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

DISPOSICIÓN Nº 1279

BUENOS AIRES, 02 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017274-08-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO ELEA S. A. C. I. F. y 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 registrado y comercializado en la República Argentina.

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

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

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

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

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 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 los Decretos Nº 1490/92 y Nº 425/10.

DISPOSICIÓN Nº 1279

"2012 - Año de homenaje al Dr. D. Manuel Belgrano."

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

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 DULOXETINA ELEA y nombre/s genérico/s DULOXETINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIO ELEA S. A. C. I. F. y 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

DISPOSICIÓN Nº 1279

"2012 - Año de homenaje al Dr. D. Manuel Belgrano."

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

CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

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

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-017274-08-8

DISPOSICIÓN Nº: 1279

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 I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1279

Nombre comercial: DULOXETINA ELEA

Nombre/s genérico/s: DULOXETINA CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: CAPSULA CON MICROGRANULOS DE CUBIERTA ENTERICA.

Nombre Comercial: DULOXETINA ELEA.

Clasificación ATC: NO6AX21.

Indicación/es autorizada/s : INDICACIONES Y USO - PARA EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (SEGÚN DSM IV). - DESORDEN DE ANSIEDAD GENERALIZADA - DOLOR NEUROPÁTCO PERIFERICO DE ORIGEN DIABETICO. – FIBROMIALGIA.

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

Concentración/es: 60 MG de DULOXETINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: DULOXETINA 60 MG. Excipientes: AZUCAR 35.92 MG, DIOXIDO DE TITANIO 2.318 MG, ALCOHOL CETILICO 3.176 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA FTALATO 31.76 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 2.516 MG, ALMIDON DE MAIZ 90.95 MG, MANITOL 97.38 MG, HIDROPROPILMETILCELULOSA 21.56 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR

Presentación: 15 CAPS, 30 CAPS

Contenido por unidad de venta: 15 CAPSULAS Y 60 CAPSULAS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: NO RETIRAR DEL ENVASE HASTA EL MOMENTO DE SU USO; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA CON MICROGRANULOS DE CUBIERTA ENTERICA.

Nombre Comercial: DULOXETINA ELEA.

Clasificación ATC: NO6AX21.

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

Indicación/es autorizada/s : INDICACIONES Y USO - PARA EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (SEGÚN DSM IV). - DESORDEN DE ANSIEDAD GENERALIZADA - DOLOR NEUROPÁTCO PERIFERICO DE ORIGEN DIABETICO. – FIBROMIALGIA.

Concentración/es: 30 MG de DULOXETINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: DULOXETINA 30 MG. Excipientes: AZUCAR 17.96 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.159 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 10.78 MG, ALCOHOL CETILICO 1.588 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA FTALATO 15.88 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 1.258 MG, ALMIDON DE MAIZ 45.47 MG, MANITOL 48.69 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR

Presentación: 15 CAPS.

Contenido por unidad de venta: 15 CAPSULAS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: NO RETIRAR DEL ENVASE HASTA EL MOMENTO DE SU USO; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 1279

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 II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 1279

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

S.M.A.T.
FOLIO
322
RECIBA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

DULOXETINA ELEA
DULOXETINA 30 MG y 60 MG

Cápsulas con microgránulos de cubierta entérica

Industria Argentina **Venta Bajo Receta Archivada**

FÓRMULA

Cada cápsula de (30 mg) contiene: Duloxetina Clorhidrato (equiv. a 30 mg de Duloxetina) 33.65 mg.
Excipientes: Manitol 48.69 mg; Almidón de Maíz 45.47 mg; Azucar 17.96 mg; Lauril Sulfato de Sodio 1.258 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 10.78 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa Ftalato 15.88 mg; Alcohol Cetílico 1.588 mg; Dióxido de Titanio 1.159 mg.

Cada cápsula de (60 mg) contiene: Duloxetina Clorhidrato (equiv. a 60 mg de Duloxetina) 67.33 mg.
Excipientes: Manitol 97.38 mg; Almidón de Maíz 90.95 mg; Azúcar 35.92 mg; Lauril Sulfato de Sodio 2.516 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 21.56 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa Ftalato 31.76 mg; Alcohol Cetílico 3.176 mg; Dióxido de Titanio 2.318 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

ANTIDEPRESIVO

INDICACIONES Y USO

Desorden Depresivo Mayor
Duloxetina está indicada para el tratamiento agudo y de mantenimiento del Desorden Depresivo Mayor (sus siglas en Inglés MDD).
La eficacia de Duloxetina ha sido establecida en estudios placebo-controlados de 8 y 9 semanas de duración en pacientes ambulatorios que cumplían el criterio de diagnóstico DSM –IV para Desorden Depresivo Mayor .
Un episodio depresivo mayor (DSM-IV) implica un humor disfórico o depresivo prominente y relativamente persistente (casi todos los días por al menos 2 semanas) que por lo general interfiere con el comportamiento diario, e incluye por lo menos 5 de los siguientes 9 síntomas:
- Humor depresivo, pérdida del interés en actividades comunes, cambio significativo en el peso y/o apetito, insomnio o hipersomnio, agitación o retraso psicomotor, fatiga en exceso, sentimientos de culpa o desvalorización, lentitud en las funciones mentales o fallas en la concentración e intento o ideación suicida.

Desorden de Ansiedad Generalizada
Duloxetina esta indicada para el tratamiento agudo del desorden de anxiedad generalizada (GAD).

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Dir. Técnica
M.N. 15893

A.N.M.A.T. FOLIO ... 27 ... MESA DE ENTRADAS

El desorden de ansiedad generalizada es definido por el DSM-IV como ansiedad excesiva y preocupación, presente la mayoría de los días,durante 6 meses.
La ansiedad excesiva y la preocupación pueden ser difíciles de controlar como causa significativa de distress o funcionamiento anormal.
Debe estar asociada con al menos 3 de los siguientes 6 síntomas:
- ausencia de descanso o relajación, sensación de estar al límite, sensación de fatiga fácil, dificultad de concentración o imposibilidad de poner la mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular y trastornos del sueño.

Dolor neuropático periférico de origen diabético
Duloxetina esta indicado para el manejo del dolor neuropatico (DPNP) asociado con la neuropatía periférica de origen diabético.

Fibromialgia
Duloxetina esta indicado para el manejo de la fibromialgia (FM)

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Farmacodinámica
Aunque aún se desconocen los mecanismos exactos de la acción antidepresiva e inhibidora del dolor de la duloxetina en los seres humanos, se considera que la acción antidepresiva e inhibidora del dolor está relacionada con la potenciación de la actividad serotonérgica y noradrenérgica de la duloxetina en el sistema nervioso central (SNC). Estudios preclínicos han demostrado que la duloxetina es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina neuronal, y un inhibidor débil de la recaptación de dopamina. La duloxetina no tiene afinidad significativa por los receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos, opioides, de glutamato y GABA *in vitro*.
La duloxetina no inhibe la monoaminooxidasa (MAO). La duloxetina experimenta un extenso metabolismo, pero no se ha demostrado que los principales metabolitos circulantes contribuyan significativamente en la actividad farmacológica de duloxetina.

