



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 7.784

BUENOS AIRES, 03 DIC 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008822-10-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. 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 autorizado para su consumo público en el mercado interno de , país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley

5

2/7



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° **7784**

16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, 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).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

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 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

5.

87



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° **7784**

Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección 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.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR 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 UNIPEXILy nombre/s genérico/s

ST



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **7784**

DAPOXETINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., 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.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°, 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

11



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

7784

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

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbese 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 al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-008822-10-3

DISPOSICIÓN N°: **7784**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **7784**

Nombre comercial: UNIPEXIL

Nombre/s genérico/s: DAPOXETINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ZEPITA n° 3178, C.A.B.A.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: UNIPEXIL.

5)

Clasificación ATC: G04BX14.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA EYACULACION PRECOZ
EN VARONES DE 18 A 64 AÑOS.

Concentración/es: 30 MG de DAPOXETINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

X



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

7784

Genérico/s: DAPOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 30 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 MG, TALCO 0.23 MG, DIOXIDO DE TITANIO 0.23 MG, POLIETILENGLICOL 6000 0.23 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.50 MG, HIPROMELOSA 2.31 MG, COLORANTE ERITROSINA 0.20 UG, CROSCARAMELOSA SODICA 3 MG, LACA ALUMINICA AZUL BRILLANTE 4.20 UG, LACTOSA PARA COMPRESION DIRECTA 62 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PVC/PVDC OPACO

Presentación: ENVASES CON 3 Y 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 3 Y 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **7784**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



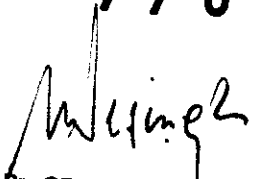
*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° **7784**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-008822-10-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **7784**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: UNIPEXIL

Nombre/s genérico/s: DAPOXETINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ZEPITA n° 3178, C.A.B.A.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: UNIPEXIL.

Clasificación ATC: G04BX14.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA EYACULACION PRECOZ EN VARONES DE 18 A 64 AÑOS.

Concentración/es: 30 MG de DAPOXETINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DAPOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 30 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 MG, TALCO 0.23 MG, DIOXIDO DE TITANIO 0.23 MG, POLIETILENGLICOL 6000 0.23 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.50 MG, HIPROMELOSA 2.31 MG, COLORANTE ERITROSINA 0.20 UG, CROSCARAMELOSA SODICA 3 MG, LACA ALUMINICA AZUL BRILLANTE 4.20 UG, LACTOSA PARA COMPRESION DIRECTA 62 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PVC/PVDC OPACO

Presentación: ENVASES CON 3 Y 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 3 Y 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



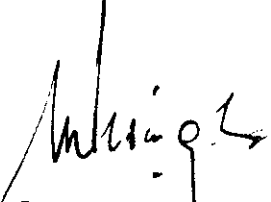
2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

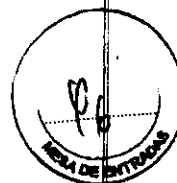
Se extiende a LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. el Certificado N°
55952, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del
mes de **03 DIC 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5)
años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

7784


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

7784



PROYECTO DE RÓTULO
UNIPKIL
DAPOXETINA
Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: ORAL

CONTENIDO: 3 y 6 comprimidos recubiertos.

COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dapoxetina clorhidrato
(equiv. a 30 mg de Dapoxetina) 33,50 mg

Excipientes:

Lactosa para compresión directa, Dióxido de silicio coloidal,
Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Hipromelosa,
Polietilenglicol 6000, Talco, Dióxido de titanio, Laca
Alumínica, azul brillante, Colorante eritrosina c.s.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

NO CONSUMIR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N°

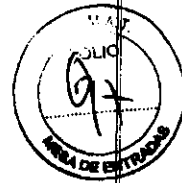
LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., ZEPITA 3178 (C1285ABF) Cdad. de Bs.As.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Dra. JULIANA GABOR, FARMACÉUTICA.

