



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

DISPOSICIÓN N° 1178

BUENOS AIRES, 29 FEB 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023064-10-7 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. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

5



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

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 transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del 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.



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

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 ARI 117 y nombre/s genérico/s DAPOXETINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 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.



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

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 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.

5 .

DISPOSICIÓN N° 1178

2012 "Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"



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

ARTICULO 7º - 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°: 1-0047-0000-023064-10-7

DISPOSICIÓN N°: **1178**

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.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **1178**

Nombre comercial: ARI 117

Nombre/s genérico/s: DAPOXETINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: QUIMICA ARISTON S.A.I.C.: O´CONNOR 555/9,
VILLA SARMIENTO, PDO. DE MORON, -PCIA. DE BUENOS AIRES-

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ARI 117 .

Clasificación ATC: G04BX14.

Indicación/es autorizada/s : INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LA
EYACULACIÓN PRECOZ EN VARONES DE 18 A 64 AÑOS DE EDAD.

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

[Firma manuscrita]



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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.500 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.200 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 54.985 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.060 MG, OXIDO DE HIERRO NEGRO 0.030 MG, OPADRY 3.000 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 54.985 MG, CROSCARAMELOSA SODICA 3.750 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: 1, 3, 6, 60 Y 100 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 1, 3, 6, 60 Y 100 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR PREFERENTEMENTE ENTRE 15 Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

S,
C/M



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

Nombre Comercial: ARI 117 .

Clasificación ATC: G04BX14.

Indicación/es autorizada/s : INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LA EYACULACIÓN PRECOZ EN VARONES DE 18 A 64 AÑOS DE EDAD

Concentración/es: 60 MG de DAPOXETINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DAPOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 60 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.000 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2.400 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 109.970 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.090 MG, OXIDO DE HIERRO NEGRO 0.045 MG, OPADRY 4.500 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 109.970 MG, CROSCARAMELOSA SODICA 7.500 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: 1, 3, 6, 60 Y 100 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 1, 3, 6, 60 Y 100 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses



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

Forma de conservación: CONSERVAR PREFERENTEMENTE ENTRE 15 Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **1178**

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.*

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

1178

Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-023064-10-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1178, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 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 117

Nombre/s genérico/s DAPOXETINA

Lugar/es de elaboración: QUIMICA ARISTON S.A.I.C.: O´CONNOR 555/9, VILLA SARMIENTO, PDO. DE MORON, -PCIA. DE BUENOS AIRES-

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



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

Nombre Comercial: ARI 117 .

Clasificación ATC: G04BX14.

Indicación/es autorizada/s : INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LA EYACULACIÓN PRECOZ EN VARONES DE 18 A 64 AÑOS DE EDAD.

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 1.500 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.200 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 54.985 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.060 MG, OXIDO DE HIERRO NEGRO 0.030 MG, OPADRY 3.000 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 54.985 MG, CROSCARAMELOSA SODICA 3.750 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: 1, 3, 6, 60 Y 100 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 1, 3, 6, 60 Y 100 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses



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

Forma de conservación: CONSERVAR PREFERENTEMENTE ENTRE 15 Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ARI 117 .

Clasificación ATC: G04BX14.

Indicación/es autorizada/s : INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LA EYACULACIÓN PRECOZ EN VARONES DE 18 A 64 AÑOS DE EDAD

Concentración/es: 60 MG de DAPOXETINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DAPOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 60 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.000 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2.400 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 109.970 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.090 MG, OXIDO DE HIERRO NEGRO 0.045 MG, OPADRY 4.500 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 109.970 MG, CROSCARAMELOSA SODICA 7.500 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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



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

Presentación: 1, 3, 6, 60 Y 100 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 1, 3, 6, 60 Y 100 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

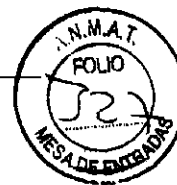
Forma de conservación: CONSERVAR PREFERENTEMENTE ENTRE 15 Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a QUIMICA ARISTON S.A.I.C. el Certificado N° **56614**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 29 FEB 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1178**

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



9. Proyecto de rótulos:

ARI 117
DAPOXETINA 30 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 1 comprimido recubierto.

Composición:

Cada comprimido recubierto de ARI 117 30 mg contiene:

Dapoxetina (como Clorhidrato de Dapoxetina)	33,580 mg
Excipientes:	
Lactosa monohidrato	54,985 mg
Celulosa microcristalina pH 200	54,985 mg
Croscarmelosa sódica	3,750 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,200 mg
Estearato de magnesio	1,500 mg
Opadry	3,000 mg
Óxido de hierro negro	0,030 mg
Óxido de hierro amarillo	0,060 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 preferentemente a temperatura entre 15° y 30°C

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

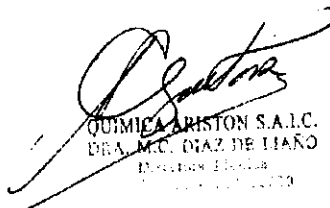
Certificado N°

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 3, 6, 60 y 100 comprimidos, siendo estos dos últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.


 QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
 DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
 Directora Técnica
 11178

9. Proyecto de rótulos:



1178

ARI 117
DAPOXETINA 60 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 1 comprimido recubierto

Composición:

Cada comprimido recubierto de ARI 117 60 mg contiene:

Dapoxetina (como Clorhidrato de Dapoxetina)	67,160 mg
Excipientes:	
Lactosa monohidrato	109,970 mg
Celulosa microcristalina pH 200	109,970 mg
Croscarmelosa sódica	7,500 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,400 mg
Estearato de magnesio	3,000 mg
Opadry	4,500 mg
Óxido de hierro negro	0,045 mg
Óxido de hierro amarillo	0,090 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Ver prospecto adjunto.

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Vencimiento:

Nº de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

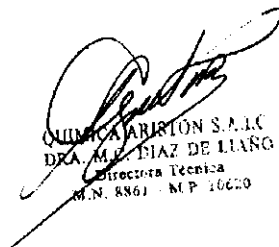
Forma de conservación: Conservar preferentemente a temperatura entre 15° y 30°C

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 3, 6, 60 y 100 comprimidos, siendo estos dos últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.


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



8. Proyecto de prospectos y/o información para el paciente.

ARI 117
DAPOXETINA 30 mg / 60 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Composición:

Cada comprimido recubierto de ARI 117 30 mg contiene:

Dapoxetina (como Clorhidrato de Dapoxetina)	33,580 mg
Excipientes:	
Lactosa monohidrato	54,985 mg
Celulosa microcristalina pH 200	54,985 mg
Croscarmelosa sódica	3,750 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,200 mg
Estearato de magnesio	1,500 mg
Opadry	3,000 mg
Óxido de hierro negro	0,030 mg
Óxido de hierro amarillo	0,060 mg

Cada comprimido recubierto de ARI 117 60 mg contiene:

Dapoxetina (como Clorhidrato de Dapoxetina)	67,160 mg
Excipientes:	
Lactosa monohidrato	109,970 mg
Celulosa microcristalina pH 200	109,970 mg
Croscarmelosa sódica	7,500 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,400 mg
Estearato de magnesio	3,000 mg
Opadry	4,500 mg
Óxido de hierro negro	0,045 mg
Óxido de hierro amarillo	0,090 mg

Acción terapéutica: Medicamento Urológico.
Código ATC: G04BX14

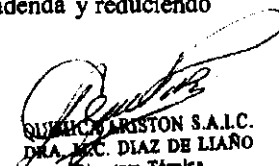
Indicaciones: Tratamiento de la eyaculación precoz en varones de 18 a 64 años de edad.

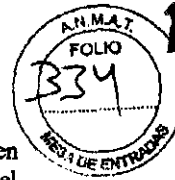
Acción farmacológica:

Mecanismo de acción:

Dapoxetina inhibe la recaptación neuronal de serotonina con posterior potenciación de la neurotransmisión pre y post sináptica.

La eyaculación humana depende fundamentalmente del Sistema Nervioso Simpático. Se origina en el centro reflejo medular, mediado por el tronco del encéfalo, en el que inicialmente influyen algunos núcleos del encéfalo (núcleos preóptico medial y paraventricular). La dapoxetina inhibe el reflejo de expulsión de la eyaculación actuando a un nivel supramedular en el núcleo para gigantocelular externo (LPGi), que es una estructura encefálica necesaria para el efecto. 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. La dapoxetina modula este reflejo eyaculador en las ratas, prolongando la latencia de la descarga refleja de la neurona motora pudenda y reduciendo su duración.


 QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
 Dra. M.C. DIAZ DE LIANO
 Directora Técnica
 M.N. 6861 - M.P. 10620



1178

Farmacocinética:

Dapoxetina se absorbe rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas (max) en 1-2 horas tras la ingesta del comprimido recubierto. La biodisponibilidad absoluta es del 42% (rango 15-76%).

La ingestión de una comida rica en grasas redujo ligeramente la Cmax (en un 10 %) y aumentó moderadamente el AUC (en un 12 %) de Dapoxetina y retrasó ligeramente el tiempo para alcanzar la concentración máxima. Estos cambios carecen de significación clínica. Puede tomarse con o sin alimentos. Más del 99 % de 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. Parece que Dapoxetina tiene una distribución rápida con un volumen de distribución en estado de equilibrio medio de 162 litros. Tras su administración por vía intravenosa a seres humanos, las vidas medias estimadas inicial, intermedia y terminal de Dapoxetina fueron de 0,10; 2,19 y 19,3 horas, respectivamente.