Farmacocinética
La duloxetina tiene una vida media de eliminación de alrededor 12 horas (rango entre 8 y 17 horas) y su farmacocinética es proporcional a la dosis en el rango terapéutico. Por lo general, las concentraciones plasmáticas en el equilibrio, se logran luego de 3 días de dosificación. La eliminación de la duloxetina ocurre principalmente a través del metabolismo hepático que involucra a dos isoenzimas del Citocromo P450: la CYP2D6 y la CYP1A2.
Absorción y Distribución.- Se logra una buena absorción del clorhidrato de duloxetina si éste es administrado oralmente. Existe un lapso de tiempo de 2 horas y media hasta que empieza la absorción (lapso de T), las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de duloxetina ocurrirán 6 horas después de la dosificación. Los alimentos no afectan la C_{max} de duloxetina, pero retrasan el tiempo que lleva alcanzar las concentraciones pico de 6 a 10 horas y, disminuyen ligeramente la extensión de la absorción (ABC) en aproximadamente 10%.
Existe un retraso de 3 horas en la absorción y un incremento de un tercio en la depuración aparente de la duloxetina durante la noche en comparación con la mañana.
El volumen de distribución aparente promedio es de alrededor 1640 L. La duloxetina está altamente unida (>90%) a las proteínas en el plasma humano, uniéndose principalmente a la albúmina y a la glicoproteína ácidica α-1. La unión de

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Directora Técnica
M.N. 15.693

A.N.M.A.T.
FOLIO
324
MESA DE ENTRADAS

la duloxetina a las proteínas plasmáticas no se ve afectada por el deterioro renal o hepático.

Metabolismo y Eliminación.- La Biotransformación y la disposición de la duloxetina en humanos han sido determinadas después de la administración oral de la duloxetina marcada con ^{14}C. La duloxetina constituye cerca del 3% del material total radiomarcado en el plasma, indicando que ésta experimenta un extenso metabolismo hacia numerosos metabolitos. Las principales vías de biotransformación de la duloxetina incluyen la oxidación del anillo naftilo, seguido de una conjugación y posterior oxidación. Tanto la CYP2D6 como la CYP1A2 catalizan la oxidación del anillo de naftilo *in vitro*. Los 2 principales metabolitos encontrados en el plasma y orina son el glucurónido conjugado de 4-hidroxi duloxetina y el sulfato conjugado de 5-hidroxi, 6-metoxiduloxetina.

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

Poblaciones Especiales

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

Edad.- Se comparó la farmacocinética de la duloxetina luego de una dosis simple de 40 mg en mujeres saludables mayores (65 a 77 años) y en mujeres saludables de mediana edad (32 a 50 años). No hubo diferencia en la C_{max}, sin embargo, el área bajo la curva (ABC) de la duloxetina fue de alguna manera (cerca del 25%) más alta y la vida media fue cerca de 4 horas más larga en las mujeres mayores. Los análisis farmacocinéticos de la población sugirieron que la depuración disminuye en aproximadamente 1% por cada año de edad en el rango de 25 a 75 años. No son necesarios los ajustes de dosificación basados en la edad del paciente.

Fumadores.- La biodisponibilidad de la duloxetina parece reducirse en aproximadamente un tercio en fumadores. No se recomiendan las modificaciones de dosificación para fumadores.

Raza.- No se ha conducido ningún estudio específico de farmacocinética destinado a investigar los efectos según la raza.

Insuficiencia Renal.- Se dispone de información limitada acerca de los efectos de la duloxetina en pacientes con enfermedad renal en estadío terminal (ESRD). Luego de una dosis única de 60 mg de duloxetina, los valores de C_{max} y el área bajo la curva (ABC) fueron aproximadamente 100% mayores en pacientes que sufren de enfermedades renales en estadío terminal y que reciben hemodiálisis crónica intermitente, en comparación con sujetos de función renal normal. Sin embargo, la vida media de eliminación fue similar en ambos grupos. Los valores ABC (área bajo la curva) de los principales metabolitos de circulación, glucorónido de 4 - hidroxipuloxetina y sulfato de 5-hidroxi, 6-metoxi duloxetina, excretados principalmente en la orina, fueron aproximadamente de 7 a 9 veces más altos y se esperaría que estos aumenten aún más con una dosificación múltiple. No se han realizado estudios en pacientes con grado moderado de disfunción renal, pero el análisis farmacocinético de la población sugiere que la disfunción renal leve no tiene efectos significativos en el clearance aparente de la duloxetina. En pacientes con ESRD o insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 mL/min), se recomienda una reducción a la mitad de la dosificación.

Insuficiencia Hepática.- En pacientes con insuficiencia hepática clínicamente evidente, puede ocurrir una disminución en el metabolismo y eliminación de la duloxetina. Luego de una dosis única de 20 mg de duloxetina, 6 pacientes cirróticos

Lab ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena Mg Durán
Farmacéutica
Directora Técnica
M.N. 15.693

ANMAT FOLIO 125 RESA DE ENTRADAS

con deterioro moderado del hígado (Child-Pugh Clase B) tuvieron un promedio de clearence plasmático de duloxetina de aproximadamente 15% del correspondiente a sujetos saludables de igual genero y edad, con un aumento de 5 veces en la exposición media (área bajo la curva).A pesar que la velocidad máxima (CMAX) fue similar a la de los pacientes normales, en pacientes cirróticos, la vida media fue aproximadamente 3 veces mas larga.

POSOLOGÍA / MODO DE ADMINISTRACION

El médico tratante debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiados para cada caso en particular, no obstante, la posología y administración recomendada se detallan a continuación.

Tratamiento Inicial

Desorden Depresivo Mayor

Duloxetina deberá ser administrada en una dosis total de 60 mg/día en un esquema de una vez al día o en dos dosis de 30 mg dos veces al día, independientemente de las comidas.

Las capsulas de duloxetina deben ser tragas enteras, no deben ser masticadas ni esparcidos sus componentes sobre alimentos o líquidos.

Para algunos pacientes, es aconsejable comenzar con 30 mg una vez al día durante 1 semana, para permitirles a los pacientes ajustarse a la medicación antes de aumentar a 60 mg una vez al día.

La eficacia y seguridad en el tratamiento del Desorden Depresivo Mayor fueron demostradas en un rango de dosis que osciló entre 40 a 120 mg/día en estudios clínicos. Un incremento a una dosis mayor a la dosis de 60 mg/día se recomienda sólo luego de una evaluación clínica. La seguridad de las dosis por encima de los 120 mg/día no ha sido evaluada en estudios clínicos.

