farmacocinética de duloxetina y sus metabolitos no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática leve o grave.

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

Población pediátrica: La farmacocinética de duloxetina en pacientes pediátricos de 7 a 17 años con trastorno depresivo mayor manteniendo una pauta posológica de administración oral de 20 a 120 mg una vez al día, fue caracterizada utilizando un análisis de modelos de población basados en datos de 3 estudios(De acuerdo con la Bibliografía publicada a cerca de otros medicamentos que contienen Duloxetina). 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.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Ciprax está indicado en adultos para el tratamiento de las siguientes patologías. (Ver Propiedades Farmacodinámicas)

- Tratamiento del trastorno depresivo mayor.

- Tratamiento del dolor neuropático periférico diabético.

- Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

Trastorno depresivo mayor

La dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 60 mg una vez al día, con o sin comidas..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 Ciprax, y con una historia previa de episodios repetidos de depresión mayor, se podría considerar un tratamiento a largo plazo adicional a dosis de 60 a 120 mg/día.

Trastorno de ansiedad generalizada

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

En pacientes con trastorno depresivo mayor co-mórbido, 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).

Son eficaces dosis de hasta 120 mg al día desde una perspectiva de seguridad. Por lo tanto, puede considerarse un escalado de la dosis hasta 90 ó 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 ha evaluado, desde una perspectiva de seguridad, dosis superiores a 60 mg una vez al día, hasta un máximo de 120 mg al día administradas en dosis igualmente divididas. La concentración plasmática de duloxetina muestra una gran variabilidad interindividual de ahí que algunos pacientes que responden de forma insuficiente a la dosis de 60 mg puedan beneficiarse de una dosis mayor.

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada únicamente por la edad. Sin embargo, al igual que con cualquier otro medicamento, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada, especialmente con 120 mg de duloxetina al día para trastorno depresivo mayor, dónde existen datos limitados. (Ver Precauciones y Advertencias)

Insuficiencia hepática

Ciprax no se debe utilizar en pacientes con enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática. (Ver Contraindicaciones y Propiedades Farmacocineticas)

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). Ciptrax no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min). (Ver Contraindicaciones)

Población pediátrica

Ciprax no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años para el tratamiento del trastorno depresivo mayor por motivos de seguridad y eficacia. (Ver Precauciones y Advertencias)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de duloxetina en niños.

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

Interrupción del tratamiento

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

Si tras reducir la dosis o la interrupción del tratamiento aparecieran síntomas intolerables, deberá considerarse el reanudar la dosis prescrita anteriormente. Posteriormente el médico podrá continuar disminuyendo la dosis, pero más gradualmente.

Forma de administración

Administración por vía oral

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Resumen del perfil de seguridad

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

La tabla muestra las reacciones adversas por notificaciones espontáneas.







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

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

3 Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo.

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

5 Los casos de ideación suicida y comportamientos suicidas se notificaron durante el tratamiento con Duloxetina o poco después de la interrupción del mismo). (Ver Precauciones y Advertencias).

6 Frecuencia estimada de las notificaciones de reacciones adversas de la vigilancia post-comercialización; no se observaron en ensayos clínicos controlados con placebo. Según Bibliografías publicadas acerca de Duloxetina.

7 Sin diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo. (Según Bibliografías publicadas).

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

Descripción de determinadas reacciones adversas

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

Generalmente, para los ISRS e IRSN estos acontecimientos son de 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 Precauciones y Advertencias y Posología).

De acuerdo con la Bibliografía publicada a cerca de otros medicamentos que contienen Duloxetina han informado que en la fase aguda (12 semanas) de tres ensayos clínicos con duloxetina en pacientes con dolor neuropático diabético, se observaron pequeños incrementos, pero estadísticamente significativos, de los niveles de glucemia en ayunas en los pacientes tratados con duloxetina. Los valores de HbA1c permanecieron estables tanto en el grupo tratado con duloxetina como en el grupo tratado con placebo. En la fase de extensión de estos ensayos, de una duración de 52 semanas, se observó un aumento de HbA1c tanto en el grupo tratado con duloxetina como en el de terapia habitual, pero el incremento medio fue 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 estos parámetros analíticos mostraron una ligera disminución en el grupo de terapia habitual.