Los estudios in Vitro indican que Dapoxetina es eliminada por varios sistemas enzimáticos del hígado y los riñones, principalmente CYP2D6, CYP3A4 y flavina monooxigenasa (FMO1). Tras la administración oral de Dapoxetina marcada con C14, Dapoxetina fue ampliamente metabolizada a múltiples metabolitos, principalmente a través de las siguientes vías de biotransformación: N-oxidación, N-desmetilación, naftil hidroxilación, glucuronidación y sulfatación. Hubo datos de metabolismo presistémico de primer paso tras la administración por vía oral. Dapoxetina intacta y el N-óxido de Dapoxetina fueron las principales especies circulantes en el plasma. En los estudios in vitro se demuestra que el N-óxido de Dapoxetina fue inactivo en una serie de estudios de unión y transporte in vitro. Como metabolitos adicionales se incluyen desmetildapoxetina y didesmetildapoxetina, que suponen menos de un 3% del material circulante relacionado con el medicamento. Los estudios de unión in vitro indican que la DMD es equipotencial a Dapoxetina y que la didesmetildapoxetina tiene aproximadamente un 50% de potencia que la Dapoxetina. La exposición de la fracción no unida de la DMD es de 1/3 de la exposición libre de Dapoxetina. La Cmax de la DMD no unida está estimada en un 20-25% de la Cmax de Dapoxetina en ausencia de factores intrínsecos o extrínsecos que puedan cambiar los niveles de exposición. 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 Dapoxetina fue 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.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

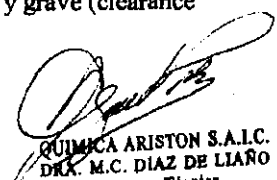
El metabolito DMD contribuye al efecto farmacológico de Dapoxetina, particularmente cuando la exposición a DMD está aumentada. A continuación se presentan los parámetros de aumento de la fracción activa en algunas poblaciones. Estos son la suma de la exposición a Dapoxetina y DMD no unidas. DMD es equipotencial a Dapoxetina. La estimación supone una distribución equivalente a la DMD en el SNC pero se desconoce si este es el caso.

Raza: los análisis de los estudios de farmacología clínica con una dosis única de 60 mg de Dapoxetina indicaron que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las personas de raza blanca, negra, hispana y asiática. En un estudio clínico realizado para comparar la farmacocinética de

Dapoxetina en pacientes japoneses y de raza blanca se observaron concentraciones plasmáticas (AUC y concentración máxima) un 10% a un 20% superiores de Dapoxetina en los japoneses, por ser menor su peso corporal. No se espera que la exposición ligeramente superior tenga un efecto clínico significativo.

Ancianos (65 años en adelante): los análisis de un estudio de farmacología clínica con una dosis única de 60 mg de Dapoxetina no mostraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos (Cmax, AUCinf, Tmax) entre los varones ancianos sanos y los varones adultos jóvenes sanos.

Insuficiencia renal: en un estudio de farmacología clínica con una dosis única de 60 mg de Dapoxetina no se observó correlación entre el clearance de creatinina y la Cmax o el AUCinf de Dapoxetina en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 50 a 80 ml/min), moderada (clearance de creatinina de 30 a <50 ml/min) y grave (clearance de creatinina <30 ml/min).


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



1 178

No se ha evaluado la farmacocinética de Dapoxetina en pacientes que requieren diálisis renal.

Los datos sobre pacientes con insuficiencia renal grave son limitados (ver secciones POSOLOGIA / MODO DE ADMINISTRACION y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Insuficiencia hepática: la farmacocinética de Dapoxetina y DMD permanece inalterada en pacientes con insuficiencia hepática leve. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase de Child-Pugh B), la Cmax de Dapoxetina no unida está aumentada en un 55% y el AUC no unida en un 120%. La Cmax y el AUC no unida de la fracción activa permaneció inalterada y se duplicó, respectivamente.

En insuficiencia hepática grave, la Cmax de la fracción no unida de Dapoxetina permaneció inalterada pero el AUC de la fracción no unida aumentó en más de 3 veces. El AUC de la fracción activa se vio aumentada en varias veces.

Polimorfismo de la CYP2D6: en un estudio de farmacología clínica con una dosis única de 60 mg de Dapoxetina, las concentraciones plasmáticas de los metabolizadores lentos fueron superiores que las de los metabolizadores rápidos (aproximadamente un 31% superior para la Cmax y un 36% superior para el AUCinf de Dapoxetina y un 98% superior para la Cmax y un 161% superior para el AUCinf de la desmetildapoxetina). La fracción activa de Dapoxetina puede verse aumentada en aproximadamente un 46% de la Cmax y en aproximadamente un 90% del AUC. Este aumento puede dar lugar a un aumento de la incidencia y gravedad de los efectos adversos dosis dependientes. La seguridad de Dapoxetina en metabolizadores lentos de la CYP2D6 resulta particularmente preocupante con la administración concomitante de otros medicamentos que pueden inhibir el metabolismo de Dapoxetina tales como inhibidores potentes y moderados de la CYP3A4.

Las concentraciones plasmáticas de Dapoxetina y DMD en metabolizadores ultrarrápidos de la CYP2D6 se espera que se vean disminuidas.

Posología. Modo de administración:

La dosis recomendada es de 30 mg, tomada aproximadamente 1 a 3 horas antes de la actividad sexual. Si el efecto es insuficiente la dosis puede ser aumentada a 60 mg. Si el paciente ha tenido una reacción ortostática con la dosis de inicio, no se aumentará a 60 mg. La máxima frecuencia de administración es de una vez cada 24 horas.

ARI 117 puede tomarse con o sin alimentos y con abundante líquido. El comprimido debe tragarse entero.

Varones adultos (de 18 a 64 años):

Antes de iniciar el tratamiento, el médico debe realizar una historia clínica exhaustiva focalizada en antecedentes de hipotensión ortostática y realizar una prueba ortostática (presión sanguínea y pulso en posición supina y de pie). Si el paciente refiere episodios que sugieran reacciones ortostáticas o la prueba ortostática muestra este tipo de reacción, se evitará el tratamiento con Dapoxetina.

El médico que elija utilizar Dapoxetina para el tratamiento de la eyaculación precoz deberá evaluar los riesgos y beneficios del medicamento comunicados por el paciente tras las primeras cuatro semanas de tratamiento o tras 6 dosis, para valorar la relación entre el riesgo y beneficio y determinar si es adecuado continuar el tratamiento con Dapoxetina.

Ancianos (65 años en adelante):

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dapoxetina en este grupo etario. Debido a la escasez de datos en esta población su uso no está recomendado.

Niños y adolescentes:

ARI 117 no debe administrarse en menores de 18 años.

Pacientes con insuficiencia renal:

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda utilizar ARI 117 en pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con insuficiencia hepática:

ARI 117 está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. (Clasificación Child-Pugh B o C).


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



Metabolizadores lentos de la CYP2D6 confirmados o pacientes tratados con inhibidores potentes de la CYP2D6:

Se deberá tener precaución si se aumenta la dosis a 60 mg en pacientes con un genotipo conocido de metabolizador lento de CPY2D6 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.(ver interacciones Medicamentosas).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.
- Enfermedades cardíacas significativas como:
 - Insuficiencia cardíaca (NYHA clase II - IV).
 - Alteraciones de la conducción no tratadas con marcapasos permanente (Bloqueo A-V de segundo o tercer grado, síndrome de disfunción sinusal).
 - Cardiopatía isquémica significativa
 - Valvulopatía significativa.
- Tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o dentro de 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 Dapoxetina.
- 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 Dapoxetina.
- Tratamiento concomitante con inhibidores de la recaptación de serotonina, [Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-adrenalina (IRSA), antidepresivos tricíclicos (ATC)] u otros medicamentos o plantas medicinales con efectos serotoninérgicos (Ej. L-triptófano, triptanos, tramadol, linezolida, 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 Dapoxetina.
- Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, saquinavir, telitromicina, nefazodona, nefinavir, atazanavir, etc.
- Insuficiencia hepática moderada y grave.

Precauciones y Advertencias:

General:


ARI 117 está indicado únicamente para hombres con Eyaculación Precoz. No se ha establecido la seguridad en hombres sin eyaculación precoz y no hay datos sobre efectos retardantes de la eyaculación en ellos.

Utilización con drogas:

Los pacientes deben ser advertidos sobre no utilizar ARI 117 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 ARI 117. Estas reacciones incluyen, pero no están limitadas a: arritmia, hipertermia y síndrome serotoninérgico. La administración de Dapoxetina con drogas con propiedades sedativas tales como narcóticos y benzodiazepinas pueden aumentar adicionalmente la somnolencia y el mareo.

Etanol:

La combinación con alcohol puede incrementar 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 se debe aconsejar al paciente que evite el consumo de alcohol cuando tome ARI 117.


 QUÍMICA ARISTON S.A.LC.
 DR. G.C. DIAZ DE LIAÑO
 Directora Técnica
 M.N. 8561 - M.P. 10620



1178

Síncope:

La frecuencia de síncope, definido como pérdida de conocimiento, varió en el programa de desarrollo clínico de Dapoxetina, dependiendo de la población estudiada, y fue del 0,06 % (30 mg) al 0,23 % (60 mg) entre los participantes en los ensayos clínicos de Fase 3 controlados con placebo, y del 0,64 % (todas las dosis combinadas) en los estudios de Fase 1 con voluntarios sanos sin eyaculación precoz.

Los posibles síntomas prodrómicos tales como náuseas, mareos/vértigo, y diaforesis fueron notificados más frecuentemente entre los pacientes tratados con Dapoxetina comparado con placebo.