Desorden de la Ansiedad Generalizado

Para la mayoría de los pacientes, la dosis recomendada de inicio para duloxetina es de 60 mg administrados una vez al día. Para algunos pacientes es aconsejable comenzar con 30 mg una vez al dia durante uan semana,para permitiries ajustar la medicación antes de un incremento de 60 mg una vez al dia.

Dolor neuropático periférico de origen diabético

Duloxetina se debe administrar en una dosis total de 60 mg/día una vez al día, con o sin alimentos.

No hay evidencia de que una dosis superior a 60 mg confiera un beneficio adicional significativo y las dosis más altas son claramente menos toleradas. Para los pacientes en los que la tolerancia sea un problema, se puede considerar el inicio con una dosis menor. Debido a que la diabetes frecuentemente se complica con enfermedad renal, se debe considerar una dosis inicial menor y el aumento gradual de la dosis.

Fibromialgia

La dosis recomendada de duloxetina es 60 mg una vez al día.

El tratamiento debe comenzar con una dosis de 30 mg/dia durante una semana, para permitir a los pacientes ajustar la medicación antes de incrementarla a 60 mg una vez al día

Algunos pacientes pueden responder a la dosis de inicio. No hay evidencia que dosis mayores a 60 mg/día confieran beneficio adicional, aun en pacientes que no responden a 60 mg/día y altas dosis estarían asociadas con una tasa más alta de reacciones adversas.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Directora Técnica
M.N. 15.393

Verónica Gianotti
Apoderada
DNI 22.695.675

A.N.M.A.T.
FOLIO
326
MESA DE ENTRADAS

Mantenimiento/ Continuación/ Extensión del Tratamiento

Desorden Depresivo Mayor

Por lo general se conviene en que los episodios agudos de la Depresión Mayor requieren una terapia farmacológica sostenida de muchos meses o incluso tratamientos más prolongados. No hay disponible evidencia suficiente para responder a la pregunta de cuánto tiempo debería un paciente continuar su tratamiento con Duloxetina.

Duloxetina debe ser administrada en dosis de 60 mg/día una vez al día.
Los pacientes deberán ser periódicamente evaluados a fin de determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento.

Desorden de Ansiedad Generalizada

El desorden de anxiedad generalizada es reconocido como una condición crónica. La eficacia de Duloxetina, más allá de las 10 semanas, no ha sido sistemáticamente estudiada. El medico que elige utilizar duloxetina por tiempos prolongados debe evaluar periódicamente la utilidad del tratamiento a largo plazo de la droga para el paciente individual.

Dolor neuropático periférico de origen diabético

Debido a que la evolución de la neuropatía periférica de origen diabético es muy variable y el manejo del dolor es empírico, se debe evaluar la efectividad de Duloxetina en forma individual. La eficacia más allá de las 12 semanas no se ha estudiado sistemáticamente en ensayos controlados por placebo.

Fibromialgia

La fibromialgia es reconocida como una condición crónica. La eficacia de Duloxetina es el manejo de la fibromialgia ha sido demostrada en estudios placebo controlados hasta 3 meses. La eficacia de Duloxetinano fue demostrada en estudios mas prolongados, sin embargo el tratamiento debe basarse en la respuesta individual del paciente.

Poblaciones Especiales

Dosificación para Pacientes con Deterioro Renal.- Duloxetina está contraindicado en pacientes que sufren de enfermedades renales en etapa terminal o enfermedades renales severas (clearance de creatinina <30 mL/min). No se requiere ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada (clearance de creatinina de 30 a 80 mL/min).

Dosificación para Pacientes con Deterioro Hepático.- Así como con todos los antidepresivos, la administración de Duloxetina en pacientes con enfermedad hepática deberá ser abordada con precaución. Los efectos de la duloxetina en pacientes con deterioro hepático han sido estudiados en un número pequeño de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child -Pugh Clase B).
Duloxetina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Uso Pediatrico

No deberá utilizarse en menores de 18 años.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.893

Verónica Orlandi
Apoderada

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

Dosificación para Paciente Ancianos.- No se recomienda el ajuste de las dosis para pacientes mayores sobre la base de la edad. Sin embargo, como con cualquier fármaco efectivo en el tratamiento del Desorden Depresivo Mayor, se deberá tener mucho cuidado al tratar ancianos.
Cuando se individualize la dosis, se deberá tener un cuidado especial al momento de aumentar la dosis.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad
Alergia a la duloxetina ó a cualquiera de los componentes de la fórmula.
Inhibidores de la Monoamino Oxidasa.
Está contraindicado el uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAOs) (ver ADVERTENCIAS).
Glaucoma de Ángulo Estrecho No Controlado
En estudios clínicos, el uso de duloxetina fue asociado a un incremento del riesgo de midriasis; por lo tanto, su uso no es recomendado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no controlado.
Insuficiencia Hepática severa
Insuficiencia Renal severa (Clearance de Creatinina < 30 ml/min)

EMBARAZO Y LACTANCIA

No deberá utilizarse durante el embarazo.
Si el medico considera necesario su uso durante la lactancia, suspenderá la misma.

Inhibidores de Monoamino Oxidasa (IMAOs).- En pacientes que reciben inhibidores de la recaptación de serotonina en combinación con inhibidores de la Monoamino Oxidasa, ha habido reportes de reacciones serias, algunas veces fatales, que incluyen hipertermia, rigidez, mioclonus,inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, y alteraciones en la condición mental que incluyen la agitación extrema que si progresa termina en delirio y coma.
Estas reacciones también han sido reportadas en pacientes que recientemente habían discontinuado el uso de inhibidores de la recaptación de serotonina y que fueron posteriormente iniciados con un IMAO. Algunos casos presentaron características semejantes al síndrome neuroléptico maligno. Los efectos del uso combinado de duloxetina e IMAOs no han sido evaluados en humanos ni en animales. Por lo tanto, ya que la duloxetina es un inhibidor tanto de la recaptacion de serotonina como de la noerpinefrina.
Se recomienda que la Duloxetina no sea usada en combinación con un IMAO.
O por lo menos dentro de los 14 dias de discontinuación del tratamiento con un IMAO basados en la vida media de la duloxetina, se debe considerar dejar pasar por lo menos 5 dias luego de haber concluido el tratamiento con duloxetina antes de comenzar el tratamiento con un IMAO.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Directora Técnica
M.N. 15.693

Imoldi

M.S.M.A.T.
FOLIO
328
MESA DE ENTRADAS

ADVERTENCIAS

Suicidabilidad y Drogas Antidepresivas

Los antidepresivos incrementan el riesgo comparados a placebo de pensamiento suicida y conducta suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes en estudios a corto plazo de síndrome depresivo mayor (DMM) y otros desordenes psiquiátricos.
Si se considera el uso de Duloxetina u otro antidepresivo en un niño, adolescente u hombre joven, debe balancearse el riesgo y el beneficio clínico.
Los estudios a corto plazo no muestran un incremento en el riesgo de suicidabilidad con antidepresivos comparados a placebo en adultos mayores de 24 años, se ha descripto una reducción en el riesgo con antidepresivos comparada con placebo en adultos de 65 años y mas.
Depresión y ciertos desordenes psiquiátricos están por si mismo asociados con incremento del riesgo suicida. Los pacientes de todas las edades quienes comienzan con terapia antidepresiva, deben ser monitorizados apropiadamente y observados estrechamente por empeoramiento clínico, suicidabilidad, o cambios inusuales de conducta.
Familiares y cuidadores deben ser aconsejados para tener una estrecha colaboración, observación y comunicación con el medico tratante.
Duloxetina no esta aprobada para uso pediátrico.