No se observaron diferencias clínicamente significativas para los intervalos QT, PR, QRS, o QTcB.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@quimfa.com.py

CONTRAINDICACIONES:

Ciprax está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

- Uso en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAOs). (Ver Interacción con Medicamentos y Alimentos)

- Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática. (Ver Farmacocinética)

- No debe utilizarse en combinación con fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino (inhibidores potentes del CYP1A2) dado que la combinación da lugar a concentraciones plasmáticas de Duloxetina elevadas. (Ver Interacción con Medicamentos y Alimentos)

- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min). (Ver Precauciones y Advertencias)

- El inicio del tratamiento con Duloxetina 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 Precauciones y Advertencias y Reacciones Adversas).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Manía y convulsiones

Duloxetina 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 este medicamento 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 la Duloxetina. Podrian darse casos de crisis hipertensivas con Duloxetina, especialmente en pacientes con hipertensión preexistente. Por lo tanto, en pacientes con hipertensión y/o otros trastornos cardiacos conocidos, se recomienda un seguimiento clínico de la presión arterial adecuado, especialmente durante el primer mes del tratamiento. Se debe utilizar Duloxetina con precaución en aquellos pacientes cuya patología de base pueda verse comprometida por un aumento de la frecuencia cardíaca o de la tensión arterial. También 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.

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 Contraindicaciones. Para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada ver Posologia.

Síndrome serotoninérgico

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 antispicóticos 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 (p.ej. agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad del Sistema Nervioso Autónomo (p.ej. taquicardia, tensión arterial lábil, fiebre), anomalías neuromusculares (p.ej. hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p.ej. naúsea, vómitos, diarrea).

Si está clínicamente justificado el uso de Duloxetina en combinación con otros agentes serotoninérgicos que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisión serotoninérgico y/o dopaminérgico, se aconseja una observación cuidadosa del paciente, sobre todo durante el inicio del tratamiento y en los aumentos de dosis. (Ver Contraindicaciones e Interacciones con Medicamentos y Alimentos)

Hierba de San Juan (Hypericumperforatum)

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

Suicidio-Trastorno depresivo mayor y Trastorno de ansiedad generalizada:

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

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

Se conoce que los pacientes con historia de acontecimientos relacionados con suicidio o aquellos que presenten un grado significativo de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de ideas suicidas o comportamiento suicida y deben recibir un a monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en enfermedades psiquiátricas, mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida con los antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años. (De acuerdo con la Bibliografía publicada a cerca de otros medicamentos que contienen Duloxetina)

Además, indica que se han notificado casos de ideas y comportamientos suicidas durante el tratamiento con Duloxetina o poco después de la interrupción del mismo. (Ver Reacciones Adversas).

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

Dolor neuropático periférico diabético:

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

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años:

Ciprax no debe emplearse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de acuerdo con la Bibliografía publicada a cerca de otros medicamentos que contienen Duloxetina. En ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos en general, se han observado con mayor frecuencia comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) en comparación con aquellos tratados con placebo. No obstante, si basándose en la necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, se deberá monitorizar cuidadosamente la aparición de síntomas suicidas. 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

Pueden darse 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. Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes y/o medicamentos que se sabe que afectan la función plaquetaria (p. ej: los AINE o ácido acetil salicílico (AAS)) y en pacientes con diátesis hemorrágica conocida.

Hiponatremia

Puede darse 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 pacientes con riesgo elevado de hiponatremia, como pacientes de edad avanzada, con cirrosis o pacientes que presenten deshidratación o que estén en tratamiento con diuréticos.

Interrupción del tratamiento

Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, especialmente cuando el tratamiento se interrumpe de forma brusca (Ver Reacciones Adversas). De acuerdo con la Bibliografía publicada a cerca de otros medicamentos que contienen Duloxetina en los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento bruscamente tuvieron lugar en aproximadamente un 45% de los pacientes tratados con Duloxetina 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. 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. Generalmente estos síntomas son autolimitados y suelen desaparecer en dos semanas, si bien en algunos pacientes pueden tener una duración más prolongada (2-3 meses o más). Se aconseja por lo tanto que la dosis de Duloxetina se disminuya gradualmente a lo largo de un período de como mínimo dos semanas cuando se suspenda el tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente (Ver Posología).

