



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-4328-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 22 de Mayo de 2019

Referencia: 1-0047-0000-0014944-08-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014944-08-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar 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).

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

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

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

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase a la firma LABORATORIO VANNIER S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de la especialidad medicinal de nombre comercial DULOXETINA VANNIER y nombre/s genérico/s DULOXETINA, la que será elaborada en la República Argentina según los datos identificatorios característicos que figuran como Anexo de la presente Disposición.

ARTICULO 2º- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s que consta/n en los documentos IF-2019-03106814-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-03106436-APN-DERM#ANMAT; de prospectos/s que consta/n en IF-2019-03106973-APN-DERM#ANMAT e Información para el paciente que consta en IF-2019-03107160-APN-DERM#ANMAT

ARTICULO 3º- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con los datos Identificatorios característicos autorizados en el Artículo 1º de la presente disposición.

ARTICULO 4º- En los rótulos, prospectos e información para el prospecto autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL, 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.

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 presente Disposición, conjuntamente con los documentos autorizados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS

CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICION ANMAT NRO.

Nombre comercial: DULOXETINA VANNIER

Nombre/s genérico/s: DULOXETINA

Nombre o razón social: LABORATORIO VANNIER S.A.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VICOFER S.R.L. sito en SANTA ROSA N° 3676, VICTORIA, PARTIDO DE SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: CÁPSULA CON MICROGRÁNULOS CON CUBIERTA ENTÉRICA.

Nombre Comercial: DULOXETINA VANNIER.

Clasificación ATC: N06AX21.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (DSM IV). TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA (DSM IV). TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO DE ORIGEN DIABÉTICO. FIBROMIALGIA. DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO CRÓNICO.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: TALCO 48 mg, DIÓXIDO DE TITANIO 30 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 22 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 118 mg, CITRATO DE TRIETILO 9 mg, EUDRAGIT L30 D 44 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 100, 500, 1000 CÁPSULAS, SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PRESENTACIONES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 100, 500, 1000 CÁPSULAS, SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PRESENTACIONES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE (NO MAYOR A 30°C).

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CÁPSULA CON MICROGRÁNULOS CON CUBIERTA ENTÉRICA.

Nombre Comercial: DULOXETINA VANNIER.

Clasificación ATC: NO6AX21.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (DSM IV). TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA (DSM IV). TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO DE ORIGEN DIABÉTICO. FIBROMIALGIA. DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO CRÓNICO.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: DULOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 30 mg.

Excipientes: TALCO 24 mg, DIÓXIDO DE TITANIO 15 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 11 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 59 mg, CITRATO DE TRIETILO 4.5 mg, EUDRAGIT L30 D 22 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 100, 500, 1000 CÁPSULAS, SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PRESENTACIONES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 100, 500, 1000 CÁPSULAS, SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PRESENTACIONES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE (NO MAYOR A 30°C).

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-0014944-08-3

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.05.22 13:33:07 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=cUIT.30715117564
Date: 2019.05.22 13:33:15 -0300'



PROYECTO DE ROTULO Y ETIQUETA

DULOXETINA VANNIER 30 mg

DULOXETINA 30 mg

Cápsulas con microgránulos con cubierta entérica

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: envase conteniendo 10 Cápsulas.

Composición:

Cada cápsula con microgránulos con cubierta entérica de 30 mg contiene

Duloxetina base (como clorhidrato)	30.00 mg
Lactosa monohidrato	59.00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	11.00 mg
Talco	24.00 mg
Eudragit L 30D	22.00mg
Citrato de trietilo	4.50 mg
Dióxido de titanio	15.00 mg

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Conservación: conservar en su envase original a temperatura ambiente no mayor a 30 °C).

**ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE REPETIRSE
SIN UNA NUEVA RECETA MEDICA
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Dirección Técnica: Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Elaborado en: VICROFER SRL Santa rosa 3676. Victoria. Partido de San Fernando. Pcia. De Buenos Aires.

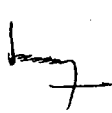

Planta Industrial y Administración: Benito Quinquela Martín 2228, (1296) Buenos Aires.

Teléfono: 4303-4114/4366 - Fax: 4303-4365

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Nota: el mismo texto corresponde para envases conteniendo 10 y 30 cápsulas.


**Nancy Ruiz**
Directora Técnica
N.P. 8858
VANNIER S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinas

IF-2019-03106814-APN-DERM#ANMAT



DULOXETINA VANNIER 30 mg

DULOXETINA 30 mg

Cápsulas con microgránulos con cubierta entérica

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: envase conteniendo 100 Cápsulas.

Composición:

Cada cápsula con microgránulos con cubierta entérica de 30 mg contiene

Duloxetina base (como clorhidrato)	30,00 mg
Lactosa monohidrato	59,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	11,00 mg
Talco	24,00 mg
Eudragit L 30D	22,00mg
Citrato de trietilo	4,50 mg
Dióxido de titanio	15,00 mg

USO HOSPITALARIO

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Conservación: conservar en su envase original a temperatura ambiente no mayor a 30 °C).

**ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE REPETIRSE
SIN UNA NUEVA RECETA MEDICA
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Dirección Técnica: Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Elaborado en: VICROFER SRL Santa rosa 3676. Victoria. Partido de San Fernando. Pcia. De Buenos Aires.

Planta Industrial y Administración: Benito Quinquela Martín 2228, (1296) Buenos Aires.

Teléfono: 4303-4114/4366 - Fax: 4303-4365

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Nota: el mismo texto corresponde para envases conteniendo 100, 500 y 1000 cápsulas para uso hospitalario.



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales

IF-2019-03106814-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-03106814-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 17 de Enero de 2019

Referencia: EX 14944-08-3 Rotulo prod Duloxetina Vannier (30 mg)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.17 09:23:15 -0300'

Rosa Maria Bisio
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.01.17 09:23:16 -0300'



DULOXETINA VANNIER 60 mg

DULOXETINA 60 mg

Cápsulas con microgránulos con cubierta entérica

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: envase conteniendo 10 Cápsulas.

Composición:

Cada cápsula con microgránulos con cubierta entérica de 60 mg contiene

Duloxetina base (como clorhidrato)	60,00 mg
Lactosa monohidrato	118,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	22,00 mg
Talco	48,00 mg
Eudragit L 30D	44,00 mg
Citrato de trietilo	9,00 mg
Dióxido de titanio	30,00 mg

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Conservación: conservar en su envase original a temperatura ambiente no mayor a 30 °C).

**ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE REPETIRSE
SIN UNA NUEVA RECETA MEDICA
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Dirección Técnica: Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Elaborado en: VICROFER SRL Santa rosa 3676. Victoria. Partido de San Fernando. Pcia. De Buenos Aires.

Planta Industrial y Administración: Benito Quinquela Martín 2228, (1296) Buenos Aires.

Teléfono: 4303-4114/4366 - Fax: 4303-4365

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Nota: el mismo texto corresponde para envases conteniendo 10 y 30 cápsulas.



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9659
VANNIER S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

IF-2019-03106436-APN-DERM#ANMAT



DULOXETINA VANNIER 60 mg

DULOXETINA 60 mg

Cápsulas con microgránulos con cubierta entérica

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: envase conteniendo 100 Cápsulas.

Composición:

Cada cápsula con microgránulos con cubierta entérica de 60 mg contiene

Duloxetina base (como clorhidrato)	60,00 mg
Lactosa monohidrato	118,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	22,00 mg
Talco	48,00 mg
Eudragit L 30D	44,00 mg
Citrato de trietilo	9,00 mg
Dióxido de titanio	30,00 mg

USO HOSPITALARIO

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Conservación: conservar en su envase original a temperatura ambiente no mayor a 30 °C).

**ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE REPETIRSE
SIN UNA NUEVA RECETA MEDICA
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Dirección Técnica: Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Elaborado en: VICROFER SRL Santa rosa 3676. Victoria. Partido de San Fernando. Pcia. De Buenos Aires.

Planta Industrial y Administración: Benito Quinquela Martín 2228, (1296) Buenos Aires.

Teléfono: 4303-4114/4366 - Fax: 4303-4365

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Nota: el mismo texto corresponde para envases conteniendo 100, 500 y 1000 cápsulas para uso hospitalario.



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9459
VANNIER S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

IF-2019-03106436-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-03106436-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 17 de Enero de 2019

Referencia: EX 14944-08-3 Rotulo prod Duloxetina Vannier (60 mg)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUII 30715117564
Date: 2019.01.17 09:21:57 -03'00'

Rosa Maria Bisio
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUII
30715117564
Date: 2019.01.17 09:21:58 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO

DULOXETINA VANNIER

DULOXETINA 30 mg y 60 mg

Cápsulas con microgránulos con cubierta entérica

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Composición:

Cada cápsula con microgránulos con cubierta entérica de 30 y 60 mg contiene:

Duloxetina base (como clorhidrato)	30,00 mg	60,00 mg
Lactosa monohidrato	59.00 mg	118.00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	11.00 mg	22.00 mg
Talco	24.00 mg	48.00 mg
Eudragit L 30D	22.00mg	44.00 mg
Citrato de trietilo	4.50 mg	9.00 mg
Dióxido de titanio	15.00 mg	30.00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo. Código ATC: N06AX21.