Examen de pacientes para detectar trastorno bipolar: un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. En términos generales, aunque no se ha establecido mediante ensayos controlados, se considera que el tratamiento de tal episodio con sólo un antidepresivo puede aumentar la posibilidad de precipitación de un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas descriptos anteriormente representa tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar un tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en situación de riesgo de un trastorno bipolar; tal examen debe incluir una historia psiquiátrica detallada, que incluya antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Se debe tener en cuenta que el uso de Duloxetina no está aprobado para tratar la depresión bipolar.

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO): (Ver Contraindicaciones)

PRECAUCIONES

Empeoramiento Clínico y Riesgo Suicida.
Pacientes con desorden depresivo mayor (DDM), adultos y niños; pueden experimentar empeoramiento de su depresión y/o la emergencia de ideación suicida y conducta suicida, o cambios inusuales en la conducta, estén o no tomando medicación antidepresiva.
El suicidio es un factor de riesgo conocido de depresión y de otros desordenes psiquiátricos, y estos desordenes son por si mismos los mas fuertes predictores de

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Curán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

A.N.M.A.T. FOLIO 32 MESA DE ENTRADAS

suicidio. Una supervisión cercana de los pacientes de alto riesgo debería acompañar a la terapia inicial.
La práctica clínica con los tratamientos antidepresivos indica que el riesgo de suicidio podría incrementarse en las primeras fases de la recuperación. Las prescripciones de Duloxetina deberán ser por la cantidad menor de cápsulas compatible con el buen manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.
La duloxetina no ha sido estudiada en pacientes menores de 18 años de edad y no se recomienda su uso en dichos pacientes, sin embargo, análisis de datos individuales y grupales de estudios de algunos antidepresivos en condiciones psiquiátricas muestran un potencial incremento del riesgo de pensamientos y conductas suicidas en pacientes pediátricos comparados con placebo. Los datos de seguridad y eficacia obtenidos en adultos con desorden depresivo mayor no se pueden extrapolar a la población pediátrica.
Los médicos tratantes deben instar a sus pacientes a que reporten en cualquier momento cualquier pensamiento o sentimiento aflictivo que tengan.
Familiares y cuidadores de pacientes que están siendo tratados con antidepresivos por desordenes depresivos mayores u otras indicaciones, ambas psiquiátricas y no psiquiátricas, deben estar alertados acerca de la emergencia de agitación,irritabilidad,cambios inusuales en al conducta y otros síntomas descriptos, como así también la emergencia de suicidabilidad y reportar tales síntomas a los profesioanales tratantes. El monitoreo de cualquier anormalidad debe incluir la diaria observación de familiares y cuidadores.

Hepatotoxicidad
Se han descripto reportes de insuficiencia hepática, algunas veces fatal, en pacientes tratados con Duloxetina.
Tal como ocurre con todos los antidepresivos, el uso de duloxetina en paciente con enfermedad hepática debería ser abordado con precaución. Los efectos de la duloxetina en pacientes con deterioro hepático han sido estudiados en un número pequeño de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). En estos pacientes, el clearance de duloxetina fue reducido, las concentraciones plasmáticas se incrementaron, y la vida media se incrementó en aproximadamente 3 veces más que los controles correspondientes a la edad y género.
Duloxetina aumenta el riesgo de elevación de los niveles de transaminasas en suero. En ensayos controlados de desorden depresivo mayor (MDD), se produjeron aumentos de transaminasa alanina (ALT) de más de tres veces el límite superior del rango normal en 0.9% (8 de 930) de los pacientes tratados con Duloxetina y en 0.3% (2 de 652) de los pacientes del grupo de placebo. En ensayos controlados de pacientes con neuropatía periférica de origen diabético (DPN),se observaron aumentos de ALT de más de tres veces el límite superior del rango normal en 1.68% (8 de 477) de los pacientes tratados con Duloxetina y en 0% (0 de 187) de los pacientes del grupo de placebo. La combinación de aumentos de transaminasa y el nivel elevado de bilirrubina, sin evidencia de obstrucción, generalmente se reconoce como un elemento de predicción de lesión hepática grave.
Duloxetina no afecta su habilidad para realizar dichas actividades.
Teniendo en cuenta que Duloxetina y Alcohol pueden interactuar para causar injuria hepática o que duloxetina puede agravar una enfermedad hepática preexistente, duloxetina no debe ser prescripta a pacientes con abuso sustancial de alcohol o evidencia de enfermedad crónica hepática.

Hipotension Ortostatica y Sincope
Hipotensión Ortostatica y Sincope fueron reportadas con dosis terapéuticas de duloxetina.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

A.N.M.A.T. FOLIO 32 MESA DE ENTRADAS

Sincope e Hipotension Ortostatica tienden a manifestarse dentro de la primera semana de terapia, pero puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con duloxetina, particularmente después del incremento de dosis
El riesgo de disminución de la presión sanguínea puede disminuir en pacientes que se encuentran tomando medicación concomitante que induce hipotensión ortostatica (tales como los antihipertensivos) o son potentes inhibidores de la CYP1A2y7 y en pacientes tomando Duloxetina en dosis de 60 mg día.
Se debe aconsejar la suspensión del tratamiento con Duloxetina en pacientes que experimentan hipotensión ortostatica sintomática o sincope durante el tratamiento con Duloxetina.

Activación de Manía / Hipomanía.- En estudios placebo-controlados en pacientes con Desorden Depresivo Mayor, la activación de manía o hipomanía fue reportada en el 0.1% (1/1139) de los pacientes tratados con duloxetina y en el 0.1% (1/777) de los pacientes tratados con placebo. La activación de la manía/hipomanía ha sido reportada en pequeñas proporciones de pacientes con desórdenes del humor tratados con otros fármacos comercializados efectivos en el tratamiento del Desorden Depresivo Mayor. Al igual que con otros agentes, la duloxetina debería ser usada con precaución en pacientes con un historial de manía.

Convulsiones.- La duloxetina no ha sido sistemáticamente evaluada en pacientes con trastornos de convulsión. Estos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. En estudios clínicos placebo-controlados en pacientes con Desorden Depresivo Mayor, las convulsiones ocurrieron en el 0.1%(1/1139) de los pacientes tratados con duloxetina y en el 0% (0/777) de los pacientes tratados con placebo. Tal como ocurre con otros fármacos efecti vos en el tratamiento del Desorden Depresivo Mayor, la duloxetina debería ser prescrita con cuidado en pacientes con un historial de trastornos de convulsión.