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(Ver Posología y Propiedades Farmacocinéticas).

Acatisia/Inquietud psicomotora

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

Medicamentos que contienen Duloxetina

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

Hepatitis/Elevación de las enzimas hepáticas

Pueden darse 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 asocien con daño hepático (Ver Reacciones Adversas).

Sacarosa

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS:

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

No se recomienda el uso en combinación de Ciprax 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 Ciprax (Ver Precauciones y Advertencias).

Inhibidores del CYP1A2: Puesto que el CYP1A2 está implicado en el metabolismo de la Duloxetina, el uso concomitante de Ciprax con inhibidores potentes del CYP1A2 es probable que produzca concentraciones mayores de Duloxetina. La fluvoxamina (100 mg una vez al día), un potente inhibidor del CYP1A2, disminuyó el aclaramiento plasmático aparente de Duloxetina alrededor del 77% y aumentó en 6 veces el AUC0-t. Por ello, no se debe administrar Ciprax en combinación con inhibidores potentes del CYP1A2 como la fluvoxamina.(Ver Contraindicaciones)

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 Ciprax en combinación con otros medicamentos o sustancias de acción central, incluyendo alcohol y medicamentos sedantes (p.ej., benzodiazepinas, morfinomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos sedantes).

Agentes serotoninérgicos: Puede ocurrir en baja probabilidad síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento concomitante de ISRS /IRSN con agentes serotoninérgicos. Se recomienda precaución si se utiliza Ciprax conjuntamente con agentes serotoninérgicos como ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos como clomipramina o amitriptilina, IMAOs como moclobemida o linezolid, hierba de San Juan (Hypericumperforatum), triptanos, tramadol, petidina y triptófano.(Ver Precauciones y Advertencias).

Efectos de la Duloxetina en otros medicamentos

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

Medicamentos metabolizados por el CYP2D6: Duloxetina es un inhibidor moderado del CYP2D6. Cuando se administró 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 aumentó tres veces. La administración conjunta de Ciprax (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 Ciprax 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).

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

Anticoagulantes y agentes antiplaquetarios: Se debe tener precaución cuando se combine Ciprax con anticoagulantes orales o agentes antiplaquetarios debido a un riesgo potencial incrementado de sangrado que se atribuye a una interacción farmacodinámica. Podrian presentarse 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, bajo condiciones de estado de equilibrio, no afecta significativamente el INR con respecto al valor basal, ni en la farmacocinética de la R- o S-warfarina.

Efectos de otros medicamentos sobre la Duloxetina

Antiácidos y antagonistas H2: La administración conjunta de Duloxetina con antiácidos que contengan aluminio y magnesio, o con famotidina no tiene efecto significativo sobre la velocidad y magnitud de la absorción de la Duloxetina, tras la administración de una dosis oral de 40 mg.

Inductores del CYP1A2: Los análisis farmacocinéticos han mostrado que los fumadores tienen concentraciones plasmáticas de Duloxetina casi un 50% más bajas que los no fumadores.

Sobredosis (Signos, Síntomas, Conducta y Tratamiento):

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 exanguino perfusión sean beneficiosas.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al servicio de toxicología del hospital de emergencias médicas Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011)

RESTRICCIONES DE USO:

Fertilidad

Duloxetina no tuvo efecto sobre la fertilidad masculina, y los efectos en mujeres fueron solo evidentes en dosis que causaron toxicidad materna.

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 ISRSs 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 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.

Ciprax 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. La dosis diaria estimada para el lactante en mg/kg es aproximadamente de un 0,14% de la dosis consumida por la madre. Puesto que se desconoce la seguridad de Ciprax en niños, no se recomienda el uso de este medicamento durante la lactancia materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura entre 15° y 30°C

PRESENTACIONES:

Caja conteniendo 30 cápsulas duras gastrorresistentes.

Caja conteniendo 60 cápsulas duras gastrorresistentes.

Estos medicamentos deben ser utilizados únicamente por prescripción médica y no podrán repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de estos medicamentos sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quien lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma estos productos sin consultar a su médico.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma estos productos sin consultar a su médico.

D.T.: Q.F. Laura Ramírez Reg. Prof. N° 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS