Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7 053

BUENOS AIRES, 01 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012467-11-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones QUIMICA ARISTON S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7053

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7053

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ARI 119 y nombre/s genérico/s DULOXETINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por QUIMICA ARISTON S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º: Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7053

ARTICULO 4º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º: Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-012467-11-3

DISPOSICIÓN Nº: 7053

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 7053

Nombre comercial: ARI 119

Nombre/s genérico/s: DULOXETINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: O'CONNOR 555/9, VILLA SARMIENTO, MORON, PCIA DE BUENOS AIRES (QUIMICA ARISTON S.A.I.C.: GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO) - SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PCIA. DE BUENOS AIRES (VICROFER S.R.L: ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA.

Nombre Comercial: ARI 119.

Clasificación ATC: NO6AX21.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (DSM IV). TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO ASOCIADO A LA NEUROPATIA PERIFÉRICA DE ORIGEN DIABÉTICO. TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA (DSM IV) FIBROMIALGIA.

7053

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Concentración/es: 30 mg DE DULOXETINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DULOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 30 mg.

Excipientes: GELATINA 45.19 mg, TALCO 21.53 mg, AZUCAR 8.03 mg, DIOXIDO DE TITANIO 3.282 mg, ALCOHOL CETILICO 0.5 mg, POLISORBATO 80 1.78 mg, TRIETILCITRATO 2.18 mg, COLORANTE ROJO F.D.Y C. Nº 40 0.046 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 5 1.15 mg, COLORANTE AMARILLO FD Y N°6 0.645 mg, ESFERAS DE AZUCAR 96.35 mg, HPMC 14.39 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6CPS 17.47 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE INACTINICO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 28 CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA PARA VENTA AL PUBLICO Y ENVASES CONTENIENDO 490 Y 980 CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 28 CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA PARA VENTA AL PUBLICO Y ENVASES CONTENIENDO 490 Y 980 CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 MESES

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA DE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

7053

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA.

Nombre Comercial: ARI 119.

Clasificación ATC: NO6AX21.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (DSM IV). TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO ASOCIADO A LA NEUROPATIA PERIFÉRICA DE ORIGEN DIABÉTICO. TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA (DSM IV) FIBROMIALGIA.

Concentración/es: 60 mg de DULOXETINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DULOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 60 mg.

Excipientes: GELATINA 97.28 mg, TALCO 43.06 mg, AZUCAR 16.06 mg, DIOXIDO DE TITANIO 4.1 mg, ALCOHOL CETILICO 1.0 mg, POLISORBATO 80 3.57 mg, TRIETILCITRATO 4.36 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 5 2.3 mg, COLORANTE AMARILLO FD Y N°6 0.9020 mg, COLORANTE AZUL N°1 0.0002 mg, ESFERAS DE AZUCAR 192.7 mg, HPMC 28.78 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6CPS 34.93 mg, DYC ROJO N°28 0.02 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE INACTINICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14 y 28 CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA PARA VENTA AL PUBLICO Y ENVASES CONTENIENDO 490 Y 980

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14 y 28 CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA PARA VENTA AL PUBLICO Y ENVASES CONTENIENDO 490 Y 980 CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA DE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 7053

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 7053

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

7053
A.N.M.A.T.
FOLIO
542
MESA DE ENT.

8. Proyecto de prospectos

ARI 119
DULOXETINA 30 mg / 60 mg
Cápsulas de Liberación Modificada

Venta bajo receta archivada *Industria Argentina*

Composición:
Cada cápsula de liberación modificada ARI 119 30 mg (conteniendo microgránulos gastrorresistentes de Duloxetina) contiene:

Duloxetina (como Duloxetina Clorhidrato)	**30,00 mg**
Excipientes	
Talco	**21,53 mg**
Esferas de azúcar	**96,35 mg**
HPMC E5	**1,15 mg**
Polisorbato 80	**1,78 mg**
HPMC 6 CPS	**17,47 mg**
Azúcar	**8,03 mg**
HPMC E55	**14,39 mg**
Dioxido de titanio	**3,282 mg**
Trietilcitrato	**2,18 mg**
Alcohol cetílico	**0,50 mg**
Colorante F.D.y C. Amarillo N°6	**0,645 mg**
Colorante F.D.y C. Rojo N°40	**0,046 mg**
Gelatina	**45,19 mg**

Cada cápsula de liberación modificada de ARI 119 60 mg (conteniendo microgránulos gastrorresistentes de Duloxetina) contiene:

Duloxetina (como Duloxetina Clorhidrato)	**60,00 mg**
Excipientes	
Talco	**43,06 mg**
Esferas de azúcar	**192,70 mg**
HPMC E5	**2,30 mg**
Polisorbato 80	**3,57 mg**
HPMC 6 CPS	**34,93 mg**
Azúcar	**16,06 mg**
HPMC E55	**28,78 mg**
Dioxido de titanio	**4,10 mg**
Trietilcitrato	**4,36 mg**
Alcohol cetílico	**1,00 mg**
Colorante F.D.y C. Azul N°1	**0,0002 mg**
Colorante F.D.y C. Amarillo N°6	**0,9020 mg**
Colorante D.y C. Rojo N°28	**0,0200 mg**
Gelatina	**97,28 mg**

ACCION TERAPEUTICA
Antidepresivo. Código ATC: N06AX21.

INDICACIONES
- Tratamiento del trastorno depresivo mayor (Según DSM IV)
- Tratamiento del dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica de origen diabético
- Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (según criterios DSM IV)
- Fibromialgia

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.E. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. [illegible] - M.P. 10620

053

CARACTERISTICAS FAMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Duloxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina de administración oral.

A pesar de que el exacto mecanismo de acción antidepresivo e inhibidor del dolor de Duloxetina en humanos es desconocido, se cree que está relacionado con la potenciación de la actividad serotoninérgica y noradrenérgica en el sistema nervioso central (SNC). Estudios preclínicos han demostrado que Duloxetina es un potente inhibidor de la recapacitación de serotonina y noradrenalina neuronal, y un inhibidor débil de la recaptación de dopamina. Duloxetina no tiene afinidad significativa in vitro por los receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos, opioides, glutamatérgicos y gabaérgicos. Duloxetina no inhibe a la monoamino-oxidasa (MAO). Duloxetina posee un extenso metabolismo, pero no se ha demostrado que sus metabolismos contribuyan significativamente en la actividad farmacológica.

Farmacocinética:

La Duloxetina tiene una vida media de eliminación de alrededor de 12 hs (rango entre 8 y 17 hs) y su farmacocinética es proporcional a la dosis en el rango terapéutico. Por lo general, las concentraciones plasmáticas en el equilibrio (Steady-State) se logran luego de 3 días de dosificación. La eliminación de la Duloxetina ocurre principalmente a través del metabolismo hepático que involucra a dos isoenzimas del Citocromo P450: la CYP2D6 y la CYP1A2.

Absorción y Distribución:

Se logra una buena absorción del Clorhidrato de Duloxetina administrado por vía oral. Existe un lapso de tiempo de 2 horas y media hasta que empieza la absorción (lapso de T), las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de Duloxetina ocurrirán 6 horas después de la dosis. Los alimentos no afectan la C_{max} de Duloxetina, pero retrasan el tiempo que lleva alcanzar las concentraciones pico de 6 a 10 horas y, disminuyen ligeramente la extensión de la absorción (ABC) en aproximadamente 10 %. Existe un retraso de 3 horas en la absorción y un incremento de un tercio en la depuración aparente de la Duloxetina durante la noche en comparación con la mañana.

El volumen de distribución aparente promedio es de alrededor de 1640 L. La Duloxetina está altamente unida (>90%) a las proteínas en el plasma humano, uniéndose principalmente a la albúmina y a la glicoproteína acídica α-1. La unión de la Duloxetina a las proteínas plasmáticas no se ve afectada por el deterioro renal o hepático.

Metabolismo y Eliminación:

La biotransformación y la disposición de la Duloxetina en humanos han sido determinadas después de la administración oral de la Duloxetina marcada con ^{14}C. La Duloxetina constituye cerca del 3 % del material total radiomarcado en el plasma, indicando que ésta experimenta un extenso metabolismo hacia numerosos metabolitos. Las principales vías de biotransformación de la Duloxetina incluyen la oxidación del anillo naftilo, seguido de una conjugación y posterior oxidación. Tanto la CYP2D6 como la CYP1A2 catalizan la oxidación del anillo de naftilo *in vitro*. Los dos principales metabolitos encontrados en el plasma y orina son el glucurónido conjugado de 4-hidroxi Duloxetina y el sulfato conjugado de 5- hidroxi, 6-metoxi Duloxetina.

Muchos metabolitos adicionales han sido identificados en la orina, algunos de ellos sólo representan vías menores de eliminación. Los principales metabolitos de circulación no son farmacológicamente activos. En la orina sólo se encuentran trazas (< 1% de la dosis) de Duloxetina sin cambio. La mayor parte (alrededor del 70 %) de la dosis de Duloxetina aparece en la orina como metabolitos de la Duloxetina; cerca del 20 % es excretado en heces.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo Categoría C. Estudios de reproducción animal han demostrado que Duloxetina tiene efectos adversos en el desarrollo del embrión/feto y en el desarrollo postnatal.

Cuando la Duloxetina fue administrada oralmente a ratas y conejas embarazadas durante el período de organogénesis, no hubo evidencia de teratogenicidad en dosis de hasta 45 mg/kg/día (3 y 6 veces la dosis máxima recomendada para humanos [MRHD] sobre una base de mg/m^2, en ratas y conejas, respectivamente).

Sin embargo, los pesos fetales disminuyeron con esta dosis, con un nivel de no-efecto de 10 mg/kg.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE HANO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

053
544

Cuando la Duloxetina fue administrada oralmente a ratas preñadas a lo largo de la gestación y lactancia, la sobrevida de crías 1 día luego del parto y el peso de las mismas al momento de nacer y durante el período de lactación, disminuyeron luego de la exposición materna a 30 mg/kg/día (2 veces la MRHD sobre una base de mg/m^2) con un nivel de no-efecto de 10 mg/kg. Además, comportamientos consistentes con reactividad aumentada, tales como una respuesta aumentada de sobresalto al ruido y adaptación disminuida de actividad locomotora, se observaron en las crías luego del exposición materna a 30 mg/kg/día. El crecimiento posterior y el desempeño reproductivo de la progenie, no fueron afectados de manera adversa por el tratamiento materno con Duloxetina.
No existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas; por lo tanto, **la Duloxetina no deberá utilizarse durante el embarazo.**

Lactancia
La Duloxetina y/o sus metabolitos son excretados en la leche de mujeres que están amamantando. La dosis estimada en el infante en mg/kg es aproximadamente 0.14% de la dosis materna. Cómo no se conocen los efectos de la Duloxetina en infantes, **no deberá utilizarse Duloxetina durante la lactancia.**
Si el médico considera necesario su uso, suspenderá la lactancia.