Sindrome Serotoninergico o Neuroléptico Maligno
El desarrollo de un síndrome serotoninergico potencialmente fatal o reacciones tipo síndrome neuroléptico maligno han sido reportadas con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y también con inhibidores no selectivos de la recaptacion de serotonina, incluyendo Duloxetina, pero particularmente con el uso concomitante de drogas serotoninergicas (incluyendo triptanos) con drogas que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo IMAOs) o con antisicoticos u otros antagonistas dopaminergicos.
El síndrome serotoninergico puede incluir cambios del status mental (agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica taquicardia, presión sanguínea (lábil, hipertermia),aberraciones neuromusculares (hiperreflexia,incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (nauseas,vomitos,diarrea)
El síndrome serotoninergico es la forma más severa que puede presentar el síndrome neuroléptico maligno, el cual incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, con rápida y posible fluctuación de los signos vitales y cambios del status mental.
Se debe monitorear la emergencia del síndrome serotoninergico sobre los datos tabulados en el NMS I.

Se contraindica el uso de Duloxetina con IMAOs para el tratamiento de la Depresión

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Duren
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.893

A.N.M.A.T. FOLIO 531 MESA DE ENTRADAS

Si el tratamiento conjunto con Duloxetina con un receptor agonista del 5-hidroxitriptamina (triptan) es clínicamente requerido, se aconseja observación cuidadosa del paciente al inicio del tratamiento y con el incremento de dosis.
No se recomienda el uso concomitante de Duloxetina con precursores serotoninergicos (tales como triptófano).
El tratamiento con Duloxetina y cualquier agente dopaminergico, incluyendo antisicoticos, debe ser discontinuado inmediatamente, si los eventos descriptos ocurren y el tratamiento sintomático y de soporte debe ser iniciado.

Glaucoma de Ángulo Estrecho Controlado.- En estudios clínicos, la duloxetina fue asociada con un incremento en el riesgo de midriasis; por lo tanto, ésta debería ser usada cuidadosamente en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho controlado.

Sangrado Anormal
Los inhibidores selectivos y no selectivos de la recaptacion de serotonina,pueden incrementar el riesgo de sangrado
El uso concomitante de aspirina, antiinflamatorios no esteroideos, warfarina y otras drogas anticoagulantes pueden incrementar el riesgo.
Los eventos de sangrado relacionados tanto a inhibidores selectivos de la recapatacion de serotonina como no inhibidores de la recaptacion de serotonina van desde el rango de equimosis, hematomas, epistaxis,y petequias, a hemorragias amenazadoras de la vida.
Se debe prevenir a los pacientes acerca de el riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de duloxetina y antiinflamatorios no esteroideos, aspirina, u otras drogas que afectan al coagulación.

Discontinuación del Tratamiento
Como cualquier otro fármaco efectivo en el tratamiento del Desorden Depresivo Mayor, cuando se discontinúe Duloxetina después de más de una semana de terapia, por lo general se recomienda que la dosificación sea reducida progresivamente para minimizar el riesgo de los síntomas de la discontinuación.
Luego de la discontinuación abrupta en los estudios clínicos placebo –controlado de una duración de hasta 9 semanas, los siguientes síntomas ocurrieron en un porcentaje mayor o igual al 2% y en un porcentaje relativamente más alto de pacientes tratados con duloxetina en comparación con aquellos que discontinuaron el placebo: vértigo, nauseas, dolor de cabeza, parestesia, vómitos, irritabilidad y pesadillas, insomnio, ansiedad e hiperhidrosis.
Pacientes que cambiaron desde o hacia un Inhibidor de la Monoaminooxidasa.
Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la suspensión de un IMAO y la iniciación de una terapia con Duloxetina. Además, se deberán dejar pasar por lo menos 5 días luego de suspender la terapia con Duloxetina antes de empezar una con un IMAO .

Efecto sobre la presión arterial
En ensayos clínicos de pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), el tratamiento con Duloxetina se asoció con aumentos en la presión arterial, con un promedio de 2 mm Hg sistólica y 0.5 mm Hg diastólica, y un aumento en la incidencia de al menos una medición de la presión arterial sistólica superior a 140 mm Hg en comparación con placebo.
La presión arterial se debe medir antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante todo el tratamiento.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Directora Técnica
M.N. 15.593

A.N.M.A.T.
FOLIO
332
MESA DE ENTRADAS

Hiponatremia
La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores no selectivos de la recaptación de serotonina, incluyendo Duloxetina.
La hiponatremia podría estar relacionada en la mayoría de los casos con síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
Se han reportado casos con sodio serico inferior a 110mmol/L y fueron reversibles con la discontinuación de Duloxetina.
Los pacientes ancianos pueden tener riesgo incrementado de desarrollar hiponatremia con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y con inhibidores no selectivos de la recaptación de serotonina.
Se debe considerar la suspensión de Duloxetina en pacientes con hiponatremia sintomática y se debe instituir tratamiento medica apropiado.
Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen cefalea, dificultad en concentración, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad .Casos mas severos y agudos pueden estar asociados con alucinaciones, sincope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

Uso en Pacientes con Enfermedades Concomitantes.- La experiencia clínica con duloxetina en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes, es limitada. No hay información sobre el efecto que las alteraciones en la motilidad gástrica pudiera tener sobre la estabilidad del recubrimiento entérico de la duloxetina. Ya que la duloxetina en un medio ácido es rápidamente hidrolizada a naftol, se recomienda precaución al usar duloxetina en pacientes con condiciones que podrían hacer más lento el vaciado gástrico.
La duloxetina no ha sido sistemáticamente evaluada en pacientes con una historia reciente de infarto al miocardio o angina inestable. Los pacientes con estos diagnósticos por lo general fueron excluidos de los estudios clínicos durante las evaluaciones previas a la comercialización del producto. Sin embargo, se evaluaron los electrocardiogramas de 321 pacientes que recibieron duloxetina en estudios clínicos placebo-controlados y que tuvieron ECGs cualitativamente normales en la línea basal, y los datos indicaron que la duloxetina no está relacionada con el desarrollo de anormalidades ECG clínicamente significativas.
En ensayos clínicos de pacientes con neuropatía periférica de origen diabético controlados por placebo, los pacientes tratados con Duloxetina no tuvieron electrocardiogramas anormales en un porcentaje diferente de los pacientes del grupo de placebo.
En los ensayos clínicos de Duloxetina para el manejo del dolor neuropático asociado con neuropatía periférica de origen diabético, la duración media de la diabetes fue aproximadamente 11 años, el nivel medio de glucosa en sangre en ayuno en la línea de base fue de 163 mg/dL y el nivel medio de hemoglobina A1c (HbA1c) en la línea de base fue de 7.8%. En estos estudios, se observaron pequeños incrementos en el nivel de glucosa en sangre en ayuno en pacientes tratados con Duloxetina, en comparación con el grupo de placebo a las doce semanas y en cuidado de rutina a las 52 semanas. El aumento fue similar en los dos puntos de tiempo. El control general diabético no empeoró según fue evidenciado por los valores promedio de HbA 1c estables y por la ausencia de diferencias en la incidencia de eventos adversos graves y no graves vinculados con la diabetes relativos al placebo o al cuidado de rutina.
A pesar de que no se requieren reducciones en las dosis para pacientes con disfunciones renales de leves a moderadas, ocurrieron incrementos en las concentraciones plasmáticas de duloxetina en pacientes con ESRD y falla renal severa (clearance de creatinina <30 mL/min). Se tiene información limitada sobre los efectos de la duloxetina en dichos pacientes.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

A.N.M.A.T. FOLIO 333 MESA DE ENTRADAS

Interacciones farmacológicas

Informe a su médico de todos los medicamentos que está usando , incluyendo aquellos que Ud.ha adquirido sin receta.