Lote N° Fecha de vencimiento:

J. Gabor
LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dra. JULIANA GABOR
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA
M.N. 11.12.15

7784



PROYECTO DE PROSPECTO
UNIPEXIL
DAPOXETINA
Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dapoxetina clorhidrato (equiv. a 30 mg de Dapoxetina)	33,50 mg
Excipientes:	
Lactosa para compresión directa	62,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,50 mg
Croscarmelosa sódica	3,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Hipromelosa	2,31 mg
Polietilenglicol 6000	0,23 mg
Talco	0,23 mg
Dióxido de titanio	0,23 mg
Laca aluminica azul brillante	4,20 µg
Colorante eritrosina	0,20 µg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Tratamiento de la eyaculación precoz. Código ATC: G04BX14.

INDICACIONES

UNIPEXIL está indicado en el tratamiento de la eyaculación precoz (EP) en varones de 18 a 64 años de edad.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

UNIPEXIL debe tomarse por vía oral con un vaso de agua entero, y puede ingerirse con o sin alimentos.

Varones adultos (18 a 64 años): Antes de iniciar el tratamiento, el médico debe realizar una historia clínica exhaustiva focalizada en acontecimientos ortostáticos previos y realizar una prueba ortostática. Si el paciente refiere episodios que sugieran reacciones ortostáticas o se le comprueba ortostatismo, se evitará el tratamiento con UNIPEXIL.

La dosis recomendada es de 30 mg, tomada en función de las necesidades, aproximadamente 1 a 3 horas antes de la actividad sexual. La máxima frecuencia de administración recomendada es de una vez cada 24 horas.

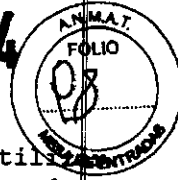
Si el efecto de 30 mg es insuficiente y los efectos secundarios son aceptables, la dosis puede ser aumentada a la dosis máxima recomendada de 60 mg.

Dado que se puede producir síncope o síntomas prodrómicos tales como mareo o vértigo, los pacientes deben tener cuidado y evitar situaciones en las que puedan lesionarse, incluyendo la conducción o el manejo de maquinaria peligrosa.

Ancianos (65 años en adelante): No se ha establecido la seguridad y la eficacia de UNIPEXIL en pacientes de 65 años en adelante, debido a la escasez de datos en esta población.

Niños y adolescentes: UNIPEXIL no debe administrarse a personas menores de 18 años.

[Handwritten signature]
LABORATORIO FARMIS LOCAL S.A.
Dra. JULIANA GABOR
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA
M.N. N°12015



Pacientes con insuficiencia renal: No se recomienda utilizar UNIPEXIL en pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Pacientes con insuficiencia hepática: UNIPEXIL está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (Clasificación Child-Pugh B o C).

Metabolizadores lentos de la CYP2D6 confirmados o pacientes tratados con inhibidores potentes de la CYP2D6: Se deberá tener precaución si se aumenta la dosis de 60 mg en pacientes con un genotipo conocido de metabolizador lento de la CYP2D6 o en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP2D6.

Pacientes tratados con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A4: Está contraindicado el uso concomitante de inhibidores de la CYP3A4. La dosis está restringida a 30 mg en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores moderados de la CYP3A4 y se recomienda tener precaución en este tipo de pacientes.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Se supone que el mecanismo de acción de la Dapoxetina en la eyaculación precoz está relacionado con la inhibición de la recaptación neuronal de serotonina y con la ulterior potenciación de la acción del neurotransmisor en los receptores pre y postsinápticos.

La eyaculación humana depende principalmente del sistema nervioso simpático. Las fibras simpáticas postganglionares que inervan las vesículas seminales, los conductos deferentes, la próstata, los músculos bulbouretrales y el cuello de la vejiga hacen que se contraigan de forma coordinada para lograr la eyaculación. En ratas, la Dapoxetina inhibe el reflejo de expulsión de la eyaculación actuando a un nivel supramedular en el núcleo paragigantocelular externo (LPGi), que es una estructura encefálica necesaria para el efecto. La Dapoxetina modula este reflejo eyaculador en las ratas, prolongando la latencia de la descarga refleja de la neurona motora pudenda (DRNP) y reduciendo su duración.

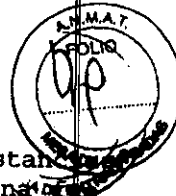
Propiedades farmacocinéticas

La Dapoxetina se absorbe rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) en 1-2 horas tras la ingesta del comprimido. Más del 99% de la Dapoxetina se une in vitro a las proteínas del suero humano. El metabolito activo desmetildapoxetina (DMD) está unido en un 98,5% a las proteínas plasmáticas. Las semividas estimadas medias inicial, intermedia y terminal de Dapoxetina son de 0,10; 2,19 y 19,3 horas, respectivamente.

Los estudios in vitro indican que la Dapoxetina es eliminada por varios sistemas enzimáticos del hígado y los riñones, principalmente CYP2D6, CYP3A4 y flavina monooxigenasa (FMO1). La Dapoxetina es metabolizada a múltiples metabolitos, principalmente a través de las siguientes vías de biotransformación: N-oxidación, N-desmetilación, naftilhidroxilación, glucuronidación y sulfatación. Hubo datos de metabolismo presistémico de primer paso tras la administración por vía oral. La Dapoxetina intacta y el N-óxido de Dapoxetina fueron las principales especies circulantes en el plasma.

Los estudios de unión in vitro indican que la DMD es equipotencial a la Dapoxetina y que la didesmetildapoxetina tiene aproximadamente un 50% de exposición libre de Dapoxetina.

La Dapoxetina fue eliminada principalmente por la orina, sobre



todo en forma de metabolitos conjugados. No se detectó sustancia activa intacta en la orina. La eliminación de la Dapoxetina es rápida, a juzgar por la baja concentración (menos del 5% de la concentración pico) 24 horas después de la administración. Hubo una mínima acumulación de Dapoxetina tras la administración diaria. La semivida terminal tras la administración por vía oral es de 19 horas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Enfermedades cardíacas significativas como:

- Insuficiencia cardíaca (NYHA clase II-IV).
- Alteraciones de la conducción (bloqueo AV de segundo o tercer grado, síndrome de disfunción sinusal) no tratadas con un marcapasos permanente.
- Cardiopatía isquémica significativa.
- Valvulopatía significativa.
- Tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o en los 14 días siguientes al cese del tratamiento con IMAO. Tampoco se podrán administrar IMAO en los 7 días siguientes al final del tratamiento con UNIPEXIL.
- Tratamiento concomitante con tioridazina o en los 14 días siguientes al cese del tratamiento con tioridazina. Tampoco se podrá administrar tioridazina en los 7 días siguientes al final del tratamiento con UNIPEXIL.
- Tratamiento concomitante con inhibidores de la recaptación de serotonina (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS), inhibidores de la recaptación de serotonina-adrenalina (IRSA), antidepresivos tricíclicos (ATC)), u otros medicamentos/plantas medicinales con efectos serotoninérgicos (ej: L-triptófano, triptanos, tramadol, linezolid, litio, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) o en los 14 días siguientes al cese del tratamiento con estos medicamentos/plantas medicinales. Tampoco se podrán administrar estos medicamentos/plantas medicinales en los 7 días siguientes al final del tratamiento con UNIPEXIL.
- Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 tales como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazadona, nelfinavir, atazanavir, etc.
- Insuficiencia hepática moderada y grave.

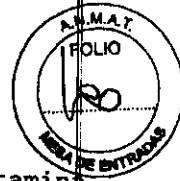
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Han sido reportados en pacientes adultos y menores de 18 años tratados con antidepresivos IRS 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 causalidad 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.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

UNIPEXIL está únicamente indicado en hombre con EP. No se ha establecido la seguridad en hombres sin EP y no hay datos sobre efectos retardantes de la eyaculación en ellos.

Los pacientes deben ser advertidos sobre la no utilización de



UNIPEXIL en combinación con drogas.

Las drogas con actividad serotoninérgica tales como ketamina, metilenedióximetanfetamina (MDMA) y dietilamida del ácido lisérgico (LSD) pueden dar lugar a reacciones potencialmente graves si se combinan con UNIPEXIL.

La utilización de UNIPEXIL con drogas con propiedades sedativas tales como narcóticos y benzodiazepinas pueden aumentar adicionalmente la somnolencia y el mareo.

La combinación de alcohol con Dapoxetina puede aumentar los efectos neurocognitivos relacionados con el alcohol y puede también aumentar los efectos adversos neurocardiogénicos tales como síncope, aumentando por ello el riesgo de lesión accidental; por lo tanto, debe advertirse a los pacientes que eviten el alcohol durante el tratamiento con UNIPEXIL.