En los pacientes que recibieron 30 mg de Dapoxetina en ensayos clínicos Fase 3, se comunicó náuseas en un 11,0 %, mareos en un 5,8 % e hiperhidrosis/diaforesis en un 0,8 %. En los pacientes que recibieron 60 mg de Dapoxetina en ensayos clínicos Fase 3, se comunicó náuseas en un 21,2 %, mareos en un 11,7 % e hiperhidrosis/diaforesis en un 1,5 %. Además, la frecuencia de síncope y la posibilidad de síntomas prodrómicos parecen ser dosis dependientes, como se demostró en los ensayos clínicos Fase 3 por la alta incidencia entre los pacientes tratados con dosis superiores a la recomendada.

Los casos de síncope definido como pérdida del conocimiento observados en los ensayos clínicos se consideraron de etiología vasovagal, y la mayor parte ocurrieron dentro de las 3 horas siguientes a la administración del fármaco, después de la primera dosis, o se asociaron a procedimientos realizados durante la consulta y que estaban vinculados al estudio clínico

(Como extracción de sangre, o maniobras ortostáticas y medición de la presión arterial). A menudo el síncope fue precedido por pródomos como náuseas, mareos, vértigos, palpitaciones, astenia, confusión y diaforesis y ocurrieron en las 3 horas siguientes a la administración.


Es necesario informar a los pacientes de que podrían sufrir un síncope en cualquier momento, con o sin pródomos, durante el tratamiento con Dapoxetina. Los médicos que lo receten deben advertir a los pacientes de la importancia de mantener una hidratación adecuada y enseñarles a reconocer los signos y síntomas prodrómicos para reducir la probabilidad de que se produzca una lesión grave por la caída que se asocia a la pérdida de conocimiento. 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. Se le debe advertir 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.

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes fueron excluidos de los ensayos clínicos de Fase 3. El riesgo de que el síncope tenga consecuencias cardiovasculares adversas (síncope cardíaco y síncope por otras causas) aumenta en pacientes con enfermedades cardiovasculares estructurales subyacentes (por ejemplo, obstrucción del flujo de salida confirmada, valvulopatía, estenosis carotídea y enfermedad coronaria). Los datos para determinar si este aumento del riesgo se extiende al síncope vasovagal en pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes son insuficientes.

Hipotensión ortostática:

Antes de iniciar el tratamiento, el médico debe realizar una exhaustiva historia clínica relacionada con antecedentes de hipotensión ortostática previa y realizar una prueba ortostática de presión. Se debe evitar el tratamiento con Dapoxetina, en caso de antecedentes de reacciones ortostáticas.

En ensayos clínicos se ha notificado hipotensión ortostática. El médico debe advertir previamente al paciente que si experimenta síntomas prodrómicos, tales como mareo al incorporarse, deberá acostarse inmediatamente de tal forma que su cabeza esté más baja que el resto del cuerpo o sentarse con su cabeza entre las rodillas hasta que se pasen los síntomas. El médico debe también informar al paciente que no se levante rápidamente si ha estado acostado o sentado durante un tiempo prolongado. Además, Dapoxetina debe prescribirse con precaución en pacientes que estén tomando medicamentos con propiedades vasodilatadores (como antagonistas del receptor alfa adrenérgico, nitratos, inhibidores de la fosfodiesterasa 5-PDE5) debido a una posible reducción de la tolerancia ortostática.



QUÍMICA KRISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620



1178

Inhibidores moderados del CYP3A4:

Se debe tener precaución en pacientes que estén tomando inhibidores moderados de CYP3A4 y se restringirá la dosis a 30mg.

Inhibidores potentes del CYP2D6:

Se recomienda precaución si se aumenta la dosis a 60 mg en pacientes tomando inhibidores potentes del CYP2D6 o si se aumenta la dosis a 60 mg en pacientes que se sabe que presentan un genotipo de metabolizador lento 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.

Manía:

No está recomendado ARI 117 en pacientes con trastorno bipolar, maníacos, hipomaníacos y se suspenderá la medicación en pacientes que presenten síntomas similares a estos trastornos.

Convulsiones:

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden reducir el umbral de convulsión, por lo que deberá suspenderse la administración de Dapoxetina en cualquier paciente que presente convulsiones, y se evitará en pacientes con epilepsia inestable. Se supervisará cuidadosamente a los pacientes con epilepsia controlada.

Niños y adolescentes:

Dapoxetina no debe administrarse a personas menores de 18 años.

Comportamientos suicidas/pensamientos suicidas:

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


- 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;
- Que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- Que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos ISRS 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 estos 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.


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



Los análisis combinados de estudios controlados con placebo de corto plazo de los fármacos antidepresivos (ISRs y otros) revelaron que estos fármacos aumentan el riesgo del pensamiento y comportamiento suicidas (tendencia al suicidio) en niños, adolescentes, y adultos jóvenes (entre 18-24 años de edad) con trastorno depresivo mayor (MDD) y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios de corto plazo no mostraron aumento del riesgo de tendencia al suicidio con antidepresivos comparados con el placebo en adultos de más de 24 años de edad; se observó una reducción con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años de edad y más.