INDICACIONES Y USO

Duloxetina Vannier está indicado para:

- Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV)
- Trastorno de Ansiedad Generalizada (DSM IV)
- Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético
- Fibromialgia
- Dolor Crónico Musculoesquelético

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Aunque aún se desconocen los mecanismos exactos de la acción antidepresiva, inhibidora del dolor y ansiolítica 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 serotoninérgica 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 monoaminoxidasa (MAO). La duloxetina,

IF-2019-03106973-APN-DEPM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9069
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



dependiendo de la dosis, incrementa los niveles extracelulares de la serotonina y norepinefrina en varias áreas del cerebro de los animales. La duloxetina experimenta un extenso metabolismo, pero no se ha demostrado que los principales metabolitos circulantes contribuyan significativamente en la actividad farmacológica.

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 (Steady – State) se logran luego de 3 días de dosificación. La eliminación de la duloxetina ocurre principalmente a través del metabolismo hepático que involucra a dos isoenzimas del Citocromo P450: la CYP2D6 y la CYP1A2.

Absorción y Distribución: Se logra una buena absorción del clorhidrato de duloxetina administrado por vía oral. Existe un lapso de tiempo de 2 horas y media hasta que empieza la absorción (lapso de T), las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) de duloxetina ocurrirán 6 horas después de la dosis. Los alimentos no afectan la Cmax 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 albumina y a la glicoproteína ácida α -1. La unión de la duloxetina a las proteínas plasmáticas no se ve afectada por el deterioro renal o hepático.

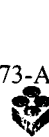
Metabolismo y Eliminación: La Biotransformación y la disposición de la duloxetina en humanos han sido determinadas después de la administración oral de la duloxetina marcada con ¹⁴C. La duloxetina constituye cerca del 3% del material total radiomarcado en el plasma, indicando que esta experimenta un 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-metoxi duloxetina. 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 comparo 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 Cmax, 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 farmacocinéticas 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 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

IF-2019-03106973-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
VANNER S.S.

Laboratorio de Especialidades Médicas



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 estado 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 estado 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, glucurónido de 4-hidroxi duloxetina 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 aun mas con una dosificación múltiple. No se han realizado estudios en pacientes con grado moderado de disfunción renal, pero el análisis farmacocinética de la población sugiere que la disfunción renal leve no tiene efectos significativos en el clearance aparente de la duloxetina. La duloxetina está contraindicada en pacientes con ESRD o insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 mL/min), (ver **CONTRAINDICACIONES, POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

Insuficiencia Hepática.- En pacientes con insuficiencia hepática, 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 con deterioro moderado del hígado (Child-Pugh Clase B) tuvieron un promedio de clearance plasmático de duloxetina de aproximadamente 15% del correspondiente a sujetos saludables de igual género y edad, con un aumento de 5 veces en la exposición media (ABC). A pesar de que la C_{max} fue similar a la de los pacientes normales, en pacientes cirróticos, la vida media fue aproximadamente 3 veces más larga. La duloxetina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática (ver **CONTRAINDICACIONES, POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y DOSIFICACIÓN**).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Duloxetina Vannier se debe ingerir entero y no debe masticarse ni triturarse, no se debe abrir la capsula y su contenido no se debe esparcir en comidas ni mezclarlo con líquidos. Todo esto puede afectar la cubierta entérica. Duloxetina Vannier se puede administrar independientemente de las comidas.

Tratamiento Inicial

Trastorno Depresivo Mayor — La dosis inicial recomendada es de 60 mg una vez al día, independientemente de las comidas. Para algunos pacientes, se aconseja iniciar con 30 mg una vez al día durante 1 semana para que los pacientes puedan adaptarse al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Si bien se demostró que una dosis de 120 mg/día es efectiva, no existen pruebas de que dosis mayores a 60 mg/día brinden otros beneficios. La seguridad de la dosis de 120 mg/día no se ha evaluado adecuadamente.

Trastorno de Ansiedad Generalizada — Para muchos pacientes, la dosis inicial recomendada de Duloxetina Vannier es 60 mg administrada una vez al día. Para algunos pacientes, es aconsejable iniciar con una dosis de 30 mg una vez al día durante 1 semana para que los pacientes puedan adaptarse al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Si bien se demostró que una dosis de 120 mg una vez al día es

IF-2019-03106973-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9638
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



efectiva, no existen pruebas de que dosis mayores a 60 mg/día brinden otros beneficios. Sin embargo, si se decide aumentar la dosis a más de 60 mg una vez al día, el incremento de la dosis debe ser de 30 mg una vez al día. La seguridad de dosis superiores a 120 mg una vez al día no se ha evaluado adecuadamente.

Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético — La dosis recomendada para Duloxetina Vannier es 60 mg administrada una vez al día. No hay pruebas de que dosis mayores a 60 mg brinden otros beneficios significativos y dosis más altas son evidentemente menos toleradas. Para pacientes en quienes la tolerabilidad es una preocupación, se puede considerar una dosis inicial menor.

Puesto que la diabetes frecuentemente se complica con enfermedad renal, se debe considerar una dosis inicial menor y aumento gradual de la dosis en pacientes con deterioro renal.