Síncope: Es necesario informar a los pacientes que podrían sufrir un síncope en cualquier momento, con o sin pródromos, durante el tratamiento con UNIPEXIL. Si el paciente experimenta posibles síntomas prodrómicos, deberá acostarse inmediatamente de tal forma que su cabeza esté más baja que el resto del cuerpo o sentarse con su cabeza entre sus rodillas hasta que pasen los síntomas y se le advertirá de que debe evitar situaciones que puedan producir lesiones si se produce un síncope u otros efectos sobre el SNC, como conducir o utilizar maquinaria peligrosa.

El riesgo que el síncope tenga consecuencias cardiovasculares adversas (síncope cardíaco y síncope por otras causas) aumenta en pacientes con enfermedades cardiovasculares estructurales subyacentes (ej: obstrucción del flujo de salida confirmada, valvulopatía, estenosis carotídea y enfermedad coronaria).

Hipotensión ortostática: Se debe realizar un examen ortostático antes de iniciar el tratamiento. Se debe evitar el tratamiento con UNIPEXIL, en caso de antecedentes de reacciones ortostáticas sospechadas o confirmadas. Se debe advertir previamente al paciente que si experimenta síntomas prodrómicos, tales como mareo tras incorporarse, deberá tomar las medidas aconsejadas en la sección referente al síncope. Además, UNIPEXIL debe prescribirse con precaución en pacientes que estén tomando medicamentos con propiedades vasodilatadoras (como antagonistas del receptor alfa adrenérgico, nitratos, inhibidores PDE5) debido a una posible reducción de la tolerancia ortostática.

Inhibidores moderados del CYP3A4: Se deberá tener precaución en pacientes tomando inhibidores moderados del CYP3A4 y la dosis se restringirá a 30 mg.

Inhibidores potentes del CYP2D6: Se recomienda precaución si se aumenta la dosis a 60 mg en pacientes tomando inhibidores potentes del CYP2D6 ya que puede aumentar los niveles de exposición, pudiendo dar lugar a un aumento de la incidencia y la gravedad de los efectos adversos dosis dependientes.

Comportamientos suicidas/pensamientos suicidas: Los antidepresivos, incluidos los ISRS, aumentaron el riesgo de ideas suicidas y comportamientos suicidas en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor y otros trastornos psiquiátricos. En ensayos clínicos con Dapoxetina para el tratamiento de la eyaculación precoz no hubo indicios claros de comportamientos suicidas ocurridos durante el tratamiento.

Manía: UNIPEXIL no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía o de trastorno bipolar y se suspenderá su administración en los pacientes que presenten síntomas de estos trastornos.

Convulsiones: Los ISRS pueden reducir el umbral de convulsión, por lo que deberá suspenderse la administración de UNIPEXIL en cualquier paciente que presente convulsiones y se evitará en



pacientes con epilepsia inestable. Se supervisará cuidadosamente a los pacientes con epilepsia controlada.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años: UNIPEXIL no debe administrarse a personas menores de 18 años.

Depresión concomitante y trastornos psiquiátricos: Los varones con signos y síntomas subyacentes de depresión deben ser evaluados antes de su tratamiento con UNIPEXIL para descartar trastornos depresivos no diagnosticados. Está contraindicado el tratamiento concomitante de UNIPEXIL con antidepresivos, incluyendo ISRS e IRSA. No se recomienda la suspensión del tratamiento existente para la depresión o ansiedad con el fin de iniciar el tratamiento para la EP con UNIPEXIL. UNIPEXIL no está indicado para trastornos psiquiátricos y no debe utilizarse en varones con este tipo de trastornos como la esquizofrenia, o en los que padecen depresión concomitante, porque no se puede descartar un empeoramiento de los síntomas asociados a la depresión. Esto puede ser consecuencia del trastorno psiquiátrico subyacente o del tratamiento con el medicamento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes a informar de cualquier tipo de pensamiento o sensación de angustia en cualquier momento y se deberá suspender el tratamiento con UNIPEXIL si se desarrollan signos y síntomas de depresión durante el tratamiento.