Género:
La vida media de Duloxetina es similar en hombres y mujeres. No son necesarios los ajustes de dosificación basados en el género.

Edad:
Se comparó la farmacocinética de Duloxetina luego de una dosis única en mujeres sanas mayores (65 a 77 años) y en mujeres sanas de mediana edad (32 a 50 años).
No hubo diferencia en la Cmax, sin embargo, el área bajo la curva (ABC) de Duloxetina fue cerca del 25% más alta y la vida media fue cerca de 4 horas más prolongada en las mujeres mayores. Los análisis farmacocinéticos de la población sugirieron que la depuración disminuye en aproximadamente 1% por cada año de edad en el rango de 25 a 75 años. No son necesarios los ajustes de dosificación basados en la edad del paciente.

Fumadores:
La disponibilidad de Duloxetina parece reducirse en aproximadamente un tercio en sujetos fumadores. No se recomiendan las modificaciones de dosificación para fumadores.

Raza:
No se ha realizado un estudio farmacocinético específico para investigar variaciones en distintas etnias.

Insuficiencia Renal:
Se dispone de información limitada acerca de los efectos de Duloxetina en pacientes con enfermedad renal avanzada. Luego una dosis única de 60mg de Duloxetina, los valores de Cmax y en el área bajo la curva (ABC) fueron aproximadamente 100% mayores en pacientes que sufren trastornos renales avanzados y que reciben hemodiálisis intermitente crónica, en comparación con sujetos de función renal normal. Sin embargo, la vida media de eliminación fue similar en ambos grupos. Los valores de ABC de los principales metabolitos circulantes excretados principalmente en la orina, fueron aproximadamente 7-9 veces mas altos y se esperaría que estos aumenten aun mas con una dosificación múltiple.
No se han realizado estudios en pacientes con grado moderado de disfunción renal, sin embargo, los estudios farmacocinéticos de la población demuestran que la disfunción renal leve, no tendría un efecto significativo en la depuración de Duloxetina.

Insuficiencia Hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática clínicamente evidente, puede ocurrir una disminución en el metabolismo y eliminación de Duloxetina luego de una dosis única de Duloxetina, 6 pacientes cirróticos con deterioro moderado del hígado (Child-Pugh-clase B) tuvieron un promedio de clearance plasmático de Duloxetina de aproximadamente 15% del correspondiente a sujetos sanos de igual genero y edad, con un aumento de 5 veces en la exposición media (ABC). A pesar de que la Cmax fue similar a la de los pacientes normales, en pacientes cirróticos, la vida fue aproximadamente 3 veces más prolongada.

POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

Tratamiento inicial

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Director Técnico
M.N. 8861 - M.P. 10620

Trastorno Depresivo Mayor:
La dosis inicial es de 30mg/día, que debe mantenerse por una semana antes de alcanzar la dosis total de 60 mg/día, administrados en una o dos tomas. Los alimentos no modifican la forma de administración. La eficacia y seguridad en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor fueron demostradas en un rango de dosis que osciló entre 40 a 120 mg/día en estudios clínicos. Un incremento a una dosis mayor a la dosis de 60 mg/día se recomienda sólo según necesidad y luego de una estrecha evaluación clínica. La seguridad de las dosis por encima de los 120 mg/día no ha sido evaluada en estudios clínicos.
Trastorno de Ansiedad Generalizada:
Para la mayoría de los pacientes la dosis inicial es de 60 mg en una dosis diaria. Para algunos pacientes puede ser recomendado empezar con 30 mg/día por una semana, antes de alcanzar la dosis total, para permitirle una adaptación a la medicación. Si bien dosis de 120 mg fueron eficaces no hay evidencia de que dosis mayores a 60 mg aporten un beneficio adicional. No obstante si la decisión del médico es incrementar la dosis, debe hacerse de a 30 mg/día por semana. La seguridad de las dosis por encima de los 120 mg/día no ha sido adecuadamente evaluada.
Dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica de origen diabético:
La dosis recomendada es de 60 mg/día en una toma, independientemente de las comidas. No hay evidencia de que dosis mayores de 60 mg/día brinden un beneficio significativo adicional y las dosis mayores son claramente peor toleradas. Para los pacientes en los cuales la tolerancia es una preocupación, el tratamiento puede empezarse con 30 mg/día durante una semana, antes de alcanzar la dosis total. Debido a que los pacientes con diabetes mellitus pueden presentar trastornos de la función renal, se sugiere una dosis de inicio más baja y un incremento gradual de la dosis en pacientes con trastornos de la función renal.
Fibromialgia:
El tratamiento debe empezarse con 30 mg/día por una semana para permitir a los pacientes una adaptación a la medicación, antes de incrementar la dosis a 60 mg/día. Si bien la dosis recomendada en la mayoría de los pacientes es de 60 mg, algunos pacientes pueden responder a dosis menores. No hay evidencia de que la respuesta mejore con dosis mayores a 60 mg.

Tratamiento de mantenimiento/continuación:
Trastorno Depresivo Mayor:
En general los episodios agudos de depresión requieren un tratamiento farmacológico sostenido durante varios meses. Los pacientes deberán ser periódicamente evaluados a fin de determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento y la dosis para dicho tratamiento.

Trastorno de Ansiedad Generalizada:
El trastorno de Ansiedad Generalizada requiere varios o más meses de terapia farmacológica sostenida. Duloxetina deberá administrarse a una dosis en un rango de 60-120 mg una vez al día.
Los pacientes deberán ser periódicamente evaluados a fin de determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento y la dosis para dicho tratamiento.
Dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica de origen diabético:
Debido a que la progresión de la neuropatía periférica de origen diabético es altamente variable y el manejo del dolor es empírico, la efectividad de Duloxetina debe ser evaluada en forma individual. Su eficacia más allá de las 12 semanas no ha sido estudiada en forma sistemática en ensayos controlados por placebo.
Fibromialgia:
La fibromialgia es un trastorno de curso crónico. La eficacia de Duloxetina en el tratamiento de la fibromialgia ha sido demostrada en estudios controlados por placebo hasta por tres meses. La eficacia de Duloxetina no se demostró en estudios más extensos; sin embargo, la necesidad de un tratamiento de continuación más prolongado debe basarse en la respuesta individual de cada paciente.

Poblaciones especiales:
Dosificación para pacientes con deterioro renal:
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada (clearence de creatinina de 30 a 80 ml/min). Duloxetina no está indicada para pacientes con enfermedad renal terminal o disfunción renal severa (clearence de creatinina < 30 ml/min).
Dosificación para pacientes con deterioro hepático:

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LLAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

FOJA 546 053

No se recomienda administrar Duloxetina en pacientes con algún tipo de insuficiencia hepática. Los efectos de Duloxetina en pacientes con deterioro hepático han sido estudiados en un número pequeño de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B).

Dosificación en niños y adolescentes:

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Duloxetina en pacientes menores de 18 años de edad. Por ello no se recomienda la administración a niños y adolescentes.

Toda persona que considere el uso de cualquier antidepresivo en niños o adolescentes deberá evaluar los riesgos potenciales frente a la necesidad clínica.

Dosificación para pacientes ancianos:

No se recomienda el ajuste de las dosis para pacientes mayores de edad. Sin embargo, es de buena práctica clínica extremar los cuidados en el inicio de cualquier tratamiento farmacológico en esta población. Cuando se individualice la dosis, se deberá tener un cuidado especial al momento de aumentar la dosis.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad

Alergia a la Duloxetina o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Inhibidores de la monoaminooxidasa

El uso concomitante con inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOs), está contraindicado debido al riesgo de serias, fatales a veces, interacciones medicamentosas con fármacos serotoninérgicos. Estas interacciones pueden incluir hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad automática con rápidas fluctuaciones de los signos vitales, y cambios en el estado mental que incluye agitación extrema progresando hacia el delirio o coma. También se han reportado estas reacciones en pacientes que recientemente discontinuaron los inhibidores de la recaptación de la serotonina y luego comenzaron a tomar un IMAO. Algunos casos se presentaron con características parecidas al síndrome neuroléptico maligno.

Glaucoma de ángulo estrecho no controlado

En los ensayos clínicos, Duloxetina estuvo asociada a un incremento del riesgo de midriasis; por consiguiente, se debe evitar su uso en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no controlado.

Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática

Insuficiencia Renal severa (Clearence de creatinina < 30 ml/min)

Menores de 18 años de edad

Inhibidores potentes de la CYP1A2

Duloxetina no debe utilizarse en combinación con fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino dado que la combinación da lugar a concentraciones plasmáticas de Duloxetina elevadas (ver INTERACCIONES – Potencial de otros fármacos para afectar la Duloxetina).

Hipertensión no controlada

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.

Linezolid y Azul de Metileno

Está contraindicado el uso concomitante con Duloxetina.

ADVERTENCIAS

RIESGO DE SUICIDIO Y MEDICAMENTOS ANTIDEPRESIVOS Los antidepresivos aumentan el riesgo en comparación con placebo, de pensamiento y comportamiento suicida (tendencia suicida) en niños, adolescentes y adultos jóvenes en los estudios a corto plazo del trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. Cualquiera que considere el uso de Duloxetina o cualquier otro antidepresivo en un niño, adolescente o adulto joven debe sopesar este riesgo con la necesidad clínica. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con placebo en adultos más allá de los 24 años, se produjo una reducción en el riesgo con antidepresivos en comparación con placebo en adultos mayores de 65 años. La depresión y otros trastornos psiquiátricos son a su vez asociados con aumentos en el riesgo de suicidio. Los pacientes de todas las edades que se inician en la terapia con antidepresivos deben ser supervisados adecuadamente y observados de cerca por el empeoramiento, tendencias suicidas o cambios inusuales en el comportamiento clínico. Las familias y los cuidadores deben

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ BRIZIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8867 - M.P. 10620

ser advertidos de la necesidad de una estrecha observación y comunicación con el prescriptor. Duloxetina no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos.

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiatritas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

a) Que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
b) Que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
c) Que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos (IRS) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida, tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la casualidad ante la aparición de éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes, deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.

Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento, la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

La seguridad y eficacia no han sido establecidas en pacientes menores de 18 años.

Observación de pacientes para la identificación del trastorno bipolar.

Un episodio de depresión mayor puede ser la manifestación inicial de un trastorno bipolar. Generalmente se cree (aunque no se ha establecido en ensayos controlados) que tratar tales episodios sólo con un antidepresivo puede aumentar la posibilidad de que se precipite un episodio maníaco o mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas antes descriptos representa esa conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser debidamente observados para determinar si se encuentran en riesgo de un trastorno bipolar; dicha observación debe incluir el historial psiquiátrico detallado, incluyendo el historial familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Se debe tomar en cuenta que Duloxetina no ha sido aprobado para su uso en el tratamiento de la depresión bipolar.