LA SEGURIDAD Y EFICACIA EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS NO HA SIDO ESTABLECIDA

Depresión concomitante:

Los varones con signos y síntomas subyacentes de depresión deben ser evaluados antes de su tratamiento con ARI 117 para descartar trastornos depresivos no diagnosticados. Está contraindicado el tratamiento concomitante con antidepresivos que incrementan la serotonina. No se recomienda la suspensión del tratamiento existente para la depresión o ansiedad con el fin de iniciar el tratamiento para la eyaculación precoz con Dapoxetina. Dapoxetina no está indicada para trastornos psiquiátricos y no debe utilizarse en varones con este tipo de trastornos como la esquizofrenia, o 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 indagar específicamente a los pacientes y estimularlos a informar cualquier tipo de pensamiento o sensación de angustia en cualquier momento y se deberá suspender el tratamiento con Dapoxetina si se desarrollan signos y síntomas de depresión durante el tratamiento.

Hemorragia:

Se han comunicado casos de trastornos hemorrágicos con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Se aconseja precaución a los pacientes que tomen Dapoxetina, en especial cuando lo usen concomitantemente con medicamentos que afecten a la función plaquetaria (por ejemplo, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos, antiplaquetarios) o junto con anticoagulantes (por ejemplo, warfarina), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos o de la coagulación.

Insuficiencia renal:

No se recomienda utilizar Dapoxetina en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

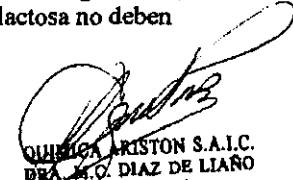
Efectos de la retirada:

Se ha informado que la suspensión repentina de la administración crónica de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para el tratamiento de trastornos depresivos crónicos produce los siguientes síntomas: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, trastornos sensitivos (por ejemplo, parestesias como la sensación de descarga eléctrica), ansiedad, confusión, cefalea, letargo, inestabilidad emocional, insomnio e hipomanía.

No obstante, en un ensayo clínico doble ciego en el que participaron pacientes con eyaculación precoz diseñado para evaluar los efectos de la retirada del tratamiento con 60 mg de Dapoxetina durante 62 días, a diario o en función de las necesidades, no hubo indicios de síndrome de abstinencia y se observaron escasos síntomas de abstinencia; los pacientes que pasaron a recibir placebo después de la administración diaria sólo notificaron un ligero aumento de la incidencia del insomnio y mareos leves a moderados. Se observaron resultados parecidos en un segundo ensayo clínico doble ciego con una fase de tratamiento de 24 semanas con dosis de 30 y 60 mg en función de las necesidades, seguida por un período de evaluación de la abstinencia de una semana.

Intolerancia a la lactosa:

Este medicamento tiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de Lapp lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.


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



1178

Interacciones medicamentosas:
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, incluyendo hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad vegetativa con posibles fluctuaciones rápidas de los parámetros vitales y cambios del estado mental como agitación extrema que progresa a delirio y coma. Estas reacciones también se han notificado en pacientes que han dejado de recibir ISRS recientemente y que han empezado a recibir un IMAO. En algunos casos hubo manifestaciones que recordaban al síndrome maligno por neurolépticos. Los datos de los efectos del uso combinado de un ISRS con IMAO en animales indican que estos medicamentos pueden actuar de manera sinérgica para elevar la presión arterial y producir una conducta de excitación. Por consiguiente, Dapoxetina 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 Dapoxetina.

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 ARI 117, inhiben el metabolismo de la tioridazina; y el consiguiente aumento de la concentración de tioridazina aumenta la prolongación del intervalo QTc. ARI 117 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 ARI 117.

Medicamentos / plantas medicinales con efectos serotoninérgicos:
Como ocurre con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la administración conjunta con medicamentos o plantas medicinales serotoninérgicas (como IMAO, L-triptofano, triptanos, tramadol, linezolid, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, litio y preparados con hipérico (*Hypericum perforatum*)) puede producir efectos asociados a un incremento de la serotonina. Dapoxetina no debe utilizarse a la vez que otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, IMAO u otros medicamentos o plantas medicinales con acción serotoninérgica, o en 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con estos medicamentos o plantas medicinales. De manera similar, dichos medicamentos o plantas medicinales no deben ser administrados en los 7 días posteriores a la interrupción de Dapoxetina.

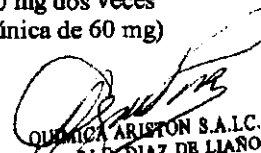
Medicamentos con actividad en el sistema nervioso central (SNC):
No se ha realizado una evaluación sistemática del uso de ARI 117 con medicamentos activos en el SNC en pacientes con eyaculación precoz. Por eso, se recomienda precaución si resulta necesario utilizar concomitantemente ARI 117 y este tipo de medicamentos.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de la administración concomitante de medicamentos sobre la farmacocinética de Dapoxetina:
Los estudios in vitro realizados en microsomas hepáticos, renales e intestinales humanos indican que 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 aclaramiento de la Dapoxetina.