Fibromialgia — La dosis recomendada para Duloxetina Vannier es de 60 mg administrada una vez al día. El tratamiento debe iniciarse con dosis de 30 mg una vez al día durante 1 semana para que los pacientes se puedan adaptar al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden responder a la dosis inicial. No hay pruebas de que dosis mayores a 60 mg/día brinden otros beneficios, incluso en pacientes que no responden a una dosis de 60 mg, y dosis más alta están asociadas a un índice más alto de reacciones adversas.

Dolor Crónico Musculoesquelético — La dosis recomendada para Duloxetina Vannier es de 60 mg una vez al día. La dosificación se puede iniciar con una dosis de 30 mg durante 1 semana para que los pacientes se puedan adaptar al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. No hay pruebas de que dosis más altas brinden otros beneficios, incluso en pacientes que no responden a la dosis de 60 mg, y dosis más altas están asociadas a un índice más alto de reacciones adversas.

Mantenimiento/Continuación/Tratamiento Extendido

Trastorno Depresivo Mayor — Es de consenso general que los episodios agudos de depresión mayor requieren varios meses o más de terapia farmacológica sostenida. El mantenimiento de la eficacia en el Trastorno Depresivo Mayor se demostró con Duloxetina Vannier como monoterapia. Duloxetina Vannier se debe administrar a una dosis total de 60 mg una vez al día. Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada para dicho tratamiento.

Trastorno de Ansiedad Generalizada — Es de consenso general que los episodios de trastorno de ansiedad generalizada requieren varios meses o más de terapia farmacológica sostenida. El mantenimiento de la eficacia en el Trastorno de Ansiedad Generalizada se demostró con Duloxetina Vannier como monoterapia. Duloxetina Vannier se debe administrar a un rango de dosis de 60-120 mg una vez al día. Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad continuada del tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada de dicho tratamiento.

Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético — Debido a que la progresión de neuropatía periférica diabética es altamente variable y el manejo del dolor es empírico, la efectividad de duloxetina se debe evaluar de manera separada. La eficacia por más de 12 semanas no ha sido sistemáticamente evaluada en estudios controlados con placebo.

Fibromialgia — La fibromialgia se reconoce como una afección crónica. La eficacia de duloxetina en el manejo de fibromialgia se ha demostrado en estudios controlados con placebo de hasta 3 meses. No se demostró la eficacia de duloxetina en estudios más largos; sin embargo, el tratamiento continuado se debe basar en la respuesta de cada paciente.

Dolor Crónico Musculoesquelético — La eficacia de duloxetina no se ha establecido en estudios controlados con placebo más allá de 13 semanas.

IF-2019-03106973-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



Poblaciones Especiales

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

Pacientes con Deterioro Hepático.- Así como con todos los antidepresivos, la administración de Duloxetina Vannier 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 Vannier está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática.

Niños y Adolescentes.- La dosificación para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada Niños y Adolescentes (7 a 17 años de edad) recomendada es una dosis de 30 mg una vez al día durante 2 semanas antes de considerar un incremento a 60 mg diarios. El rango de dosis recomendada es de 30 a 60 mg una vez al día. La dosis máxima es de 120 mg al día.

Mujeres embarazadas.- No existen estudios bien controlados ni adecuados en mujeres embarazadas. Duloxetina Vannier solo debe usarse en el embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo para el feto.

Lactancia.- Debido a que se desconoce la seguridad de duloxetina en infantes, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Duloxetina Vannier.

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 Trastorno Depresivo Mayor, se deberá tener mucho cuidado al tratar ancianos. Cuando se individualice la dosis, se deberá tener un cuidado especial al momento de aumentar la dosis.

Discontinuación del Tratamiento

Se han informado sobre los síntomas asociados con la discontinuación de Duloxetina y otros ISRS e ISRN. Como cualquier otro fármaco efectivo en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor, cuando se discontinúe Duloxetina Vannier 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. Las reacciones adversas después de la interrupción abrupta incluyen: mareos, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, parestesia, irritabilidad, vómitos, insomnio, ansiedad, hiperhidrosis y fatiga (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Pacientes que cambian la medicación desde o hacia un Inhibidor de la Monoaminoxidasa (IMAO)

Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la suspensión de un IMAO y la iniciación de una terapia con Duloxetina Vannier. Por otro lado, se deberán dejar pasar por lo menos 5 días luego de suspender la terapia con Duloxetina Vannier antes de empezar una con un IMAO (**ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Uso de Duloxetina Vannier con otros inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAOs) como linezolid o azul de metileno

No administre Duloxetina Vannier en un paciente que está siendo tratado con linezolid o azul de metileno intravenoso porque hay un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico.