PRECAUCIONES:

Generales:

Hepatotoxicidad: Se han reportado casos de insuficiencia hepática, a veces fatales, en pacientes tratados con Duloxetina. Estos casos se han presentado en forma de hepatitis con dolor abdominal, hepatomegalia y aumento de los niveles de las transaminasas 20 veces más que el límite superior con o sin ictericia, reflejando un patrón de daño hepático mixto o hepatocelular. Deberá discontinuarse Duloxetina en aquellos pacientes que desarrollaren ictericia u otra evidencia clínica de disfunciones hepáticas clínicamente significativas y no deberá continuarse a menos que se pueda establecer otra causa.

También se han reportado casos de ictericia colestásica con una elevación mínima de los niveles de transaminasa. Otros reportes posteriores a la comercialización indican que en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas o cirrosis se observó la elevación de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina.

Duloxetina aumentó el riesgo de la elevación de los niveles de las transaminasas séricas en ensayos clínicos. Las elevaciones de las transaminasas hepáticas resultaron en la discontinuación del 0.3 % de los pacientes tratados con Duloxetina. En la mayoría de los pacientes, el tiempo promedio para la detección de la elevación de la transaminasa fue de aproximadamente dos meses. En estudios clínicos controlados por placebo para cualquier indicación, en pacientes con valores normales y anormales ALT en el punto del inicio, se produjo un incremento de ALT de más de 3 veces el límite superior normal en el 32 % de

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE ARANO
Director Técnico
M.N. 8861 - M.P. 10620

los pacientes tratados con Duloxetina en comparación con un 0,49 % de los pacientes tratados con placebo. En los estudios controlados por placebo usando un diseño de dosis fija, hubo evidencia de una relación de respuesta a la dosis respecto al aumento de valores de ALT y AST de más de 3 veces el límite superior normal y de más de 5 veces el límite superior normal, respectivamente.
Ya que es posible que la Duloxetina y el alcohol interactúen produciendo un daño hepático o que la Duloxetina agrave las enfermedades hepáticas pre-existentes, Duloxetina no debe ser prescripto a pacientes que consuman alcohol de manera considerable o con evidencia de una enfermedad hepática crónica.

Hipotensión ortostática y síncope: Se han reportado casos con dosis terapéuticas de Duloxetina. Tienden a ocurrir en la primera semana de tratamiento pero puede presentarse en cualquier momento del tratamiento, sobre todo luego de incrementos de dosis. Esta acción puede ser mayor si el sujeto se encuentra recibiendo otros medicamentos (como antidepresivos o potentes inhibidores de CYP1A2) que produzcan dicho efecto, o toma Duloxetina en dosis superiores a los 60 mg. Se debe considerar la suspensión de la medicación en estos pacientes.

Efectos sobre la presión arterial: En ensayos clínicos controlados por placebo por indicadores desde el inicio hasta el final, el tratamiento con Duloxetina estuvo asociado a aumentos promedio de 0,5 mm de Hg para la presión arterial sistólica y 0,8 mm de Hg para la presión arterial diastólica en comparación con la reducción promedio de 0,6 mm de Hg en la sistólica y 0,3 mm de Hg en la diastólica en pacientes tratados con placebo. No hubo ninguna diferencia significativa en la frecuencia de la presión arterial alta sostenida (3 visitas consecutivas). En un estudio clínico farmacológico diseñado para evaluar los efectos de la Duloxetina sobre varios parámetros, incluyendo la presión sanguínea en dosis supraterapéuticas con una titulación acelerada de dosis, hubo evidencia de aumentos en la presión arterial supina en dosis superiores a 200 mg dos veces por día. Con la dosis diaria más alta de 200 mg dos veces al día, el aumento en el índice promedio del pulso fue de 5.0 a 6.8 latidos y los aumentos de la presión arterial promedio fueron de 4,7 a 6,8 mm de Hg (sístole) y 4,5 a 7 mm Hg (diástole) hasta 12 horas después de administrada la dosis.
Se debe tomar la presión arterial antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica durante el mismo.

Interacciones medicamentosas clínicamente importantes
Tanto CYP1A2 como el CYP2D6 son responsables del metabolismo de la Duloxetina.
Potencial de que Duloxetina se vea afectada por otros fármacos

- Inhibidores del CYP1A2: Se debe evitar la coadministración de Duloxetina con potentes inhibidores del CYP1A2 (Ver Interacciones)
- Inhibidores del CYP2D6: ya que el CYP2D6 está involucrado en el metabolismo de la Duloxetina, se espera que el uso concomitante de la Duloxetina con potentes inhibidores del CYP2D6 dé como resultado, y así sucede, mayores concentraciones (en un promedio de 60%) de Duloxetina (Ver Interacciones)

Potencial de que Duloxetina se vea afectada por otros fármacos

- Fármacos metabolizados por CYP2D6: Se debe tener sumo cuidado al coadministrar Duloxetina con fármacos que son altamente metabolizados por CYP2D6 y que tienen un índice terapéutico limitado, incluyendo ciertos antidepresivos (antidepresivos tricíclico [ATC], tales como la nortriptilina, la amitriptilina y la imipramina), fenotiazinas y antiarrítmicos del tipo IC (p. ej., propafenona flecainida). Es posible que se deban monitorear las concentraciones de plasma de ATC y la dosis de los ATC puede necesitar reducirse si un ATC es coadministrado con Duloxetina. Debido al riesgo de serias arritmias ventriculares y muerte súbita potencialmente asociadas a los altos niveles de plasma en la tioridazina, Duloxetina y tioridazina no deben ser administrados en combinación (Ver Interacciones).

Otras interacciones medicamentosas clínicamente importantes

- Alcohol: El uso concomitante de Duloxetina con el consumo constante de alcohol puede estar asociado a un daño hepático severo. Por esta razón, Duloxetina no debe ser prescripto a pacientes que consuman alcohol de manera considerable (Ver Interacciones).
- Fármacos que actúan sobre el SNC: Considerando los efectos primarios de Duloxetina sobre el SNC, éste debe ser usado ncon cautela cuando es combinado

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE IRARG
Director Técnico
M.N. 6661 - M.P. 10620

con otros fármacos en el tratamiento del sistema nervioso central, incluyendo aquellos con un mecanismo de acción similar (Ver Interacciones).

Síndrome serotoninérgico o reacciones simil-síndrome neuroléptico maligno: La posibilidad de desarrollar síndrome serotoninérgico o reacciones simil-síndrome neuroléptico maligno que amenacen la vida existe con el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, incluyendo Duloxetina principalmente con el uso concomitante con otras drogas que incrementen los niveles de serotonina (incluyendo triptanos), que impiden el metalismo de la serotonina (como los IMAO) o con antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos. Los síntomas pueden incluir desde trastornos del estado mental (agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), trastornos neuromusculares (hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome serotoninérgico en su forma más severa puede asemejarse al síndrome neuroléptico maligno, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con la posibilidad de una rápida fluctuación en los signos vitales y de cambios en el estado mental. Los pacientes deben ser monitoreados por la posible aparición de síndrome serotoninérgico o signos y síntomas del síndrome neurolépticos maligno.
Se contraindica el uso simultáneo con IMAOs.
Si se justifica clínicamente un tratamiento de Duloxetina concomitantemente con agonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina (triptanos), se recomienda la observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y en momentos de aumento de dosis.
No se recomienda el uso concomitante de Duloxetina y precursores de la serotonina (como el triptófano).
Si ocurriese alguno de los eventos descriptos anteriormente, se deberá discontinuar el tratamiento de Duloxetina con cualquier agente antidopaminérgico o serotoninérgico, incluyendo antipsicóticos, y se deberá iniciar un tratamiento sintomático de apoyo.

Sangrado: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, incluyendo Duloxetina, pueden incrementar el riesgo de sangrado. El uso concomitante con aspirina, antiinflamatorios, warfarina y otros anticoagulantes puede potenciar ese riesgo. Reportes de casos y estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre drogas que interfieren con la recaptación de serotonina y la aparición de sangrado digestivo. Los eventos pueden ir desde equimosis, hematomas, epistaxis, petequias hasta hemorragias que pongan en peligro la vida. Los pacientes deben ser advertidos de este riesgo de sangrado al asociar Duloxetina con aspirina, antiinflamatorios o anticoagulantes.

Reacciones dermatológicas severas: durante el tratamiento con Duloxetina pueden producirse reacciones dermatológicas severas, incluyendo el eritema multiforme y el síndrome Stevens-Johnsons (SJS por sus siglas en inglés). El índice de reporte de SJS asociado al uso de Duloxetina excede la tasa de incidencia en los antecedentes de la población general para los casos de esta seria reacción dermatológica (1 a 2 casos por cada millón de personas por año). Por lo general se acepta que el índice de reporte esté subestimado debido a la baja incidencia de reportes.
Se debe discontinuar el uso de Duloxetina ante la primera aparición de ampollas, erupciones cutáneas con descamación, erosiones mucosas, o cualquier otra señal de hipersensibilidad en caso de que no se haya identificado otra etiología.

Síndrome de discontinuación: Los siguientes síntomas se han descripto luego de la discontinuación abrupta o gradual de Duloxetina durante los ensayos clínicos controlados con placebo a una tasa mayor o igual al 1 % y significativamente mayor entre los tratados que entre los que recibieron placebo: mareos, náuseas, cefalea, fatiga, parestesia, vómitos, irritabilidad, pesadillas, insomnio, diarrea, ansiedad, hiperhidrosis y vértigo. Reportes post-marketing se síntomas luego de discontinuar un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina incluyeron disforia, irritabilidad, agitación, mareos, trastornos sensoriales (como parestesias), ansiedad, confusión, cefalea, letargia, inestabilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. Si bien son habitualmente autolimitados, algunos han sido reportados como severos. Hay que monitorear a los pacientes al discontinuar Duloxetina.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

FOLIO 550 053

De ser posible se recomienda una discontinuación gradual y no abrupta. Si se presentan síntomas intolerables se sugiere reiniciar con la dosis previa y discontinuar en forma gradual.

Activación de manía/hipomanía: En estudios controlados con placebo en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, la activación de manía o hipomanía fue reportada en el 0.1 % de los pacientes tratados con Duloxetina y en el 0.1 % de los pacientes tratados con placebo. No se ha reportado dicha activación en los estudios para tratamientos de dolor neuropático o Trastorno de Ansiedad Generalizada. La activación de la manía/hipomanía ha sido reportada en pequeñas proporciones de pacientes con desórdenes del humor tratados con otros fármacos comercializados efectos en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor. Al igual que con otros agentes, Duloxetina debería ser usada con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

Convulsiones: Duloxetina no ha sido sistemáticamente evaluada en pacientes con trastornos convulsivos. Estos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. En estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, las convulsiones ocurrieron en el 0.03 % de los pacientes tratados con Duloxetina y en el 0.01 % de los pacientes tratados con placebo. Tal como ocurre con otros fármacos efectivos en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor, Duloxetina debería ser administrada con cuidado en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Hiponatremia: Puede presentarse como resultado del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, incluyendo Duloxetina. En muchos casos impresiona ser secundario a un síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH). Se han reportado casos con sodio plasmático menor a 110 mmol/l y fueron reversibles con la suspensión de la medicación. Los pacientes ancianos tienen mayor riesgo al igual que los que consumen diuréticos, o que presentan cierta depleción del volumen plasmático. Se debe considerar la discontinuación en pacientes con hiponatremia sintomática e instaurar los cuidados médicos necesarios. Los signos o síntomas de hiponatremia pueden incluir a la cefalea, dificultad en la concentración, trastornos de la memoria, confusión, debilidad, inestabilidad y caídas. De presentarse de forma aguda o más severa se pueden ver alucinaciones, síncopes, convulsiones, depresión respiratoria, coma y muerte.