Medicamentos metabolizados por la CYP3A4:
El aumento de la actividad de la CYP3A4 puede tener importancia clínica en algunos pacientes tratados concomitantemente con un medicamento metabolizado principalmente por la CYP3A4 y con un estrecho margen terapéutico.

Inhibidores de la CYP3A4:
Inhibidores potentes de la CYP3A4: La administración de ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 7 días) aumentó la C_{máx} y el AUC_{inf} de Dapoxetina (dosis única de 60 mg)


QUÍMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.E. DÍAZ DE LIANO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620



en un 35 % y un 99 % respectivamente. Teniendo en cuenta la contribución de tanto la Dapoxetina sin unir a las proteínas plasmáticas como la desmetildapoxetina, la C max de la fracción activa puede aumentar en aproximadamente un 25 % y el AUC de la fracción activa puede duplicarse si se toman inhibidores potentes del CYP3A4.

El aumento de la Cmax y la AUC de la fracción activa puede estar notoriamente aumentada en una parte de la población que carece de la enzima CYP2D6 funcional, es decir metabolizadores lentos del CYP2D6, o en combinación con inhibidores potentes del CYP2D6.

Por lo tanto, está contraindicada la utilización concomitante de ARI 117 y de 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 (por ejemplo, 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 dapoxetina se combina con cualquiera de estos fármacos. Estas dos medidas aplican a todos los pacientes a menos que se haya verificado mediante genotipificación 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 si la dapoxetina 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 de CYP2D6:

El aumento de la C_{máx} y el AUC de la fracción activa puede estar notoriamente aumentada en una parte de la población que carece de la enzima CYP2D6 funcional, es decir metabolizadores lentos del CYP2D6, o en combinación con inhibidores potentes del CYP2D6.

Inhibidores potentes de la CYP2D6:

La C_{máx} y el AUC_{inf} 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, la C_{máx} de la fracción activa puede aumentar en aproximadamente un 50 % y el AUC de la fracción activa puede duplicarse si se toma junto con inhibidores potentes del CYP2D6. Estos aumentos de la C_{máx} 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:

En un estudio cruzado de dosis única se evaluó la farmacocinética de la Dapoxetina (60 mg) combinada con tadalafil (20 mg) y sildenafil (100 mg). El tadalafil no afectó a la farmacocinética de la Dapoxetina. El sildenafil produjo ligeras variaciones de la farmacocinética de la Dapoxetina (aumento del 22 % del AUC_{inf} y del 4 % de la C_{max}), que no se espera que tengan significación clínica. Sin embargo, ARI 117 debe ser prescrito con precaución en pacientes que utilizan inhibidores de la PDE5 (sildenafil, tadalafil) debido a una posible reducción de la tolerancia ortostática (Hipotensión Ortostática).

Efectos de la Dapoxetina sobre la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente.

Tamsulosina:

La administración concomitante de dosis únicas y múltiples de 30 ó 60 mg de dapoxetina a pacientes recibiendo dosis diarias de tamsulosina no afectó la farmacocinética de tamsulosina.


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



1178

La adición de tamsulosina a Dapoxetina no produjo cambios en el perfil ortostático y no hubo diferencias en los efectos ortostáticos entre la combinación de tamsulosina con Dapoxetina 30 ó 60 mg y tamsulosina sola.

Sin embargo, ARI 117 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:

La administración de dosis múltiples de Dapoxetina (60 mg/día durante 6 días), seguida por una sola dosis de 50 mg de desimipramina, aumentó la C max media y el AUC ing de la desimipramina en un 11 % y un 19 %, respectivamente, en comparación con la administración de desimipramina sola. Dapoxetina puede ocasionar un aumento similar 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:

La administración de dosis múltiples de Dapoxetina (60 mg/día durante 6 días) no inhibió el metabolismo de una sola dosis de 40 mg de omeprazol. Es poco probable que la Dapoxetina afecte a la farmacocinética de otros sustratos de la CYP2C19.

Medicamentos metabolizados por la CYP2C9:

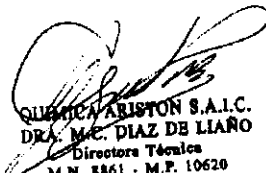
La administración de dosis múltiples de Dapoxetina (60 mg/día durante 6 días) no afectó a la farmacocinética o la farmacodinamia de una dosis única de 5 mg de gliburida. Es poco probable que la Dapoxetina afecte a la farmacocinética de otros sustratos de la CYP2C9.

Warfarina:

No hay datos de evaluación del efecto del uso crónico de la warfarina con Dapoxetina; por lo tanto, se aconseja precaución si se utiliza Dapoxetina en pacientes en tratamiento crónico con warfarina. En un estudio farmacocinética, la Dapoxetina (60 mg/día durante 6 días) no afectó a la farmacocinética ni a la farmacodinamia (TP o INR) de la warfarina tras la administración de una dosis única de 25 mg.