En algunos casos, un paciente que ya está recibiendo tratamiento con Duloxetina Vannier puede requerir tratamiento urgente con linezolid o azul de metileno intravenoso (**ver CONTRAINDICACIONES**). Si hay alternativas aceptables al tratamiento con linezolid o azul de metileno intravenoso están disponibles y los beneficios potenciales de linezolid o azul de metileno intravenoso se consideran superiores a los riesgos del síndrome serotoninérgico en un paciente en particular, Duloxetina Vannier debe interrumpirse

IF-2019-03106973-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
N.P. 3859
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



inmediatamente y se puede administrar linezolid o azul de metileno intravenoso. El paciente debe ser monitoreado para controlar el posible desarrollo de síntomas del síndrome serotoninérgico durante 5 días o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa, lo que ocurra primero. El tratamiento con Duloxetine Vannier se puede reanudar las 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

El riesgo de la administración de azul de metileno por otras vías de administración, tales como tabletas orales o por inyección local o en dosis intravenosas muy inferiores a 1 mg/kg con duloxetine no está claro. El médico debe, sin embargo, ser consciente de la posibilidad del desarrollo de síntomas emergentes del síndrome serotoninérgico con dicho uso (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad

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

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

El uso de inhibidores de la MAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos con Duloxetine Vannier o dentro de los 5 días siguientes a la suspensión del tratamiento con Duloxetine Vannier está contraindicado debido a un mayor riesgo de Reacciones tipo Síndrome de Serotonina o Síndrome Neuroléptico Maligno. El uso de Duloxetine Vannier dentro de los 14 días de dejar de usar un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos también está contraindicado. Al menos deben transcurrir 14 días entre la interrupción del tratamiento con un IMAO y el inicio del tratamiento con Duloxetine Vannier. Por el contrario, al menos 5 días deben transcurrir para Duloxetine Vannier antes de iniciar un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES, POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y Discontinuación del tratamiento**)

Administrar Duloxetine Vannier en un paciente que está siendo tratado con inhibidores de la MAO, como linezolid o azul de metileno por vía intravenosa también está contraindicado debido a un mayor riesgo de Reacciones tipo Síndrome de serotonina o Síndrome Neuroléptico Maligno. (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**)

El riesgo de la administración de azul de metileno por otras vías no intravenosas (tales como tabletas orales o por inyección local) o en dosis intravenosas muy inferior a 1 mg/kg con Duloxetine Vannier no se ha demostrado con certeza la posibilidad de síntomas emergentes de síndrome serotoninérgico con dicho uso. Se debe evaluar dicho riesgo. (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**)

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente incluyendo la historia familiar y personal de suicidios y trastorno bipolar.

Úsese sólo por indicación y bajo vigilancia médica.

- Agravamiento clínico y riesgo de suicidio

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

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

IF-2019-03106973-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 5679
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



Los siguientes síntomas han sido reportados en pacientes adultos y menores de 18 años tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas): 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 descritos 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. (ver **CONTRAINDICACIONES y POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACION – Poblaciones Especiales**)

- Pensamientos suicidas y comportamientos en los niños, adolescentes y adultos jóvenes

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), tanto para adultos y niños, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideación y comportamiento suicida (tendencia suicida) o cambios inusuales en el comportamiento, ya sea o no que estén tomando medicamentos antidepresivos y este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros trastornos psiquiátricos y estos trastornos en sí son los más fuertes predictores de suicidio. Sin embargo, existe una preocupación consistente de que los antidepresivos pueden tener una función en la inducción al empeoramiento de la depresión y aparición de tendencia al suicidio en ciertos pacientes durante las primeras fases del tratamiento.

Análisis agrupados de ensayos clínicos controlados con placebo a corto plazo de los fármacos antidepresivos (ISRS y otros) mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (tendencia suicida) en niños, adolescentes y adultos jóvenes, de edades entre 18-24 años, con trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con placebo en adultos más allá de los 24 años y hubo una reducción con antidepresivos en comparación con placebo en adultos mayores de 65 años.

Tanto en los análisis combinados de ensayos clínicos controlados con placebo en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), u otros trastornos psiquiátricos como en los análisis combinados de los ensayos controlados con placebo en adultos con TDM u otros trastornos psiquiátricos con 9 fármacos antidepresivos hubo una considerable variación en el riesgo de suicidio entre diferentes fármacos pero se observó una tendencia al aumento del riesgo al suicidio en los pacientes más jóvenes para casi todos los fármacos estudiados. No hubo diferencias en el riesgo absoluto de las tendencias suicidas a través de las diferentes indicaciones, con mayor incidencia en el TDM. El riesgo de diferencias (fármaco frente a placebo), sin embargo, fueron relativamente estables dentro de los estratos de edad y en todas las indicaciones. No ocurrieron suicidios en ningún estudio pediátrico. Existieron suicidios en

IF-2019-03106973-AR-DEP/ANMAT





estudios de adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a alguna conclusión sobre el efecto de los fármacos en el suicidio.

Se desconoce si el riesgo de tendencia al suicidio se extiende al uso de plazos mas largo, es decir, más de varios meses.

Sin embargo, existe evidencia sustancial a partir de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con depresión en los que se demuestra que el uso de antidepresivos puede retardar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes que se tratan con antidepresivos para cualquier indicación deben ser monitoreados adecuadamente y observados atentamente en caso de empeoramiento clínico, tendencia al suicidio, y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses del curso de la terapia con el fármaco, o al momento de los cambios de dosis, ya sea que aumente o disminuya.

Los siguientes síntomas, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresión, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotor), hipomanía, y manía, se han informado en pacientes adultos y pediátricos que se tratan con antidepresivos por trastorno depresivo mayor así como por otras indicaciones, tanto psiquiátricas y no-psiquiátricas. A pesar de que no se ha establecido una relación causal entre la aparición de dichos síntomas con el empeoramiento de depresión y/o la emergencia de impulsos suicidas, existe preocupación de que dichos síntomas puedan ser predecesores de la tendencia al suicidio emergente.

Se debe considerar cambio en el régimen terapéutico, incluyendo posible discontinuación del medicamento en pacientes cuya depresión es persistentemente peor, o quienes experimentan una emergente tendencia al suicidio o síntomas que podrían ser precursores del empeoramiento de la depresión o de la tendencia al suicidio, especialmente si estos síntomas son severos, abruptos al inicio o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Si se decide discontinuar el tratamiento, se debe disminuir gradualmente el medicamento tan rápido como sea posible pero reconociendo que la discontinuación puede estar asociada con ciertos síntomas. **(ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y Discontinuación del tratamiento).**

Las familias y cuidadores de los pacientes que se tratan con antidepresivos por trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricas y no-psiquiátricas, deben ser alertados sobre la necesidad de monitorear a los pacientes en caso de surgimiento de agitación, irritabilidad, cambios inusuales del comportamiento y los otros síntomas descritos anteriormente, así como el surgimiento de tendencia al suicidio e informar dichos síntomas inmediatamente al médico tratante. Dicho monitoreo debe incluir observación diaria por parte de las familias y cuidadores. Las prescripciones para Duloxetina Vannier deben ser prescritas por la cantidad más pequeña de cápsulas consistente con un buen manejo del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

- **Evaluación 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 estudios 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 descritos 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,

IF-2019-03106973-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9459
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



trastorno bipolar y depresión. Se debe tener en cuenta que el uso de Duloxetina Vannier no está aprobado para tratar la depresión bipolar.

- Hepatotoxicidad

Ha habido informes de insuficiencia hepática, a veces fatal, en pacientes tratados con duloxetina. Estos casos se han presentado como hepatitis con dolor abdominal, hepatomegalia, y elevación de los niveles de transaminasa a más de 20 veces el límite superior de lo normal con o sin ictericia, reflejando un patrón mixto o hepatocelular de daño hepático. Duloxetina Vannier se debe discontinuar en pacientes que desarrollan ictericia u otra evidencia de disfunción hepática clínicamente significativa y no se debe retomar a menos que se establezca otra causa.

También se han informado casos de ictericia colestática con elevación mínima de niveles de transaminasa. Otros informes post comercialización indican que el aumento de transaminasas, bilirrubina, y fosfatasa alcalina ocurrieron en pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis. La duloxetina aumentó el riesgo de elevación de los niveles de transaminasa en suero en estudios clínicos del programa de desarrollo. Las elevaciones de transaminasa hepática dieron como resultado la discontinuación de 0.3% de los pacientes tratados con duloxetina. En la mayoría de los pacientes, el tiempo promedio para la detección de la elevación de transaminasa era alrededor de 2 meses. En los estudios controlados con placebo en cualquier indicación, para pacientes con valores de alanina-aminotransferasa (ALT) basales normales y anormales, elevación de ALT >3 veces el límite superior de lo normal ocurrió en 1.37% de los pacientes tratados con duloxetina en comparación con 0.49% de los pacientes tratados con placebo. En los estudios controlados con placebo utilizando un diseño de dosis fija, se comprobó una relación de respuesta a la dosis para elevación de ALT y aspartato-aminotransferasa (AST) de >3 veces el límite superior de lo normal y >5 veces el límite superior de lo normal, respectivamente. Debido a que es posible que la duloxetina y el alcohol pueden interactuar para causar daño hepático o que duloxetina puede agravar la enfermedad hepática preexistente, no se debe prescribir Duloxetina Vannier a pacientes que consumen abundante alcohol o que se ha comprobado que tienen enfermedad hepática crónica.

- Hipotensión ortostática y síncope. - Se han referido hipotensión ortostática y síncope con dosis terapéuticas de duloxetina. Tienden a producirse síncope e hipotensión ortostática durante la primera semana de terapia con duloxetina pero pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento especialmente después de aumentar la dosis.