Retención urinaria: Duloxetina es una clase de droga que puede afectar la resistencia de la uretra. Si se presentan síntomas de urgencia miccional durante el tratamiento debe considerarse la posibilidad de que esté relacionado a la droga. Se han reportado casos luego de la comercialización de retención urinaria y en algunos casos fue necesaria la hospitalización y la cateterización.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: La experiencia clínica con Duloxetina en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes, es limitada. No hay información sobre el efecto que las alteraciones en la motilidad gástrica pudieran tener sobre la estabilidad del recubrimiento entérico de Duloxetina. Ya que Duloxetina en un medio ácido es rápidamente hidrolizada a naftol, se recomienda cuidado al administrar Duloxetina en pacientes con condiciones que pudiesen endentecer el vaciado gástrico (algunos pacientes diabéticos).
Duloxetina no ha sido sistemáticamente evaluada en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio reciente o enfermedad coronaria inestable. Los pacientes con estos diagnósticos por lo general fueron excluidos de los estudios clínicos durante las evaluaciones previas a la comercialización del producto.

Insuficiencia hepática: Duloxetina no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática. Los efectos de Duloxetina en pacientes con deterioro hepático han sido estudiados en un número pequeño de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B).
En estos pacientes, el clearance de Duloxetina fue reducido, las concentraciones plasmáticas se incrementaron y la vida media se incrementó en aproximadamente 3 veces más que los controles correspondientes a la edad y género.

Insuficiencia renal severa: Duloxetina no está indicada para pacientes con enfermedad renal terminal o disfunción renal severa (clearence de creatinina < 30 ml/min). Se presentaron

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LAÑO
Directora Técnica
M.N. 816 - M.P. 10620

FOLIO 551

incrementos en las concentraciones plasmáticas de Duloxetina en pacientes con enfermedad renal terminal.

Control del glaucoma de ángulo estrecho controlado: En estudios clínicos, Duloxetina fue asociada con un incremento del riesgo de midriasis; por lo tanto, ésta debería ser usada cuidadosamente en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho controlado.

Control glucémico en pacientes con diabetes: En ensayos clínicos de pacientes con neuropatía periférica de origen diabético controlados por placebo, se observó un empeoramiento del control glucémico en algunos pacientes tratados con Duloxetina. En los ensayos clínicos para el manejo del dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica de origen diabético, la duración media de la diabetes fue aproximadamente 12 años, el nivel medio de glucosa en sangre en ayuno en la línea de base fue de 176 mg/dl y el nivel medio d hemoglobina A1c (HbA1c) en la línea de base fue de 7.8 %. En estos estudios se observaron pequeños incrementos en el nivel de glucosa en sangre en ayuno en pacientes tratados con Duloxetina en comparación con el grupo de placebo a las doce semanas y en las extensiones de estos estudios hasta la semana 52. El aumento fue similar en los dos puntos de tiempo.

Pruebas de laboratorio: No se recomiendan pruebas específicas de laboratorio.

INTERACCIONES

Tanto el CYP1A2 como el CYPD6 son responsables del metabolismo de la Duloxetina.

Inhibidores de CYP1A2: cuando Duloxetina de 60 mg fue coadministrada con fluvoxamina de 100 mg, un inhibidor potente del CYP1A2, a sujetos varones (n=14) el AUC de la Duloxetina aumentó aproximadamente 6 veces, los valores de Cmax aumentaron alrededor de 2,5 veces, y la Duloxetina t1/2 incrementó aproximadamente 3 veces. Otros fármacos que inhiben el metabolismo del CYP1A2 incluyen antimicrobianos de cimetidina y quinolona tales como ciprofloxacina y enoxacina.
Inhibidores de CYP2D6: El uso concomitante de Duloxetina (40 mg una vez al día) con paroxetina (20 mg una vez al día) elevó la concentración del AUC de la Duloxetina en aproximadamente 60 %, y se esperan mayores niveles de inhibición con dosis más altas de paroxetina. Se deben esperar efectos similares con otros inhibidores potentes del CYP2D6 (p. ej., fluoxetina, quinidina).
Inhibición dual del CYP1A2 y CYP2D6: La administración concomitante de Duloxetina 40 mg dos veces al día con fluvoxamina 100 mg, un potente inhibidor del CYP1A2, a sujetos con metabolizadotes pobres del CYP2D6 (n=14) produjo un aumento de 6 veces del AUC de la Duloxetina y Cmax.
Fármacos que interfieren con la hemostasia (p.ej., AINE, ácido acetilsalicílico y warfarina): La liberación de serotonina por las plaquetas juega un papel importante en la hemostasia. Estudios epidemiológicos del caso control y del diseño de la cohorte que demostraron una asociación entre el uso de fármacos psicotrópicos que interfieren con la recaptación de serotonina y la ocurrencia de hemorragia gastrointestinal superior también han demostrado que el uso simultáneo de AINE o ácido acetilsalicílico puede potenciar el riesgo de hemorragias. Se han reportado efectos alterados de los anticoagulantes, incluyendo una mayor hemorragia, al administrar ISRS e IRSN junto con warfarina. la administración concomitante de warfarina (2-9 mg una vez al día) bajo condiciones de estado estable con Duloxetina de 60 o 120 mg una vez al día por un período de hasta 14 días en sujetos sanos (n=15) no cambió de manera significativa el INR desde el inicio (los cambios promedio de INR variaron entre 0.05 a 0.07). La farmacocinética (AUCt,ss; Cmax,ss o tmax,ss) total de la warfarina (golpe proteico más fármaco libre) para la warfarina R- y S- no fue alterada por la Duloxetina. Debido al efecto potencial de la Duloxetina sobre las plaquetas, los pacientes que reciben una terapia de warfarina deben ser observados con cuidado al iniciar o discontinuar la Duloxetina.
Lorazepam: Bajo condiciones de estado estable para la Duloxetina (60 mg c/12 horas) y lorazepam (2 mg c/12 horas), la farmacocinética de la Duloxetina no se vió afectada por la coadministración.
Temazepam: Bajo condiciones de estado estable para la duloxetima (20 mg cada noche) y temazepam (30 mg cada noche), la farmacocinética de la Duloxetina no se vió afectada por la coadministración.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

7053
552

Fármacos que afectan la acidez gástrica: Duloxetina tiene un recubrimiento entérico que resiste la disolución hasta alcanzar un segmento del tracto gastrointestinal donde el pH supera a los 5.5. En condiciones extremadamente ácidas, Duloxetina, no protegida por un recubrimiento entérico, podría sufrir hidrólisis para formar naftol. Se sugiere precaución al administrar Duloxetina en condiciones clínicas que pueden implicar un retraso del vaciamiento gástrico (ej. algunos pacientes diabéticos). Los fármacos que levan el pH gastrointestinal pueden conducir a una liberación más temprana de Duloxetina. Sin embargo, la co-administración de Duloxetina con antiácidos que contengan aluminio y magnesio (51 mEq) o Duloxetina con famotidina, no tuvieron efecto significativo en la velocidad o extensión de la absorción de Duloxetina luego de la administración de una dosis oral de 40 mg. Se desconoce si la administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones afecta la absorción de Duloxetina.

Fármacos metabolizados por el CYP1A2: Los estudios de interacciones de fármacos in Vitro demostraron que Duloxetina no induce la actividad del CYP1A2, por lo tanto, es poco probable que tenga un efecto clínicamente significativo sobre el metabolismo de substratos del CYP1A2.

Fármacos metabolizados por el CYP2D6: Duloxetina es un inhibidor moderado del CYP2D6. Cuando Duloxetina fue administrada por encima del máximo de la dosis recomendada (60 mg dos veces por diía) con una dosis única de 50 mg de desipramina, un substrato del CYP2D6, el área bajo la curva (AUC) de la desipramina aumentó 3 veces.

Fármacos metabolizados por el CYP3A: Los resultados de estudios in Vitro demostraron que Duloxetina no inhibe ni induce la actividad del CYP3A. Por consiguiente, no se anticipa un aumento o disminución del metabolismo de los sustratos de CYP3A (p.ej., anticonceptivos orales y otros agentes esteroides) como resultado de una inducción o inhibición, aunque no se han realizado estudios clínicos al respecto.

Fármacos metabolizados por CYP2C19: Los resultados de estudios in Vitro demuestran que la Duloxetina no inhibe la actividad del CYP2C19 en concentraciones terapéuticas. La inhibición del metabolismo de sustratos de CYP2C19 por consiguiente no puede anticiparse, aunque no se han realizado estudios clínicos al respecto.

Inhibidores de la monoaminooxidasa: En pacientes que reciben inhibidores de la recaptación de serotonina en combinación con inhibidores de la monoamino-oxidasa, ha habido reportes de reacciones serias, algunas veces fatales, que incluyen hipertermia, rigidez, mioclonías, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y alteraciones en el estado mental que incluyen la agitación extrema, que si progresa puede culminar con delirios y coma. Estas reacciones también han sido reportadas en pacientes que recientemente habían discontinuado el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y que luego comenzaron con un tratamiento con un IMAO. Algunos casos presentaron características semejantes al síndrome neuroléptico maligno. Los efectos del uso combinado de Duloxetina e IMAOs no han sido evaluados en humanos ni en animales. Por lo tanto, ya que Duloxetina es un inhibidor tanto de la recaptación de serotonina como de noradrenalina, se recomienda que Duloxetina no sea administrada en combinación con un IMAO o por lo menos, no dentro de los 14 días de discontinuación del tratamiento con un IMAO. Basados en la vida media de Duloxetina, se debe considerar dejar pasar por lo menos 5 días luego de haber concluido el tratamiento con Duloxetina antes de comenzar el tratamiento con un IMAO.

Fármacos serotoninérgicos: Considerando el mecanismo de acción de IRSN e ISRS, incluyendo Duloxetina, y el potencial del síndrome de la serotonina, se recomienda tener cuidado cuando se coadministra Duloxetina junto con otros fármacos que puedan afectar los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos, tales como triptano, linezolide (un antibiótico que es un IMAO no selectivo reversible), litio, tramadol, o hierba de San Juan. No se recomienda el uso concomitante de Duloxetina con otros ISRS, IRSN o triptófano.