Potencial de Otros Fármacos para Afectar la Duloxetina. -
Tanto el CYP1A2 como el CYP2D6 son responsables del metabolismo de la duloxetina.
Inhibidores del CYP1A2.- El uso concomitante de duloxetina con inhibidores del CYP1A2 no ha sido formalmente estudiado. Ya que el CYP1A2 está involucrado en el metabolismo de la duloxetina, existe el potencial de que tengan concentraciones aumentadas de duloxetina cuando es coadministrada con un inhibidor CYP1A2 (por ejemplo, fluvoxamina o algunos antibióticos quinolónicos).

Inhibidores del CYP2D6.- Ya que el CYP2D6 está involucrado en el metabolismo de la duloxetina, el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de CYP2D6 podría dar como resultado concentraciones más altas de duloxetina.

Potencial de la Duloxetina para Afectar Otros Fármacos
Fármacos Metabolizados por el CYP1A2.- Los estudios de interacción de fármacos *in vitro* demostraron que la duloxetina no induce la actividad de CYP1A2. Por lo tanto, no se anticipa un aumento en el metabolismo de substratos de CYP1A2 (por ejemplo, teofilina, cafeína) que resulten de la inducción, a pesar de que no se han realizado estudios clínicos de inducción. Aunque la duloxetina es un inhibidor de la isoforma CYP1A2, en los estudios *in vitro*, la farmacocinética de teofilina, un substrato de CYP1A2, no fue afectada de manera significativa por la coadministración de duloxetina (60mg dos veces por día). Por consiguiente, es poco probable que la duloxetina tenga un efecto clínicamente significativo en el metabolismo de los substratos del CYP1A2.
Fármacos Metabolizados por el CYP2D6.- La duloxetina es un inhibidor moderado del CYP2D6. Por lo tanto, la coadministración de duloxetina con otros fármacos que son metabolizados por esta isoenzima y que tienen un índice terapéutico más estrecho, o que inhiben esta enzima, debería realizarse con precaución.
Fármacos Metabolizados por el CYP2C9.- La duloxetina no inhibe la actividad enzimática *in vitro* del CYP2C9. Por lo tanto, no se puede anticipar la inhibición del metabolismo de los substratos del CYP2C9, a pesar de que no se han realizado estudios clínicos.
Fármacos Metabolizados por el CYP3A.- Resultados en estudios *in vitro* demostraron que la duloxetina no inhibe o induce la actividad del CYP3A. Por lo tanto, no se puede anticipar un aumento o disminución en el metabolismo de los substrato de CYP3A (por ejemplo, anticonceptivos orales y otros agentes esteroidales) que resultan de la inducción o inhibición, a pesar de que no se han realizado estudios clínicos.
La Duloxetina tuvo, o podría esperarse que tenga, interacciones sin importancia con los siguientes Fármacos:
Fármacos Altamente Unidos a las Proteínas Plasmáticas.- Debido a que la duloxetina está altamente unida a las proteínas plasmáticas, la administración de duloxetina a un paciente que está tomando otro fármaco altamente unido a una proteína, podría causar un incremento en las concentraciones libres del otro fármaco, y potencialmente, esto podría dar como resultado eventos adversos. A la inversa, los efectos adversos también podrían resultar por el desplazamiento de la duloxetina por otros fármacos altamente unidos.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

A.N.M.A.T. FOLIO 334 MESA DE ENTRADAS

Lorazepam.- Bajo condiciones de equilibrio (Steady-State), la duloxetina (60mg C/12 horas) no tuvo efectos sobre la cinética de lorazepam y el lorazepam (2mg C/12 horas) no tuvo efectos sobre la cinética de la duloxetina. La combinación de duloxetina y lor azepam dio como resultado un incremento en la sedación en comparación con el lorazepam solo.
Temazepam.- Bajo condiciones de equilibrio (Steady-State), la duloxetina (20mg c/hora) no tuvo efectos sobre la cinética de temazepam y el temazepam (30mg c/hora) no tuvo efectos sobre la cinética de la duloxetina. Los niveles de duloxetina desmetilada disminuyeron en un 30% presumiblemente debido a la inhibición del CYP2C11. Es poco probable que la inhibición del CYP2C11 tenga efectos clínicamente significativos sobre la duloxetina.

Alcohol.- cuando Duloxetina y Etanol se administraron con una diferencia de varias horas de forma tal que coincidieran las concentraciones máximas de cada uno, Duloxetina no aumentó la deficiencia de las habilidades mentales y motrices causadas por el alcohol.
En la base de datos de los ensayos clínicos con Duloxetina, tres pacientes tratados con Duloxetina tuvieron lesión hepática manifestada por el aumento de los valores de ALT y de bilirrubina total, con evidencia de obstrucción. El uso sustancial y concomitante de Etanol estuvo presente en cada uno de estos casos y esto puede haber contribuido con las anormalidades observadas (ver PRECAUCIONES, Hepatotoxicidad).

Drogas que actúan sobre el sistema nervioso central.- dados los efectos primarios de Duloxetina sobre el sistema nervioso central, debe usarse con precaución cuando se toma en combinación con drogas que actúan sobre el sistema nervioso central o cuando es sustituido por éstas, incluso drogas que tienen un mecanismo de acción similar.

Interacción potencial con drogas que afectan la acidez gástrica.- Duloxetina tiene recubrimiento entérico que resiste la disolución hasta llegar a un segmento del tracto gastrointestinal donde el pH es superior a 5.5. En condiciones extremadamente ácidas, Duloxetina, sin la protección del recubrimiento entérico, puede sufrir hidrólisis y formar naftol. Se aconseja precaución en el uso de Duloxetina en pacientes con condiciones que puedan demorar el vaciado gástrico (por ejemplo, en algunos diabéticos). Las drogas que aumentan el pH gastrointestinal pueden causar una liberación temprana de la Duloxetina. Sin embargo, la co-administración de Duloxetina con antiácidos que contienen Aluminio y Magnesio (51 mEq) o Duloxetina con Famotidina no tuvo ningún efecto significativo en el grado o alcance de absorción de Duloxetina después de la administración de una dosis oral de 40 mg. Se desconoce si la administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones afecta la absorción de Duloxetina.