Hemorragia: Se han comunicado casos de trastornos hemorrágicos con los ISRS. Se aconseja precaución a los pacientes que tomen UNIPEXIL, cuando lo usen concomitantemente con medicamentos que afecten a la función plaquetaria (ej: antipsicóticos atípicos y fenotiacinas, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antiplaquetarios) o junto con anticoagulantes (ej: warfarina), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos o de la coagulación.

Insuficiencia renal: No se recomienda utilizar UNIPEXIL en pacientes con insuficiencia renal grave y se deberá tener precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Efectos de la retirada: En los estudios clínicos diseñados para evaluar los efectos de la retirada del tratamiento con Dapoxetina en pacientes con eyaculación precoz, no hubo indicios de síndrome de abstinencia y se observaron escasos síntomas de abstinencia (un ligero aumento de la incidencia de insomnio y mareo leves a moderados).

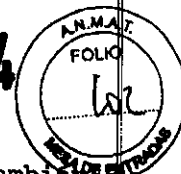
Embarazo y lactancia: UNIPEXIL no está indicado en mujeres. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo o el desarrollo embrionario/fetal. Se ignora si la Dapoxetina o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia de UNIPEXIL sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han comunicado mareos, alteración de la atención, síncope, visión borrosa y somnolencia en pacientes tratados con Dapoxetina. Por eso, se debe aconsejar a los pacientes que eviten situaciones en las que puedan lesionarse, incluyendo conducir o utilizar maquinaria peligrosa. Se debe advertir a los pacientes que eviten el alcohol mientras estén tomando UNIPEXIL (ver Interacciones).

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones farmacodinámicas

Posibilidad de interacción con los inhibidores de la monoaminoxidasa: En pacientes tratados con un ISRS combinado con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) se han comunicado reacciones graves, incluso mortales por el efecto aditivo sobre



la neurotransmisión serotoninérgica. Estas reacciones también se han notificado en pacientes que han dejado de recibir ISRS recientemente y que han empezado a recibir un IMAO. Por consiguiente, UNIPLEXIL no debe utilizarse en combinación con un IMAO ni en los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un IMAO. Tampoco se podrán administrar IMAO en los 7 días siguientes al cese del tratamiento con UNIPLEXIL.

Posibilidad de interacción con la tioridazina: La administración de tioridazina sola prolonga el intervalo QTc, lo que se asocia a arritmias ventriculares graves. Parece que los medicamentos que inhiben la isoenzima CYP2D6, como UNIPLEXIL, inhiben el metabolismo de la tioridazina y el consiguiente aumento de la concentración de tioridazina. UNIPLEXIL no debe utilizarse en combinación con tioridazina en los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con tioridazina. Tampoco se podrán administrar tioridazina en los 7 días siguientes al cese del tratamiento con UNIPLEXIL.

Medicamentos/plantas medicinales con efectos serotoninérgicos: Como ocurre con otros ISRS, la administración conjunta con medicamentos/plantas medicinales serotoninérgicos (como IMAO, l-triptófano, triptanos, tramadol, linezolid, ISRS, IRSA, litio y preparados con hipérico (*Hypericum perforatum*)) puede producir efectos asociados a la serotonina. UNIPLEXIL no debe utilizarse a la vez que otros ISRS, IMAO u otros medicamentos/plantas medicinales serotoninérgicos o en 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con estos medicamentos/plantas medicinales. De manera similar, estos medicamentos/plantas medicinales no deben ser administrados en los 7 días posteriores a la interrupción de UNIPLEXIL.

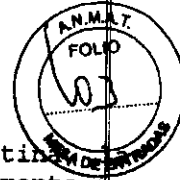
Interacciones farmacocinéticas

La Dapoxetina es metabolizada principalmente por la CYP2D6, la CYP3A4 y la flavina monooxigenasa 1 (FMO1). Por consiguiente, los inhibidores de estas enzimas pueden reducir el clearance de Dapoxetina.

Inhibidores potentes de la CYP3A4: El uso concomitante puede aumentar en forma significativa las concentraciones plasmáticas de Dapoxetina. Por lo tanto, está contraindicada la utilización concomitante de UNIPLEXIL con inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazodona, nelfinavir y atazanavir.