El riesgo de caída de la presión sanguínea puede ser mayor en pacientes que toman medicamentos concomitantes que inducen hipotensión ortostática (como antihipertensivos) o que son inhibidores potentes del CYP1A2 (**ver INTERACCIONES**) y en pacientes tratados con dosis de más de 60 mg de duloxetina por día. Debe considerarse la suspensión de la duloxetina en pacientes que sufren hipotensión ortostática sintomática y/o síncope durante la terapia con duloxetina.

- Reacciones tipo Síndrome de Serotonina o Síndrome Neuroléptico Maligno — Es posible que se desarrolle un síndrome de serotonina o un síndrome neuroléptico maligno con potencial peligro de muerte con los ISRNs e ISRSs solos (por ejemplo paroxetina, fluoxetina), incluyendo el tratamiento con Duloxetina Vannier, pero particularmente cuando se administran concomitantemente con drogas serotoninérgicas (incluyendo triptanos), con drogas que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAOs), con otros antipsicóticos o con otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome de serotonina pueden incluir cambios de estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (p. ej., taquicardia, presión sanguínea inestable, hipertermia), anomalías neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea).

IF-2019-03106973-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



El síndrome de serotonina en su forma más severa puede asemejarse al síndrome neuroléptico maligno que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios en el estado mental. Los pacientes deben ser monitoreados para la aparición de signos y síntomas como los del síndrome de serotonina o el síndrome neuroléptico maligno.

El uso concomitante de Duloxetina Vannier con IMAOs recetados para tratar la depresión está contraindicado (**ver CONTRAINDICACIONES**).

Si el tratamiento concomitante de Duloxetina Vannier con un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (triptano) está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente al principio del tratamiento y cuando se aumenta la dosis. No se recomienda el uso concomitante de Duloxetina Vannier con precursores de serotonina (como triptófano) (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES, INTERACCIONES**).

El tratamiento con Duloxetina Vannier y cualquier agente serotoninérgico o antidopaminérgico concomitante, incluyendo antipsicóticos, debe ser discontinuado inmediatamente si ocurriese cualesquiera de los eventos descritos anteriormente y debe iniciarse un tratamiento sintomático de soporte.

- Sangrado Anormal

ISRSs e ISRNs, incluyendo duloxetina, puede incrementar el riesgo de sangrado. El uso concomitante de aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroides, warfarina y otros anti-coagulantes puede aumentar este riesgo. Los informes de casos y estudios epidemiológicos (diseño de cohorte y control de caso) han demostrado una asociación entre el uso de fármacos que interfieren con la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. Los eventos de sangrado relacionado al uso de ISRS e ISRN han abarcado desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias que ponen en riesgo la vida.

Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de duloxetina y AINES, aspirina u otros fármacos que afectan la coagulación.

- Reacciones graves en la piel

Reacciones graves en la piel, incluyendo eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson (SJS), pueden ocurrir con duloxetina. La tasa de notificación del SJS asociado al uso de duloxetina es superior a la tasa de incidencia de base para la población en general (1 a 2 casos por millón de personas/año). La tasa de notificación general de esta enfermedad grave de la piel se acepta que sea una subestimación debido al subregistro.

Duloxetina Vannier debe suspenderse a la primera aparición de ampollas, descamación de la piel, erosiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad si no hay otra etiología pueda ocasionarlas.

- Discontinuación del Tratamiento con Duloxetina Vannier

Se han evaluado sistemáticamente los síntomas de discontinuación en pacientes que toman duloxetina. Después de una discontinuación abrupta o gradual en estudios clínicos controlados con placebo, los siguientes síntomas ocurrieron en 1% o más y a un índice significativamente más alto en pacientes tratados con duloxetina en comparación con aquellos que discontinuaron el placebo: vértigo, náusea, cefalea, parestesia, fatiga, vómito, irritabilidad, insomnio, diarrea, ansiedad e hiperhidrosis.

Durante la comercialización de otros ISRS e ISRN, ha habido informes espontáneos de eventos adversos que ocurrieron al discontinuar estos fármacos, en particular cuando se discontinuó abruptamente, incluyendo los siguientes eventos: estado disfórico, irritabilidad, agitación, vértigo, trastornos sensoriales (por ejemplo, parestesias tales como sensaciones de descarga eléctrica), ansiedad, confusión, cefalea, letargo, labilidad

IF-2019-0310697 PN-DEP-ANMAT


Directora Técnica
M.P. 9859
VANNIER S.A.
Laboratorio de Especialidades Modulares



emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. A pesar de que estos eventos son por lo general de remisión espontánea, algunos se han informado que son severos.

Se deben monitorear a los pacientes en caso que se presenten estos síntomas cuando se discontinúe el tratamiento con Duloxetina Vannier. Se recomienda una reducción gradual en la dosis en lugar de un cese abrupto siempre que sea posible.