Etanol:

La administración concomitante de una dosis única de etanol de 0,5 mg/kg (aproximadamente 2 bebidas) no afectó a la farmacocinética de la Dapoxetina (dosis única de 60 mg); sin embargo, la 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 Arial Substitution Test) también mostraron un efecto aditivo cuando la Dapoxetina se administró concomitantemente con alcohol. 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 puede también aumentar los efectos adversos neurocardiogénicos, tales como síncope, con el consiguiente aumento del riesgo de lesión accidental; por lo tanto se advertirá a los pacientes que eviten el consumo de alcohol mientras estén tomando ARI 117. (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas).


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



1178

Embarazo y efectos teratogénicos:

ARI 117 no está indicado en mujeres. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo o el desarrollo embrionario / fetal.

Lactancia: Se ignora si la Dapoxetina o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Efectos sobre la capacidad de conducir: La influencia de ARI 117 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 en ensayos clínicos. Por eso, se aconsejará a los pacientes que eviten situaciones en las que puedan lesionarse, incluyendo conducir o utilizar maquinaria peligrosa. La combinación de alcohol con Dapoxetina puede aumentar los efectos neurocognitivos relacionados con el alcohol y puede también 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 evite el consumo de alcohol mientras estén tomando ARI 117.

Reacciones adversas:

En los ensayos clínicos 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 (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se ha notificado hipotensión ortostática en ensayos clínicos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los ensayos clínicos fueron cefaleas, mareos, náuseas, diarrea, insomnio y cansancio. Los acontecimientos adversos más frecuentes que motivaron la interrupción de la administración fueron las náuseas (2,2%) y los mareos (1,2%).

Neuropsiquiátricas:

Frecuentes: Mareo, cefalea, insomnio, ansiedad, agitación, inquietud, disminución de la libido, sueños anómalos, somnolencia, trastorno de atención, temblor, parestesias. Ocasionales: Depresión, ánimo depresivo, nerviosismo, pesadillas, trastorno del sueño, bruxismo, euforia, indiferencia, apatía, alteración del estado de ánimo, insomnio, anorgasmia, confusión, hipervigilancia, pensamientos anómalos, pérdida de la libido, desorientación, disgeusia, hipersomnia, reducción del nivel de consciencia, síncope, mareo postural, letargo, sedación, síncope vasovagal, acatisia. Raros: mareo de esfuerzo, ataque repentino de sueño.

Oculares:

Frecuentes: Visión borrosa; Ocasionales: midriasis, alteración visual.

Auditivas:

Frecuentes: Tinnitus; Ocasionales: vértigo.

Cardiovasculares:

Frecuentes: Rubefacción; Ocasionales: bloqueo sinusal, bradicardia sinusal, taquicardia, hipotensión, hipertensión sistólica, hipotensión ortostática, sofoco.

Respiratorias:

Frecuentes: Congestión sinusal, bostezos.

Gastrointestinales:

Frecuentes: Náuseas, diarrea, sequedad bucal, vómitos, constipación, dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, flatulencia, distensión abdominal; Ocasionales: molestia epigástrica o abdominal; Raras: urgencia en la defecación.

Piel y faneras:

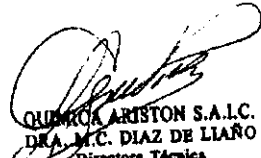
Frecuentes: Hiperhidrosis; Ocasionales: prurito, sudoración fría.

Urogenitales:

Frecuentes: Disfunción eréctil; Ocasionales: insuficiencia eyaculatoria, parestesia genital masculina, trastorno del orgasmo del varón.

Generales:

Fatiga, irritabilidad, astenia, sensación de calor, sensación de borrachera, sensación anómala.


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



1178

Exploraciones complementarias:

Frecuentes: Elevación de la presión sanguínea. Ocasionales: Aumento del latido cardíaco, elevación de la presión diastólica, elevación de la presión ortostática.

Sobredosificación:

No se han descripto casos de sobredosis. En general los síntomas de sobredosis por ISRS consisten en reacciones mediadas por serotonina como somnolencia, náuseas y vómitos, taquicardia, temblor, agitación y mareos. En caso de sobredosis se adoptarán medidas de apoyo general habituales que sean necesarias. Como el clorhidrato de dapoxetina tiene elevada unión a proteínas plasmáticas es improbable que la diálisis, la diuresis forzada, la hemoperfusión y la exanguineotransfusión sean eficaces. No se conocen antídotos.

"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"

Conservar preferentemente a temperatura entre 15° y 30°C

PRESENTACIONES

ARI 117 30 mg y 60 mg: Envases con 1, 3, 6, 60 y 100 comprimidos recubiertos, estos dos últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.

Fecha última revisión:/...../.....

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.



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