Inhibidores moderados de la CYP3A4: El tratamiento concomitante con inhibidores moderados de la CYP3A4 (ej: eritromicina, claritromicina, fluconazol, amprenavir, fosaprenavir, aprepitant, verapamil, diltiazem) puede también ocasionar un aumento significativo en la exposición de Dapoxetina y desmetildapoxetina, especialmente en metabolizadores pobres del CYP2D6. La dosis máxima de Dapoxetina debe ser de 30 mg si se combina con cualquiera de estos fármacos. Estas dos medidas aplican a todos los pacientes a menos que se haya verificado mediante genotipo o fenotipificación que el paciente es un metabolizador rápido. En pacientes en los que se ha verificado que son metabolizadores rápidos de la CYP2D6, se recomienda una dosis máxima de 30 mg de Dapoxetina si se combina con un inhibidor potente del CYP3A4 y se deberá tener precaución si se toma Dapoxetina en dosis de 60 mg concomitantemente con un inhibidor moderado de CYP3A4.

Inhibidores potentes de la CYP2D6: La Cmax y el AUCinf de la Dapoxetina (dosis única de 60 mg) aumentaron en un 50% y un 88%, respectivamente, en presencia de fluoxetina (60 mg/día durante 7 días). Teniendo en cuenta la contribución de tanto la Dapoxetina



sin unir a proteínas plasmáticas como la desmetildapoxetina. C_{max} de la fracción activa puede aumentar en aproximadamente un 50% y la AUC de la fracción activa puede duplicarse si se toma junto con inhibidores potentes del CYP2D6. Estos aumentos de la C_{max} y el AUC de la fracción activa son similares a los esperados para los metabolizadores lentos de CYP2D6 y puede dar lugar a un aumento de la incidencia y la gravedad de los efectos adversos dosis dependientes.

Inhibidores de la PDE5: UNIPEXIL debe ser prescrito con precaución en pacientes que utilizan inhibidores de la PDE5 debido a una posible reducción de la tolerancia ortostática.

Tamsulosina: UNIPEXIL debe ser administrado con precaución en pacientes que utilizan antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos debido a la posibilidad de reducir la tolerancia ortostática.

Medicamentos metabolizados por la CYP2D6: Dapoxetina puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados por la CYP2D6. No es probable que estas diferencias tengan importancia clínica.

Medicamentos metabolizados por la CYP3A4: La administración de dosis múltiples de Dapoxetina (60 mg/día durante 6 días) disminuyó la AUC_{inf} del midazolam (dosis única de 8 mg) en aproximadamente un 20% (rango -60 a +18%). La importancia clínica del efecto del midazolam es probablemente pequeña en la mayoría de los pacientes. El aumento de la actividad de la CYP3A4 puede tener importancia clínica en algunos pacientes tratados concomitantemente con un medicamento metabolizado principalmente por la CYP3A y con un estrecho margen terapéutico.

Medicamentos metabolizados por la CYP2C19: Es poco probable que la Dapoxetina afecte la farmacocinética de otros sustratos de la CYP2C19.

Medicamentos metabolizados por la CYP2C9: Es poco probable que la Dapoxetina afecte a la farmacocinética de otros sustratos de la CYP2C9.

Warfarina: No hay datos de evaluación del efecto del uso crónico de warfarina con Dapoxetina; por lo tanto, se aconseja precaución si se utiliza Dapoxetina en pacientes en tratamiento crónico con warfarina.

Etanol: La administración de Dapoxetina en combinación con etanol aumentó la somnolencia y disminuyó significativamente el estado de alerta del individuo. Las medidas farmacodinámicas del deterioro cognitivo (Digit Vigilante Speed, Digit Symbol Substitution Test) también mostraron un efecto aditivo cuando la Dapoxetina se administró concomitantemente con etanol. La utilización concomitante de alcohol y Dapoxetina aumenta la probabilidad y la gravedad de las reacciones adversas como mareo, somnolencia, lentitud de reflejos o alteración del juicio. La combinación de alcohol con Dapoxetina puede aumentar estos efectos relacionados con el alcohol y también puede aumentar los efectos adversos neurocardiogénicos como síncope, con el consiguiente aumento del riesgo de lesión accidental; por lo tanto, se advertirá a los pacientes que eviten el alcohol mientras estén tomando UNIPEXIL.