Triptanos: Ha habido pocos reportes posteriores a la comercialización sobre el síndrome de la serotonina con el uso de un ISRS y un triptano. Si clínicamente se garantiza el tratamiento concomitante de Duloxetina con un triptano, el paciente debe ser observado con cuidado, particularmente durante el inicio del tratamiento y cuando se incrementan las dosis.

Alcohol: Cuando se administró Duloxetina y etanol en un lapso de varias horas entre sí para que las concentraciones pico de cada uno coincida, Duloxetina no agudizó las discapacidades mentales y motrices causadas por el alcohol.

En la base de datos de los ensayos clínicos de Duloxetina, tres pacientes tratados con Duloxetina sufrieron un daño hepático manifestado por elevaciones de ALT y la bilirrubina total, con evidencia de obstrucción. El uso intercurrente sustancial de etanol estuvo presente en cada uno de estos casos, y pudo haber contribuido a las anomalías observadas.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE MARO
Directora Técnica
M.N. 885 / M.P. 10620

Fármacos fuertemente unidos a proteínas plasmáticas: Puesto que la Duloxetina está fuertemente unida a la proteína plasmática, la administración de Duloxetina a un paciente que está tomando otro fármaco altamente vinculado a la proteína puede causar el incremento de las concentraciones libres del otro fármaco, lo que potencialmente puede producir reacciones adversas. Sin embargo, la coadministración de Duloxetina (60 o 120 mg) con warfarina (2-9 mg), un fármaco altamente vinculado a la proteína, no produjo cambios significativos en el INR y en la farmacocinética de la S- o R-warfarina total (vinculada a la proteína más fármaco libre)

REACCIONES ADVERSAS:

Reacciones adversas reportadas como motivos para discontinuar el tratamiento en los ensayos clínicos controlados con placebo.

Trastorno Depresivo Mayor: Aproximadamente el 8,5 % de los pacientes que recibieron Duloxetina en ensayos clínicos controlados para Trastornos Depresivo Mayor discontinuaron el tratamiento debido a algún evento o reacción adversa, comparado con el 4.8 % de los pacientes que recibieron placebo. El evento adverso más comúnmente reportado como causal para discontinuar el tratamiento con Duloxetina fue náuseas (Duloxetina 1.2 %, placebo 0.4 %) (la discontinuación ocurrió en al menos 1 % de los pacientes tratados con Duloxetina y en un porcentaje de al menos el doble que con placebo).

Trastorno Generalizado de Ansiedad: Aproximadamente el 13.8 % de los pacientes que recibieron Duloxetina en ensayos clínicos controlados con placebo para Trastorno de Ansiedad Generalizada discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, comparado con el 5.3 % para placebo. Los eventos adversos más comúnmente reportados como una razón para discontinuar el tratamiento y a los que se considera relacionados con la medicación incluyeron náuseas (Duloxetina 3.3 %, placebo 0.5 %), mareo (Duloxetina 1.0 %, placebo 0.2 %) y vómitos (Duloxetina 1.0 %, placebo 0.2 %).

Dolor neuropático en neuropatía diabética: Aproximadamente el 12.9 % de los pacientes que recibieron Duloxetina en ensayos clínicos comparados con placebo para dolor neuropático en neuropatía diabética discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, comparado con el 5.1 % para placebo. Los eventos adversos más comúnmente reportados como una razón para discontinuar el tratamiento y a los que se considera relacionados con la medicación incluyeron nauseas (Duloxetina 3.5 %, placebo 0.7 %), mareo (Duloxetina 1.2 %, placebo 0.4 %) y somnolencia (Duloxetina 1.1 %, placebo 0.0 %)

Fibromialgia: Aproximadamente el 18.7 % de los pacientes que recibieron Duloxetina durante 3 a 6 meses en ensayos clínicos comparados con placebo para el tratamiento de la fibromialgia discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, comparado con el 11.8 % para placebo. Los eventos adversos más comúnmente reportados como una razón para discontinuar el tratamiento y a los que se considera relacionados con la medicación incluyeron nauseas (Duloxetina 2.1 %, placebo 0.5 %), cefalea (1,2 % con Duloxetina; 0,2 % con placebo), somnolencia (Duloxetina 1.2 %; placebo 0.0 %), y fatiga (Duloxetina 1.1 %; placebo 0.1 %).

Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de 5 % o más y al menos dos veces más frecuentes que con placebo en pacientes que recibieron Duloxetina en ensayos clínicos controlados con placebo:

Análisis en todas las indicaciones aprobadas: Las reacciones adversas más comúnmente observadas en pacientes tratados con Duloxetina fueron náuseas, boca seca, constipación, somnolencia, hiperhidrosis y disminución del apetito. En los pacientes que recibieron Duloxetina por dolor neuropático en neuropatía diabética además de las descriptas, se presentaron astenia y vértigo.

Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de 5 % o más en pacientes que recibieron Duloxetina en ensayos clínicos controlados con placebo:

La siguiente Tabla 1 muestra la incidencia de reacciones adversas emergentes del tratamiento en ensayos clínicos controlados con placebo para las indicaciones aprobadas y que ocurrieron en un 5 % o más de los pacientes tratados con Duloxetina y con una incidencia mayor que con placebo.

Tabla 1: reacciones adversas emergentes del tratamiento: incidencia del 5 % o mas en ensayos clínicos controlados con placebo en indicaciones aprobadas.

	Porcentaje de pacientes que reportaron alguna reacción	
Reacción adversa	**Duloxetina**	**Placebo**

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Director Técnica
M.N. 8561 - M.P. 10620

7053
A.N.M.A.T. FOLIO 554 MESA DE ENTRADAS

Nauseas	24	8
Dolor de cabeza	14	13
Boca seca	13	5
Fatiga [b]	10	5
Insomnio [a,c]	10	6
Mareo	10	5
Somnolencia [a,d]	10	3
Constipación	10	4
Diarrea	9	6
Disminución del apetito [a,e]	7	2
Hiperhidrosis	6	2
Dolor abdominal	5	5

[a] Eventos para los cuales existe una relación dosis dependiente significativa en estudios a dosis fija, con excepción de tres estudios MDD que no tuvieron un periodo de ajuste o titulación.
[b] También incluye astenia.
[c] También incluye insomnio medio, despertar temprano a la mañana, e insomnio inicial.
[d] También incluye hipersomnia y sedación.
[e] También incluye anorexia.

Eventos adversos que ocurrieron con una incidencia de 2 % o más entre pacientes tratados con Duloxetina en estudios controlados con placebo:
Ensayos en Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno de Ansiedad Generalizada: La tabla 2 muestra la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento en ensayos clínicos controlados en Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno de Ansiedad Generalizada que ocurrieron con una incidencia de 2 % o más de los pacientes tratados con Duloxetina y con una incidencia mayor que en el grupo placebo.

Tabla 2: Tratamiento emergente de reacciones adversas: incidencia de 2 % o más en ensayos clínicos controlados con placebo en Trastorno Depresivo Mayor y trastorno de ansiedad Generalizada.

Clase de sistema orgánico/ Evento Adverso.	Porcentaje de pacientes que reportaron alguna reacción	
	Duloxetina	**Placebo**
Trastornos cardiacos		
Palpitaciones	2	2
Trastornos de la visión		
Visión borrosa	3	1
Trastornos gastrointestinales		
Nauseas	24	8
Boca seca	14	6
Diarrea	9	7
Constipación [a]	9	4
Dolor abdominal [b]	5	5
Vómitos	4	2
Síntomas generales		
Fatiga	9	5
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución del apetito [d]	7	2
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareo	10	6
Somnolencia [e]	9	3
Temblor	3	<1
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio [f]	10	6
Agitación [g]	5	3
Ansiedad	3	2
Disminución de la libido [h]	3	1
Anormalidad orgásmica [i]	2	<1

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LAÑO
Directora Técnica
M.N. 38.974 M.P. 10620

7053

Sueños anormales [j]	2	1
Trastornos en el sistema reproductivo y trastornos de las mamas		
Disfunción eréctil [k]	4	1
Eyaculación retardadA [a, k]	3	<1
Desordenes eyaculatorios [k, l]	2	<1
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Bostezos	2	<1
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	6	2
Trastornos vasculares		
Sofocos	2	<1

[a] Eventos para los cuales existe una relación dosis dependiente significativa en estudios a dosis fija, con excepción de tres estudios MDD que no tuvieron un periodo de ajuste o titulación.
b También incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal bajo, tensión abdominal, distensión abdominal, y dolor gastrointestinal.
[c] También incluye astenia.
[d] También incluye anorexia.
[e] También incluye hipersomnia y sedación.
[f] También incluye sensación de nerviosismo, nerviosismo, inquietud, tensión y agitación psicomotora.
[g] También incluye perdida de la libido.
h También incluye anorgasmia.
[i] También incluye pesadillas.
j Solo pacientes masculinos
[k] También incluye fallas en la eyaculación y disfunción en la eyaculación.

Dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica de origen diabético: La tabla 3 enumera la incidencia de los eventos adversos emergente del tratamiento que ocurrieron en 2 % o más de los pacientes tratados con Duloxetina en la fase aguda del dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica de origen diabético en estudios controlados con placebo con una incidencia mayor que con el placebo.

Tabla 3. Incidencia de los eventos adversos emergentes durante el tratamiento en estudios controlados con placebo para dolor neuropático de origen diabético, fibromialgia, osteoartrosis y dolor crónico de la zona lumbar.

Clase de sistema Orgánico/ Evento adverso	**Porcentaje de pacientes que reportaron el evento**	
	Duloxetina	Placebo
Trastornos Gastrointestinales		
Nauseas	24	8
Constipación[b]	11	3
Diarrea	9	5
Sequedad de la boca[b]	11	3
Vómitos	4	2
Dispepsia[d]	2	1
Dolor abdominal[c]	5	4
Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga[e]	11	5
Infecciones e		

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M. CI DIAZ DE LAZARO
Directora Técnica
MN. 8861 - M.P. 10620

A.N.M.A.T. FOLIO 556 MESA DE ENTRADA

ingestaciones		
Nasofaringitis	4	4
Infección respiratoria del tracto superior.	4	4
Influenza	2	2
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Falta de apetito	9	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor músculo esquelético[b,g]	4	4
Espasmos musculares	3	2
Dolor de espalda	3	3
Trastornos en el sistema nervioso		
Somnolencia[b,h]	12	3
Cefalea	13	9
Mareos	10	5
Parestesia[j]	2	2
Temblores[b]	2	<1
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio[b,j]	11	6
Agitación[k]	4	<1
Trastornos en el sistema reproductivo y mamas		
Disfunción eréctil[b,l]	4	<1
Trastorno de la eyaculación[m]	2	<1
Trastornos respiratorios, toráxicos y del mediastino		
Tos	3	2
Dolor orofaringeo[b]	2	2
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	6	1
Trastornos vasculares		
Rubor[n]	3	<1

[a] La inclusión de un evento en el cuadro está determinada por los porcentajes antes de redondearlos; sin embargo, los porcentajes mostrados en el cuadro han sido redondeados al número entero más cercano.
[b] La incidencia de 120 mg/día es significativamente mayor que la incidencia de 60 mg/día.
[c] También incluye malestar estomacal.
[e] También incluye astenia.
[f] También incluye anorexia.
[g] También incluye mialgia y dolor de cuello.
[h] También incluye hipersomnia y sedación.
[i] También incluye hipoestesia, hipoestesia facial, hipoestesia genital y parestesia oral.
[j] También incluye insomnio medio, despertarse por la madrugada, e insomnio inicial.
[k] También incluye sensación de temblores, nerviosismo, inquietud, tensión e hiperactividad psicomotriz.
[l] Sólo en el caso de pacientes hombres.
[m] Sólo en el caso de pacientes hombres. También incluye insuficiencia en la eyaculación.
[n] También incluye bochornos.