REACCIONES ADVERSAS

Eventos adversos informados como motivo de interrupción del tratamiento en ensayos controlados por placebo en Trastorno depresivo mayor:
Aproximadamente un 10% de los 1139 pacientes a quienes se les administró Duloxetina en los ensayos controlados por placebo de trastorno depresivo mayor (MDD) discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, comparado con el 4% de los 777 pacientes que recibieron placebo. Las náuseas (Duloxetina 1.4%, placebo 0.1%) fue el único evento adverso común informado como motivo de interrupción y considerado como relacionado con la droga (es decir, la interrupción se produjo al menos en 1% de los pacientes tratados con Duloxetina y con una frecuencia al menos el doble que para el placebo).

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

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

Eventos adversos que se produjeron con una incidencia de 2% o más entre pacientes tratados con Duloxetina en ensayos controlados por placebo en Trastorno depresivo mayor:

Trastornos gastrointestinales.- Náuseas 20%, Sequedad de boca 15%, Constipación 11%, Diarrea 8%, Vómitos 5%.

Trastornos de metabolismo y nutrición: Disminución del apetito 8%, Pérdida de peso 2%.

Trastornos generales.- Fatiga 8%.

Trastornos del sistema nervioso.- Mareos 9%, Somnolencia 7%, Temblor 3%.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.- Aumento de transpiración 6%.

Trastornos vasculares.- Golpes de calor 2%.

Trastornos de los ojos.- Visión borrosa 4%.

Trastornos psiquiátricos.- Insomnio 11%, Ansiedad 3%, Disminución de la libido 3%, Orgasmo anormal 3%.

Trastornos de las mamas y del sistema reproductivo.- Disfunción eréctil 4%, Eyaculación retardada 3%, Disfunción eyaculatoria 3%.

Diferencias de Sexo y Edad.-Los eventos adversos observados en hombres y mujeres fueron generalmente similares, excepto los efectos en la función sexual (descritos más abajo). Los estudios clínicos de Duloxetina no sugieren una diferencia en los índices de eventos adversos en personas mayores o menores de 65 años de edad. Se estudiaron muy pocos pacientes de raza no caucásica para determinar si éstos respondían en forma diferente a la de los pacientes de raza caucásica.

Efectos en la función sexual masculina y femenin.-La escala ASEX (Escala de Experiencia Sexual de Arizona), una medición validada que se diseñó para identificar efectos secundarios sexuales, fue utilizada prospectivamente en cuatro ensayos controlados por placebo de trastorno depresivo mayor (MDD). En estos ensayos los pacientes tratados con Duloxetina experimentaron un aumento significativamente mayor de disfunción sexual medido por el puntaje total ASEX que los pacientes del grupo de placebo.

Incidencia de eventos adversos resultantes del tratamiento relacionado con disfunción sexual en ensayos controlados por placebo de trastorno depresivo.-

Orgasmo anormal.- Hombres 4%, Mujeres 2%.

Disfunción eyaculatoria.- Hombres 3%.

Disminución de la libido.-Hombres 6%, Mujeres 1%.

Disfunción eréctil.- Hombres 4%.

Eyaculación retardada.- Hombres 3%.

Vacilación urinaria.-Duloxetina pertenece a la clase de drogas con un efecto conocido en la resistencia de la uretra. Si se desarrollan síntomas de vacilación urinaria durante tratamiento con Duloxetina, se debe considerar que podrían estar relacionados con la droga.

Cambios en los resultados de análisis de laboratorio.

El tratamiento con Duloxetina en ensayos clínicos controlados por placebo durante un máximo de nueve semanas para trastorno depresivo mayor o trece semanas para neuropatía periférica de origen diabético se asoció con pequeños aumentos de los valores medios respecto de la línea de base hacia el punto final en ALT, AST, CPK y fosfatasa alcalina; se observaron valores infrecuentes, moderados, transitorios y anormales para estos analitos en los pacientes tratados con Duloxetina en comparación con los pacientes del grupo de placebo (ver PRECAUCIONES).

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Directora Técnica
M.N. 15.693

A.N.M.A.T. FOLIO 336 FECHA DE ENTRADA

Cambios en los signos vitales:
El tratamiento con Duloxetina en ensayos clínicos controlados por placebo durante un máximo de nueve semanas para el trastorno depresivo mayor (TDM) con dosis de 40 a 120 mg por día causó aumentos en la presión arterial, en un promedio de 2 mm Hg sistólica y 0.5 mm Hg diastólica comparado con el grupo de placebo, y un aumento en la incidencia de al menos una medición de la presión arterial sistólica superior a 140 mm Hg (ver PRECAUCIONES).
El tratamiento con Duloxetina en ensayos clínicos controlados por placebo durante un máximo de nueve semanas para el trastorno depresivo mayor (TDM) o de trece semanas en ensayos controlados por placebo causó un pequeño aumento en el ritmo cardíaco, en comparación con el grupo de placebo, de aproximadamente 2 latidos por minuto.
Cambios en el peso.-
En los ensayos clínicos controlados por placebo del trastorno depresivo mayor (TDM), los pacientes tratados con Duloxetina durante un máximo de nueve semanas experimentaron una pérdida media de peso de aproximadamente 0.5 kg, en comparación con un aumento medio de peso de aproximadamente 0.2 kg en los pacientes del grupo de placebo.
Cambios en los resultados del electrocardiograma.-Se realizaron electrocardiogramas a 321 pacientes tratados con Duloxetina con trastorno depresivo mayor y 169 pacientes del grupo de placebo en ensayos clínicos que duraron hasta ocho semanas. El Intervalo QT corregido (QTc) en los pacientes tratados con Duloxetina no difirió del de los pacientes del grupo de placebo. No se observaron diferencias clínicamente significativas en los intervalos QT, PR y QRS entre los pacientes tratados con Duloxetina y los del grupo de placebo.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología correspondientes.
No hay antídoto específico para la duloxetina. En caso de sobredosis aguda, el tratamiento deberá consistir en realizar aquellas medidas generales utilizadas en el manejo de sobredosis con cualquier fármaco efectivo en el tratamiento del Desorden Depresivo Mayor.
Se deberá asegurar una adecuada vía respiratoria, oxigenación y ventilación, los ritmos cardíacos y signos vitales deberán ser monitoreados. No se recomienda la inducción de emesis.
De ser necesario, se podría indicar el lavado gástrico con un tubo oral-gástrico de gran calibre con la debida protección de la vía respiratoria, si ésta se realiza pronto luego de la ingestión o en pacientes sintomáticos.
El carbón activado puede ser útil para limitar la absorción de duloxetina desde el tracto gastrointestinal. Se ha demostrado que la administración de carbón activado disminuye el área bajo la curva (ABC) y C_{max} en un promedio de un tercio a pesar de que algunos sujetos tuvieron un efecto limitado del carbón activado. Debido al gran volumen de distribución de este fármaco, no sería beneficioso la diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y transfusión de cambio.
Para manejar la sobredosis, se debe considerar la posibilidad de participación de múltiples fármacos. Una precaución específica incluye pacientes que están tomando o que recientemente han tomado duloxetina y que podrían haber ingerido cantidades excesivas de un ATC. En tal caso, la disminución del clearance del tricíclico y/o sus metabolitos activos podrían aumentar la posibilidad de secuelas clínicamente significativas y extender el tiempo que se necesita para una observación médica cercana (ver PRECAUCIONES, Interacciones de Fármacos).Los médicos deberían considerar ponerse en contacto con centros de control de