REACCIONES ADVERSAS

Se han notificado casos de síncope definido como pérdida del conocimiento, considerándose relacionado con el medicamento. La mayor parte de los casos sucedieron en las 3 horas siguientes a la administración, después de la primera dosis o asociados a procedimientos relacionados con el estudio realizado en la consulta (como extracciones de sangre o maniobras ortostáticas y



mediciones de la presión arterial). Es frecuente que el síndrome vaya precedido por síntomas prodrómicos.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron: cefalea, mareo, náuseas, diarrea, insomnio y cansancio. Los acontecimientos adversos más frecuentes que motivaron la interrupción de la administración fueron las náuseas (2,2% de los pacientes tratados) y los mareos (1,2% de los pacientes).

A continuación se enumeran los efectos adversos observados en orden de frecuencia (Muy frecuentes $>1/10$, Frecuentes $\geq 1/100$ a $<1/10$, Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $<1/100$, Raros $\geq 1/10000$ a $<1/1000$):

Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: Insomnio, ansiedad, agitación, inquietud, disminución de la libido, sueños anómalos. Poco frecuentes: Depresión, ánimo depresivo, nerviosismo, pesadillas, trastorno del sueño, bruxismo, estado de ánimo eufórico, indiferencia, apatía, alteración del estado de ánimo, insomnio de inicio, insomnio de mantenimiento, anorgasmia, estado de confusión, hipervigilancia, pensamientos anómalos, desorientación, pérdida de la libido.

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Mareo, cefalea. Frecuentes: Somnolencia, trastorno de la atención, temblor, parestesia. Poco frecuentes: Disgeusia, hipersomnia, letargo, sedación, reducción del nivel de consciencia, síncope, síncope vasovagal, mareo postural, acatisia. Raros: Mareo de esfuerzo, ataque repentino de sueño.

Trastornos oculares: Frecuentes: Visión borrosa. Poco frecuentes: Midriasis, alteración visual.

Trastornos del oído y del laberinto: Frecuentes: Tinitus. Poco frecuentes: Vértigo.

Trastornos cardíacos: Poco frecuentes: Paro sinusal, bradicardia sinusal, taquicardia.

Trastornos vasculares: Frecuentes: Rubefacción. Poco frecuentes: Sofoco, hipotensión, hipertensión sistólica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: Congestión sinusal, bostezos.

Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: Náuseas. Frecuentes: Diarrea, sequedad de boca, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, flatulencia, molestias gástricas, distensión abdominal. Poco frecuentes: Molestias abdominales, molestias epigástricas. Raros: Urgencia en la defecación.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: Hiperhidrosis. Poco frecuentes: Prurito, sudoración fría.

Trastornos del aparato reproductor: Frecuentes: Disfunción eréctil. Poco frecuentes: Insuficiencia eyaculatoria, parestesia genital masculina, trastorno del orgasmo del varón.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Fatiga, irritabilidad. Poco frecuentes: Astenia, sensación de calor, sensación anómala, sensación de borrachera.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han notificado casos de sobredosis.

En un estudio de farmacología clínica sobre la administración diaria de Dapoxetina en dosis de hasta 240 mg (dos dosis de 120 mg administradas con 3 horas de diferencia) no se produjeron acontecimientos adversos inesperados. En general, los síntomas de sobredosis por ISRS consisten en reacciones adversas mediadas por la serotonina como somnolencia, trastornos digestivos como náuseas y vómitos, taquicardia, temblor, agitación y mareo.

En caso de sobredosis se adoptarán las medidas de apoyo

7784



habituales que sean necesarias. Como el Clorhidrato de Dapoxetina se une mucho a las proteínas y tiene un gran volumen de distribución, es improbable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión sean eficaces. No se conocen antidotos específicos de la Dapoxetina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/9247

Hospital Alejandro Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 3 y 6 comprimidos recubiertos.

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


NO CONSUMIR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N°

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., ZEPITA 3178 (C1285ABF) Cdad. de Bs.As.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Dra. JULIANA GABOR, FARMACÉUTICA.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:/..../..


LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dra. JULIANA GABOR
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA
M.N. N°12015