Efectos sobre la función sexual masculina y femenina:

A pesar de que los cambios en el deseo sexual, el desempeño sexual y la satisfacción sexual ocurren con frecuencia como manifestaciones de un trastorno psiquiátrico o diabetes, éstos también pueden ser una consecuencia del tratamiento farmacológico. En particular, algunas evidencias sugieren que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8881 - M.P. 10620

causar tales experiencias sexuales adversas. Sin embargo, cálculos confiables acerca de la incidencia y severidad de experiencias adversas que involucran el deseo sexual, desempeño y satisfacción sexual son difíciles de obtener en parte debido a que los pacientes y médicos pueden estar reacios a discutir dichos problemas. En consecuencia, los estimados acerca de la incidencia de experiencias y desempeños sexuales adversos citados en las literaturas del producto probablemente subestimen su incidencia real.
Debido a que se presume que los eventos adversos relacionados a alguna Disfunción sexual no son del todo voluntariamente reportados, la Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX), una medida valida diseñada para identificar efectos sexuales secundarios, fue usada prospectivamente en 6 estudios controlados con placebo. En estudios, los pacientes tratados con Duloxetina experimentaron una disfunción sexual significativamente mayor tal como se midió según la puntuación total en ASEX, en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los análisis de género mostraron que esta diferencia ocurrió solo en pacientes masculinos. Los varones tratados con Duloxetina experimentaron mayor dificultad con disfunción eréctil (ASEX punto 3) y con la habilidad para alcanzar el orgasmo (ASEX punto 4) que los varones tratados con placebo. Las mujeres no experimentaron mayor disfunción sexual con Duloxetina que con el placebo tal como se midió mediante la puntuación total del ASEX. Mientras sea difícil conocer el riesgo preciso de disfunción sexual relacionada con el uso de Duloxetina, los médicos deberían preguntar de manera rutinaria acerca de dichos posibles efectos secundarios.

Tabla 4: Cambio promedio en la escala ASEX por género en ensayos clínicos controlados con placebo en Trastorno Depresivo Mayor.

	Pacientes masculinos		Pacientes femeninos	
	Duloxetina	placebo	Duloxetina	placebo
ASEX total (Ítem 1-5)	0.56 [1]	-1.07	-1.15	-1.07
Ítem 1 – Deseo sexual.	-0.07	-0.12	-0.32	-0.24
Ítem 2 – Excitación.	0.01	-0.26	-.021	-0.18
Ítem 3 – Habilidad para alcanzar erección (hombre); Lubricación (mujer).	0.03	-0.25	-0.17	-0.18
Ítem 4 – Facilidad para alcanzar el orgasmo.	0.40 [2]	-0.24	-0.09	-0.13
Ítem 5 – Satisfacción orgásmica.	0.09	-0.13	-0.11	-0.17

1 p=0.013 versus placebo.
2 p>0.001 versus placebo.

Cambios en los signos vitales:
El tratamiento con Duloxetina, en estudios clínicos controlados con placebo se asoció con aumentos de hasta 2.1 mm Hg de presión arterial sistólica y 2.3 mmHg de presión arterial diástololica. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de elevación sostenida de la presión arterial. En los estudios clínicos de hasta 26 semanas, el tratamiento con Duloxetina provocó un pequeño incremento en la frecuencia cardiaca, en comparación con el tratamiento con placebo, de alrededor de 3-4 pulsaciones por minuto.

Cambios en el peso:
En los estudios clínicos controlados con placebo, los pacientes con Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno de Ansiedad Generalizada tratados con Duloxetina durante 10 semanas, experimentaron una pérdida de peso promedio de aproximadamente 0.5 kg, en comparación con un aumento promedio de peso de aproximadamente 0,2 kg en los pacientes tratados con placebo. En los ensayos clínicos controlados con placebo en dolor neuropático en neuropatía diabética los pacientes tratados con Duloxetina durante 13 semanas experimentaron una perdida promedio de peso aproximada de 1.1 kg en comparación con el aumento de peso promedio de aproximadamente 0.2 Kg de los tratados con placebo. En los ensayos clínicos controlados con placebo en fibromialgia los pacientes tratados con Duloxetina durante 26 semanas experimentaron una perdida promedio de peso

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 10861 M.P. 10620

7053
A.N.M.A.T. FOLIO 558

aproximadamente 0.4 Kg de los tratados con placebo. En un estudio no controlado a largo plazo en fibromialgia de 60 semanas de duración, los pacientes tratados con Duloxetina presentaron un aumento promedio de peso de 0.7 Kg.

Cambios en los resultados de análisis de laboratorio:
El tratamiento con Duloxetina en estudios clínicos controlados con placebo fue asociado a pequeños incrementos promedio desde la línea de base hasta el punto final en ALT, AST, CPK y fosfatasa alcalina; se observaron valores anormales, modestos y transitorios para estos análisis en un pequeño porcentaje de pacientes tratados con Duloxetina en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Cambios en los resultados del electrocardiograma:
Los electrocardiogramas se obtuvieron de pacientes tratados con Duloxetina y pacientes tratados con placebo en estudios clínicos de una duración de hasta 13 semanas. No se observaron diferencias clínicamente significativas para los intervalos QTc, QT, PR y QRS entre los pacientes tratados con Duloxetina y los tratados con placebo.
No se observaron diferencias significativas en la elevación de QTcF entre pacientes tratados con Duloxetina y los tratados con placebo
En un ensayo en voluntarios sanos que consumieron Duloxetina de hasta 200 mg dos veces al día no se observo una prolongación del QT corregido.

Otros eventos adversos observados durante la evaluación de los ensayos clínicos de Duloxetina pre y post marketing.
Sigue a continuación una lista de los eventos resultantes del tratamiento reportados por paciente tratados con Duloxetina. En los ensayos clínicos para todas las indicaciones, del total de pacientes tratados con Duloxetina, el 29,5 % tomo Duloxetina por al menos 6 meses y el 13.8 % por al menos un año. La siguiente lista no pretende incluir reacciones (1) ya descriptas en tablas anteriores o en las etiquetas, (2) en las que se considera remota que la causa sea la droga, (3) generales y con poca información, (4) que no tuvieron implicancias clínicas significativas o (5) que ocurren a una tasa menor o igual que placebo.
Los eventos que se incluyen clasificados adicionalmente por sistema orgánico y listados en orden de disminución de frecuencia según las siguientes definiciones: eventos adversos frecuentes son los que se producen al menos en 1 de cada 100 pacientes; eventos adversos infrecuentes son los que se producen al menos en 1 de cada 100 a 1 de cada 100 pacientes; eventos raros son los que se producen al menos en 1 de cada 100 a 1 de cada 1000 pacientes; eventos raros son los que se producen en menos de 1 de cada 1000 pacientes.
Trastornos cardiacos: Frecuente: palpitaciones. Infrecuente: infarto de miocardio y taquicardia.
Trastornos del oído y del laberinto: Frecuente: vértigo. Infrecuente: dolor de oído y tinnitus.
Trastornos endócrinos: Infrecuente: hipotiroidismo.
Trastornos de la visión: Frecuente: visión nublada. Infrecuente: diplopía, ojo seco y dificultad visual.
Trastornos gastrointestinales: Frecuente: flatulencia. Infrecuente: eructos, gastritis, halitosis, hemorragia gastrointestinal y estomatitis. Raro: úlcera gástrica.
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración: Frecuente: escalofríos. Infrecuente: caídas, sensación de anormalidad, sensación de calor y/o frío, malestar general y sed. Raro: trastornos de la marcha.
Infecciones e ingestaciones: Infrecuente: gastroenteritis y laringitis.
Investigaciones: Frecuente: aumento de peso, pérdida de peso. Infrecuente: aumento del colesterol en sangre.
Trastornos del metabolismo y la nutrición: Infrecuente: deshidratación, hiperlipidemias. Raro: dislipemia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Frecuente: dolor musculoesquelético. Infrecuente: rigidez muscular y contracción muscular.
Trastornos del sistema nervioso: Frecuente: hipoestesia, parestesia, disgeusia y letargia; Infrecuente: trastorno de atención, disquinesia, mioclono y sueño deficiente. Raro: disartria.
Trastornos psiquiátricos: Frecuente: trastornos del sueño y sueños anormales; Infrecuente: apatía, bruxismo, desorientación, estados confusionales, irritabilidad, tentativa de suicidio, cambios del humor. Raro: suicidio consumado.
Trastornos renales y urinarios: Infrecuente: disuria, urgencia miccional nocturna, poliuria, orina con olor anormal.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M. C. DIAZ DE GAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

Sistema reproductivo y trastorno de la mama: Frecuente: anorgasmia, orgasmo anormal. Infrecuente: síntomas de menopausia y disfunción sexual. Raro: desorden menstrual.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Frecuente: bostezos. Infrecuente: hinchazón orofaringea.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Infrecuente. Sudores fríos, eritema, dermatitis de contacto, sudores nocturnos, aumento de la tendencia a moretones, reacción fotosensible. Raros: equimosis.
Trastornos vasculares: Frecuentes: sofocos. Infrecuente: calores, hipotensión ortostática y frío periférico.