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

A.N.M.A.T. FOLIO 337 MESA DE ENTRADAS

envenenamiento para obtener una información adicional sobre el tratamiento de cualquier tipo de sobredosis.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez - Tel.(011) 4962-6666/2247
Hospital Dr. Alejandro Posadas - Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata - Tel.: (0221) 451-5555

CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO
Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.

PRESENTACION
Duloxetina Elea (30 mg): envases conteniendo 15 cápsulas con microgránulos de cubierta enterica.
Duloxetina Elea (60 mg): envases conteniendo 15 y 30 cápsulas con microgránulos de cubierta enterica.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:
Laboratorio ELEA S.A.C.I.F.Y A.
Sanabria 2353 – C1417AZE – Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Director Técnico: Isaac J. Nisenbaum, Farmacéutico.-
Elaborado en Santa Rosa 3676, Victoria, Pdo.de San Fernando, Pcia. de Buenos Aires.

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

p.p. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Directora Técnica
M.N. 15.693

A.N.M.A.T.
FOLIO
338

PROYECTO DE RÓTULO

DULOXETINA ELEA
DULOXETINA 60 MG

Cápsulas con microgránulos de cubierta enterica

Industria Argentina **Venta Bajo Receta Archivada**

FÓRMULA
Cada cápsula de (60 mg) contiene: Duloxetina Clorhidrato (equiv. a 60 mg de Duloxetina) 67.33 mg.
Excipientes: Manitol 97.38 mg; Almidón de Maíz 90.95 mg; Azúcar 35.92 mg; Lauril Sulfato de Sodio 2.516 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 21.56 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa Ftalato 31.76 mg; Alcohol Cetílico 3.176 mg; Dióxido de Titanio 2.318 mg.

POSOLOGÍA / MODO DE ADMINISTRACIÓN
Ver prospecto adjunto

PRESENTACIÓN
Envases conteniendo 15 y 30 cápsulas con microgránulos de cubierta entérica.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:
Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.-

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:
Laboratorio ELEA S.A.C.I.F.Y A.
Sanabria 2353 – C1417AZE – Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Director Técnico: Isaac J. Nisenbaum, Farmacéutico.-
Elaborado en Santa Rosa 3676, Victoria, Pdo.de San Fernando, Pcia. de Buenos Aires.

Lote:

Vencimiento:

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

A.N.M.A.T.
FOLIO
338
MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

DULOXETINA ELEA
DULOXETINA 30 MG

Cápsulas con microgránulos de cubierta enterica

Industria Argentina **Venta Bajo Receta Archivada**

FÓRMULA
Cada cápsula de (30 mg) contiene: Duloxetina Clorhidrato (equiv. a 30 mg de Duloxetina) 33.65 mg.
Excipientes: Manitol 48.69 mg; Almidón de Maíz 45.47 mg; Azucar 17.96 mg; Lauril Sulfato de Sodio 1.258 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 10.78 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa Ftalato 15.88 mg; Alcohol Cetílico 1.588 mg; Dióxido de Titanio 1.159 mg.

POSOLOGÍA / MODO DE ADMINISTRACIÓN
Ver prospecto adjunto

PRESENTACIÓN
Envases conteniendo 15 cápsulas con microgránulos de cubierta enterica.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:
Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.-

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:
Laboratorio ELEA S.A.C.I.F.Y A.
Sanabria 2353 – C1417AZE – Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Director Técnico: Isaac J. Nisenbaum, Farmacéutico.-
Elaborado en Santa Rosa 3676, Victoria, Pdo.de San Fernando, Pcia. de Buenos Aires.

Lote:

Vencimiento:

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Duran
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-017274-08-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1279, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO ELEA S. A. C. I. F. y A, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DULOXETINA ELEA

Nombre/s genérico/s: DULOXETINA CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

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

Forma farmacéutica: CAPSULA CON MICROGRANULOS DE CUBIERTA ENTERICA.

Nombre Comercial: DULOXETINA ELEA.

Clasificación ATC: NO6AX21.

Indicación/es autorizada/s : INDICACIONES Y USO - PARA EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (SEGÚN DSM IV). - DESORDEN DE ANSIEDAD GENERALIZADA - DOLOR NEUROPÁTCO PERIFERICO DE ORIGEN DIABETICO. – FIBROMIALGIA.

Concentración/es: 60 MG de DULOXETINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: DULOXETINA 60 MG. Excipientes: AZUCAR 35.92 MG, DIOXIDO DE TITANIO 2.318 MG, ALCOHOL CETILICO 3.176 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA FTALATO 31.76 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 2.516 MG, ALMIDON DE MAIZ 90.95 MG, MANITOL 97.38 MG, HIDROPROPILMETILCELULOSA 21.56 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR

Presentación: 15 CAPS, 30 CAPS

Contenido por unidad de venta: 15 CAPSULAS Y 60 CAPSULAS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: NO RETIRAR DEL ENVASE HASTA EL MOMENTO DE SU USO; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

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

Forma farmacéutica: CAPSULA CON MICROGRANULOS DE CUBIERTA ENTERICA.

Nombre Comercial: DULOXETINA ELEA.

Clasificación ATC: NO6AX21.

Indicación/es autorizada/s : INDICACIONES Y USO - PARA EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (SEGÚN DSM IV). - DESORDEN DE ANSIEDAD GENERALIZADA - DOLOR NEUROPÁTCO PERIFERICO DE ORIGEN DIABETICO. - FIBROMIALGIA.

Concentración/es: 30 MG de DULOXETINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: DULOXETINA 30 MG. Excipientes: AZUCAR 17.96 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.159 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 10.78 MG, ALCOHOL CETILICO 1.588 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA FTALATO 15.88 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 1.258 MG, ALMIDON DE MAIZ 45.47 MG, MANITOL 48.69 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR

Presentación: 15 CAPS.

Contenido por unidad de venta: 15 CAPSULAS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: NO RETIRAR DEL ENVASE HASTA EL MOMENTO DE SU USO; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO ELEA S. A. C. I. F. y A el Certificado Nº 56627, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 02 MAR 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 1279

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