REPORTES ESPONTANEOS POST-MARKETING.
Los siguientes son reportes de reacciones adversas detectadas durante la post-comercialización. Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente por parte de la población de pacientes, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.
Los eventos adversos reportados que fueron relacionados temporalmente con el tratamiento con Duloxetina y que no figuraban en otro lugar del prospecto son: reacción anafiláctica, agresividad (al comienzo de tratamiento o con la discontinuación), edema angioneuritico, eritema multiforme, trastornos extrapiramidales, glaucoma, sangrado ginecológico, alucinaciones, hiperglucemia, hipersensibilidad, crisis hipertensiva, espasmos musculares, rash, síndrome de piernas inquietas, convulsiones luego de la discontinuación del tratamiento, arritmia supraventricular, tinnitus luego de la discontinuación del tratamiento, trismus y urticaria.
Se han reportado con Duloxetina reacciones adversas serias relacionadas con la piel como el Síndrome de Stevens-Johnson, que requiere la discontinuación de la droga y/o la hospitalización.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE FARMACOS
Dependencia física y Psicológica: en estudios con animales, Duloxetina no demostró un potencial de abuso parecido al de los barbitúricos (depresivo). En los estudios de dependencia de fármacos, Duloxetina no demostró potencial de producir dependencia en ratas. Ya que Duloxetina no ha sido sistemáticamente estudiada en humanos en su potencial de abuso, no hubo indicación de un comportamiento alterado de búsqueda del fármaco en los estudios clínicos. Sin embargo, no es posible predecir sobre la base de la experiencia previa al mercadeo la extensión en la cual una droga que activa el SNC será indebidamente usada, desviada y/o abusada una vez que entre en comercialización. En consecuencia, los médicos deberán evaluar cuidadosamente a los pacientes con una historia de abuso de fármacos y seguir el tratamiento de dichos pacientes muy de cerca, observando si muestran señales de mal uso o abuso de Duloxetina (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis, comportamiento alterado en búsqueda del fármaco).

SOBREDOSIFICACION
Signos y síntomas: en la experiencia post-comercialización se han reportado casos fatales de sobredosis agudas por Duloxetina, principalmente en sobredosis mixtas (más de un fármaco), pero también con Duloxetina sola y a dosis tan bajas como 1000 mg. Los signos y síntomas de la sobredosis incluyen somnolencia, coma, síndrome serotoninérgico, convulsiones, síncope, taquicardia, hipotensión, hipertensión y vómitos.

Manejo de la sobredosis: no hay antídoto específico para Duloxetina, pero si se desencadena un síndrome serotoninérgico un tratamiento específico (como con ciproheptadina y/o control de la temperatura corporal) debe ser considerado. En caso de sobredosis aguda, el tratamiento deberá consistir en realizar aquellas medidas generales utilizadas en el manejo de sobredosis con cualquier droga.
Se deberá asegurar una adecuada vía respiratoria, oxigenación y ventilación, los ritmos cardiacos y signos vitales deberán ser monitoreados. No se recomienda la inducción de emesis. El lavado gástrico con un tubo oral-gástrico de gran calibre y con la debida protección de la vía respiratoria, podría estar indicado de ser necesario, si es que el lavado se realiza pronto luego de la ingestión o en pacientes sintomáticos. El carbón activado puede ser útil para limitar la absorción de Duloxetina desde el tracto gastrointestinal. Se ha demostrado que la administración de carbón activado disminuye el área bajo la curva (ABC) y la Cmax en un promedio de un tercio a pesar de que algunos sujetos tuvieron un efecto limitado del carbón activado. Debido al gran volumen de distribución de este

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LLANO
Directora Técnica
M.N. 5891 - M.P. 10620

FOLIO 500 053

fármaco no sería beneficioso la diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión ni la plasmaferesis.
Para manejar la sobredosis, se debe considerar la posibilidad de que en la sobredosis estén involucradas múltiples drogas. Una precaución específica incluye pacientes que están tomando o que tomando o que recientemente han tomado Duloxetina y que podrían haber ingerido cantidades excesivas de un antidepresivo tricíclico. En tal caso, la disminución del clearance del antidepresivo tricíclico y /o de sus metabolitos activos podrían aumentar la posibilidad de secuelas clínicamente significativas y extender el tiempo necesario para mantener una observación médica cercana. Los médicos deberían considerar ponerse en contacto con los centros de toxicología para obtener una información adicional sobre el tratamiento de cualquier tipo de sobredosis.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano ó comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

CONSERVACIÓN
Conservar en su envase original a temperatura entre 15° C y 30°C

PRESENTACIONES

ARI 119 30 mg: Envases conteniendo 28 cápsulas.
Envases conteniendo 490 y 980 cápsulas (UHE).
ARI 119 60 mg: Envases conteniendo 14 y 28 cápsulas.
Envases conteniendo 490 y 980 cápsulas (UHE).

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón
Pcia. de Buenos Aires.

Fecha última revisión: ...../...../.....

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

A.N.M.A.T. FOLIO 501 FIRMA DE ENTRE

Proyecto de prospecto

INFORMACION PARA EL PACIENTE

ARI 119
DULOXETINA 30 mg / 60 mg
Cápsulas de Liberación Modificada

Venta bajo receta archivada *Industria Argentina*

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento
• Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
• Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO O FARMACÉUTICO.
• Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
• Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observa cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:
1. Qué es ARI 119 y para qué se utiliza
2. Antes de tomar ARI 119
3. Cómo tomar ARI 119
4. Posibles efectos adversos
5 Conservación de ARI 119
6. Información adicional

1. Qué es ARI 119 y para qué se utiliza

ARI 119 contiene como principio activo Duloxetina (como clorhidrato). ARI 119 se utiliza para tratar los sintomas de un tipo de depresion conocido como Trastorno Depresivo Mayor, para tratar el Dolor Neuropatico Periferico de origen Diabetico, para tratar el Trastorno de Ansiedad Generalizada y como tratamiento de la Fibromialgia.
Solo un médico puede prescribir Duxetin.
ARI 119 comienza a actuar en la mayoría de personas con depresión o ansiedad a las dos semanas tras haber comenzado el tratamiento, pero pueden pasar entre 2 y 4 semanas hasta que comience a sentirse mejor. Informe a su médico si no nota mejoría tras este tiempo. Su médico puede seguir dándole ARI 119 cuando se encuentre mejor para prevenir que su depresión o ansiedad vuelva a aparecer.
En las personas con dolor neuropático diabético pueden pasar algunas semanas antes de que comience a encontrarse mejor. Consulte a su médico si no se encuentra mejor a los 2 meses.

2. Antes de tomar ARI 119

NO tome ARI 119 si:
- Es alérgico a Duloxetina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- Tiene insuficiencia hepática.
- Tiene insuficiencia renal grave.
- Padece de glaucoma de ángulo estrecho no controlado.
- Está tomando o ha tomado en los últimos 14 días otro medicamento conocido como inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver "Uso de otros medicamentos").
- Está tomando Fluvoxamina, que se utiliza normalmente para tratar la depresión, ciprofloxacina o enoxacina, que se utilizan en el tratamiento de algunas infecciones.
- Es menor de 18 años.
- Consulte a su médico si tiene tensión arterial alta o una enfermedad cardíaca. Su médico le indicará si debe tomar ARI 119.

Advertencias y precauciones
ARI 119 puede no ser adecuado para usted por las siguientes razones. Consulte a su médico antes de tomar ARI 119 si:
- está usando otros medicamentos para tratar la depresión (ver "Uso de otros medicamentos")

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 6161 - M.P. 10620

FOLIO 562

- tiene alguna enfermedad del riñón.
- ha sufrido convulsiones (ataques epilépticos)
- ha sufrido manía
- sufre trastorno bipolar
- tiene problemas oculares, como algunos tipos de glaucoma (presión ocular incrementada)
- ha tenido problemas hemorrágicos (tendencia a desarrollar hematomas).

Uso de ARI 119 con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.
Su médico decidirá si usted puede tomar ARI 119 con otros medicamentos. No comience ni deje de tomar ningún medicamento, incluidos los adquiridos sin receta médica y las plantas medicinales, sin antes consultarlo con su médico.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): no debe tomar ARI 119 si está tomando o ha tomado recientemente dentro de los últimos 14 días, otro medicamento antidepresivo llamado inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO).
Tomar un IMAO junto con otros muchos medicamentos de prescripción médica, incluido ARI 119, puede provocar efectos adversos graves o incluso poner en peligro su vida. Debe esperar al menos 14 días tras la interrupción de un tratamiento con un IMAO antes de tomar. De igual modo, debe esperar al menos 5 días después de dejar el tratamiento con ARI 119 antes de comenzar el tratamiento con un IMAO.
Medicamentos que pueden causar somnolencia: informe a su médico si está tomando cualquier medicamento que le cause somnolencia. Estos incluyen los medicamentos recetados por su médico como benzodiazepinas, analgésicos potentes, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos.
Síndrome serotoninérgico: debe informar a su médico si está tomando alguno de los medicamentos que actúan de modo similar a la duloxetina. Algunos ejemplos de estos medicamentos incluyen: triptanos, tramadol, triptofano, inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS, como paroxetina y fluoxetina), tricíclicos (como clomipramina, amitriptilina), petidina, hierba de San Juan y venlafaxina. Estos medicamentos aumentan el riesgo de efectos adversos; si observa cualquier síntoma poco común cuando toma alguno de estos medicamentos conjuntamente con ARI 119, debe comunicárselo a su médico

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.
• Informe a su médico si queda embarazada o si está intentando quedarse embarazada mientras esté bajo tratamiento con ARI 119. Únicamente debe utilizar ARI 119 después de valorar con su médico los beneficios potenciales y cualquier riesgo potencial para el feto.
• Informe a su médico si está dando el pecho. No se recomienda el uso de ARI 119 durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Durante el tratamiento con ARI 119 puede que se sienta somnoliento o mareado. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que sepa cómo le afecta el tratamiento con ARI 119.

3. Cómo tomar ARI 119

Su médico debe indicarle la posología y el tiempo de tratamiento apropiados para su caso. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

ARI 119 se debe tomar por vía oral. La cápsula debe ser ingerida en su totalidad y no debe ser masticada o molida, y el contenido tampoco debería ser esparcido en alimentos o mezclado con líquidos.

Si olvidó tomar ARI 119
Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. De todas formas, si es la hora de la siguiente dosis, salte la dosis olvidada y tome una dosis única como lo hace

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

A.N.M.A.T. FOLIO 563 MESA DE ENTRADAS

normalmente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. No tome más cantidad de ARI 119 de la prescripta para usted en un día.

Si interrumpe el tratamiento con ARI 119
NO deje de tomar ARI 119 sin el consejo de su médico aunque se encuentre mejor. Si su médico piensa que usted no necesita seguir tomando ARI 119, él o ella le indicarán que reduzca su dosis durante al menos 2 semanas antes de dejar el tratamiento.
Algunos pacientes, que dejan repentinamente el tratamiento con ARI 119 han presentado síntomas tales como mareos, náuseas o dolores de cabeza.

4. Posibles efectos adversos

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

Los efectos adversos muy frecuentes (≥ 10%) con ARI 119 pueden incluir: nauseas, sequedad de boca y estrenimiento.

Los efectos adversos frecuentes (≥1% y <10%) pueden incluir: diarreas, vómitos, cansancio, temblores, visión borrosa, pérdida o disminución del apetito, pérdida de peso, mareos, dificultad para dormir, somnolencia, aumento de la sudoración o sudoración por la noche, sofocos, problemas sexuales (incluyendo dificultad para conseguir una erección, cambios en la eyaculación, disminución del deseo sexual, incapacidad para tener un orgasmo).

Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, por favor comuníqueselo a su médico o farmacéutico.

Al igual que con otros antidepresivos, se han comunicado casos aislados de pensamientos suicidas y comportamiento suicida durante el tratamiento con Duloxetina o poco después de la interrupción del mismo. Los síntomas de la depresión pueden incluir pensamientos de lesionarse a si mismo o intentos de suicidio. Es posible que estos síntomas persistan durante las primeras semanas de tratamiento hasta que el efecto total del antidepresivo sea visible.
Contacte a su médico o diríjase directamente al hospital en el momento que tenga cualquier pensamiento de autolesión o de suicidio.
Puede ser útil que le comente a un familiar o amigo cercano que se encuentra deprimido o que padece un trastorno de ansiedad.

Este medicamento no debe administrarse a menores de 18 años de edad. Se ha visto que el uso de antidepresivos en niños y adolescentes aumenta el riesgo de pensamientos y conductas suicidas.

5. Conservación de ARI 119
ARI 119 debe conservarse en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C

No utilice ARI 119 después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

6. Información Adicional

El principio activo es Duloxetina (como Clorhidrato).

Cada cápsula de Liberación Prolongada de 30 mg contiene: Duloxetina (como Clorhidrato) 30,00 mg.
Excipientes: Talco 21,53 mg, Esferas de azúcar 96,35 mg; HPMC E5 1,15 mg; Polisorbato 80 1,78 mg; HPMC 6 CPS 17,47 mg; Azúcar 8,03 mg; HPMC E55 14,39 mg; Dioxido de titanio 3,282 mg; Trietilcitrato 2,18 mg; Alcohol cetílico 0,50 mg; Colorante F.D.y C. Amarillo N°6 0,645 mg; Colorante F.D.y C. Rojo N°40 0,046 mg; Gelatina 45,19 mg.

Cada cápsula de Liberación Prolongada de 60 mg contiene: Duloxetina (como Clorhidrato) 60,00 mg.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8851 - M.P. 10620

A.N.M.A.T. FOLIO 564 ENTRADA

Excipientes: Talco 43,06 mg, Esferas de azúcar 192,70 mg; HPMC E5 2,30 mg; Polisorbato 80 3,57 mg; HPMC 6 CPS 34,93 mg mg; Azúcar 16,06 mg; HPMC E55 28,78 mg; Dioxido de titanio 4,10 mg; Trietilcitrato 4,36 mg; Alcohol cetílico 1,00 mg; Colorante F.D.y C. Azul N°1 0,0002 mg; Colorante F.D.y C. Amarillo N°6 0,9020 mg; Colorante D.y C. Rojo N°28 0,0200 mg; Gelatina 97,28 mg.

Información a profesionales y usuarios: 0800-222-7478
Sitio web: www.laboratorio-ariston.com.ar

Ante cualquier inconveniente com el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la pagina web de la ANMAT:: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Presentaciones
ARI 119 30 mg se presenta en envases de 28, 490 (UHE) y 980 (UHE) cápsulas.
ARI 119 60 mg se presenta en envases de 14, 28, 490 (UHE) y 980 (UHE) cápsulas.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón
Pcia. de Buenos Aires.

Fecha de la última revisión .../.../...

QUIMICA ARISTON S.A.I.C
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

FOLIO 565 FECHA DE ENTRADA 053

9. Proyecto de rótulos:

ARI 119
DULOXETINA 30 mg
Cápsulas de liberación modificada

Venta bajo receta archivada *Industria Argentina*

Contenido: 28 Cápsulas

Composición:

Cada cápsula de liberación modificada de ARI 119 30 mg (conteniendo microgránulos gastrorresistentes de Duloxetina) contiene:

Duloxetina (como Duloxetina Clorhidrato)	**30,00 mg**
Excipientes	
Talco	**21,53 mg**
Esferas de azúcar	**96,35 mg**
HPMC E5	**1,15 mg**
Polisorbato 80	**1,78 mg**
HPMC 6 CPS	**17,47 mg**
Azúcar	**8,03 mg**
HPMC E55	**14,39 mg**
Dioxido de titanio	**3,282 mg**
Trietilcitrato	**2,18 mg**
Alcohol cetílico	**0,50 mg**
Colorante F.D.y C. Amarillo N°6	**0,645 mg**
Colorante F.D.y C. Rojo N°40	**0,046 mg**
Gelatina	**45,19 mg**

Vencimiento:

N° de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Forma de conservación: Conservar en su envase original a temperatura entre 15 ° C y 30°C

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo de Morón, Pcia de Buenos Aires.
Dirección Técnica: Maria Cristina Diaz de Liaño – Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

FOLIO 566 FECHA DE ENTRADA

9. Proyecto de rótulos:

ARI 119
DULOXETINA 60 mg
Cápsulas de liberación modificada

Venta bajo receta archivada *Industria Argentina*

Contenido: 14 Cápsulas.

Composición:

Cada cápsula de liberacion modificada de ARI 119 60 mg (conteniendo microgránulos gastrorresistentes de Duloxetina) contiene:

Duloxetina (como Duloxetina Clorhidrato)	**60,00 mg**
Excipientes	
Talco	**43,06 mg**
Esferas de azúcar	**192,70 mg**
HPMC E5	**2,30 mg**
Polisorbato 80	**3,57 mg**
HPMC 6 CPS	**34,93 mg**
Azúcar	**16,06 mg**
HPMC E55	**28,78 mg**
Dioxido de titanio	**4,10 mg**
Trietilcitrato	**4,36 mg**
Alcohol cetílico	**1,00 mg**
Colorante F.D.y C. Azul N°1	**0,0002 mg**
Colorante F.D.y C. Amarillo N°6	**0,9020 mg**
Colorante D.y C. Rojo N°28	**0,0200 mg**
Gelatina	**97,28 mg**

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Ver prospecto adjunto.

POSOLOGIA: Ver prospecto adjunto.

Vencimiento:
Nº de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Forma de conservación: Conservar en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. de Morón, Pcia. de Buenos Aires.
Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farmacéutica.

El mismo rótulo se repite para envases de 28 Cápsulas.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

053

FOLIO 567 MESA DE ENTRADAS

9. Proyecto de rótulos:

ARI 119
DULOXETINA 30 mg
Cápsulas de liberación modificada

Venta bajo receta archivada *Industria Argentina*

Contenido: 490 Cápsulas **(USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)**

Composición:

Cada cápsula de liberación modificada de ARI 119 30 mg (conteniendo microgránulos gastrorresistentes de Duloxetina) contiene:

Duloxetina (como Duloxetina Clorhidrato)	**30,00 mg**
Excipientes	
Talco	**21,53 mg**
Esferas de azúcar	**96,35 mg**
HPMC E5	**1,15 mg**
Polisorbato 80	**1,78 mg**
HPMC 6 CPS	**17,47 mg**
Azúcar	**8,03 mg**
HPMC E55	**14,39 mg**
Dioxido de titanio	**3,282 mg**
Trietilcitrato	**2,18 mg**
Alcohol cetílico	**0,50 mg**
Colorante F.D.y C. Amarillo N°6	**0,645 mg**
Colorante F.D.y C. Rojo N°40	**0,046 mg**
Gelatina	**45,19 mg**

Vencimiento:

N° de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Forma de conservación: Conservar en su envase original a temperatura entre 15 ° C y 30°C

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo de Morón, Pcia de Buenos Aires.
Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farmacéutica.

El mismo rótulo se repite para envases de 980 Cápsulas.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

A.N.M.A.T. FOJO 568 053

9. Proyecto de rótulos:

ARI 119
DULOXETINA 60 mg
Cápsulas de liberación modificada

Venta bajo receta archivada *Industria Argentina*

Contenido: 490 Cápsulas. **(USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)**

Composición:

Cada cápsula de liberación modificada de ARI 119 60 mg (conteniendo microgránulos gastrorresistentes de Duloxetina) contiene:

Duloxetina (como Duloxetina Clorhidrato)	**60,00 mg**
Excipientes	
Talco	**43,06 mg**
Esferas de azúcar	**192,70 mg**
HPMC E5	**2,30 mg**
Polisorbato 80	**3,57 mg**
HPMC 6 CPS	**34,93 mg**
Azúcar	**16,06 mg**
HPMC E55	**28,78 mg**
Dioxido de titanio	**4,10 mg**
Trietilcitrato	**4,36 mg**
Alcohol cetílico	**1,00 mg**
Colorante F.D.y C. Azul N°1	**0,0002 mg**
Colorante F.D.y C. Amarillo N°6	**0,9020 mg**
Colorante D.y C. Rojo N°28	**0,0200 mg**
Gelatina	**97,28 mg**

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Ver prospecto adjunto.

POSOLOGIA: Ver prospecto adjunto.

Vencimiento:
N° de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Forma de conservación: Conservar en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. de Morón, Pcia. de Buenos Aires.
Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farmacéutica.

El mismo rótulo se repite para envases de 980 Cápsulas.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-012467-11-3

El Administrador de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 7053 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por QUIMICA ARISTON S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ARI 119

Nombre/s genérico/s: DULOXETINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: O'CONNOR 555/9, VILLA SARMIENTO, MORON, PCIA DE BUENOS AIRES (QUIMICA ARISTON S.A.I.C.: GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO) - SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PCIA. DE BUENOS AIRES (VICROFER S.R.L: ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA.

Nombre Comercial: ARI 119.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

LIBERACION MODIFICADA PARA VENTA AL PUBLICO Y ENVASES CONTENIENDO 490 Y 980 CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 MESES

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA DE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA.

Nombre Comercial: ARI 119.

Clasificación ATC: NO6AX21.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (DSM IV). TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO ASOCIADO A LA NEUROPATIA PERIFÉRICA DE ORIGEN DIABÉTICO. TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA (DSM IV) FIBROMIALGIA.

Concentración/es: 60 mg de DULOXETINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DULOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 60 mg.

Excipientes: GELATINA 97.28 mg, TALCO 43.06 mg, AZUCAR 16.06 mg, DIOXIDO DE TITANIO 4.1 mg, ALCOHOL CETILICO 1.0 mg, POLISORBATO 80 3.57 mg, TRIETILCITRATO 4.36 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 5 2.3 mg, COLORANTE AMARILLO FD Y N°6 0.9020 mg, COLORANTE AZUL N°1 0.0002 mg, ESFERAS DE AZUCAR 192.7 mg, HPMC 28.78 mg,

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6CPS 34.93 mg, DYC ROJO N°28 0.02 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE INACTINICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14 y 28 CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA PARA VENTA AL PUBLICO Y ENVASES CONTENIENDO 490 Y 980 CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14 y 28 CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA PARA VENTA AL PUBLICO Y ENVASES CONTENIENDO 490 Y 980 CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA DE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a QUIMICA ARISTON S.A.I.C. el Certificado Nº 57542, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 01 OCT 2014 de _____ , siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 7053

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.