Si los síntomas intolerables ocurren después de reducir la dosis o al momento de discontinuar el tratamiento, entonces se debe considerar retomar la dosis prescrita previamente. Luego, el médico puede continuar reduciendo la dosis pero a un ritmo más gradual. (ver **POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

- **Activación de Manía/Hipomanía.**- En estudios placebo-controlados en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor la activación de manía o hipomanía fue reportada en el 0.1% de los pacientes tratados con duloxetina y en el 0.1% de los pacientes tratados con placebo. No se reportó activación de la manía/hipomanía en estudios controlados con placebo en pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada, Fibromialgia y Dolor Crónico musculoesquelético. La activación de la manía/hipomanía ha sido reportada en pequeñas proporciones de pacientes con trastornos del humor tratados con otros fármacos comercializados efectivos en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor. Al igual que con otros agentes, la duloxetina debería ser usada con precaución en pacientes con un historial de manía.

-**Glaucoma de ángulo cerrado.**-La dilatación de la pupila que se produce al uso siguiente de muchos fármacos antidepresivos incluyendo a la duloxetina puede desencadenar un ataque de cierre angular en un paciente con ángulos estrechos anatómicos que no tiene una iridectomía patente.

- **Convulsiones.**- La duloxetina no ha sido sistemáticamente evaluada en pacientes con trastornos convulsivos. Estos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. En estudios clínicos placebo-controlados en adultos las convulsiones ocurrieron en el 0.02% de los pacientes tratados con duloxetina y en el 0.01% de los pacientes tratados con placebo. Tal como ocurre con otros fármacos efectivos en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor la duloxetina debería ser prescrita con cuidado en pacientes con un historial de trastornos convulsivos.

- **Efectos en la Presión Sanguínea.**- En estudios clínicos controlados con placebo para todas las indicaciones, el tratamiento con duloxetina fue asociado con incrementos de la presión sanguínea en un promedio de 0,5 mm Hg para la presión sistólica y de 0.8 mm Hg para la presión diastólica en comparación con la disminución promedio de 0.6 mm Hg para la presión sistólica y de 0.4 mm Hg para la presión diastólica observada en los pacientes tratados con placebo. No se observó ninguna diferencia significativa en la frecuencia de presión sanguínea elevada (3 visitas consecutivas).

Se debe medir la presión sanguínea antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante todo el tratamiento. (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

- **Hiponatremia.**- La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y con inhibidores de la recaptación de la serotonina/noradrenalina (IRSN), incluyendo Duloxetina Vannier. En muchos casos, dicha hiponatremia aparece como resultado del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). Fueron reportados algunos casos con cantidades de sodio sérico menores a 110 mmol/L los cuales parecieron ser reversibles cuando Duloxetina Vannier fue discontinuada. Pacientes de edad avanzada pueden tener un riesgo mayor de desarrollar hiponatremia con ISRS e IRSN. Pacientes en tratamiento con diuréticos o quienes por el contrario tienen un volumen reducido podrían también tener un riesgo mayor de desarrollar hiponatremia.

La discontinuación de Duloxetina Vannier debe ser considerada en pacientes con hiponatremia sintomática y una intervención médica apropiada debe ser considerada.

IF-2019-03106973-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9650
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Médicas



Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede llevar a una caída. Casos más severos y/o agudos han sido asociados con alucinaciones, síncope, 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 pudieran tener sobre la estabilidad de la cubierta entérica 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 (por ejemplo, algunos diabéticos).

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 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 anomalías ECG clínicamente significativas (**ver REACCIONES ADVERSAS, Cambios de Electrocardiogramas**).

En estudios clínicos de pacientes con neuropatía periférica de origen diabético (sus siglas en inglés, DNP) controlados por placebo, los pacientes tratados con duloxetina no tuvieron electrocardiogramas anormales en un porcentaje diferente de los pacientes del grupo de placebo (**ver REACCIONES ADVERSAS, Cambios en los resultados del electrocardiograma**).

Insuficiencia Hepática.- Duloxetina Vannier no se debe usar en pacientes con enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática (**ver CONTRAINDICACIONES**).

Insuficiencia Renal Severa.- A pesar de que no se requieren reducciones en las dosis para pacientes con disfunciones renales de leves a moderadas, Duloxetina Vannier no se debe usar en pacientes con enfermedad renal terminal o deterioro renal severo (depuración de creatinina <30 mL/min). Incremento de la concentración de duloxetina en plasma, y especialmente de sus metabolitos, ocurren en pacientes con enfermedad renal terminal (que requieren diálisis).

Control Glucémico en Pacientes con Diabetes.- Como se observó en estudios de DPNP, el tratamiento con duloxetina empeora el control glucémico en algunos pacientes con diabetes.

En tres estudios clínicos de duloxetina para el manejo del dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética, la duración promedio de diabetes era de aproximadamente 12 años, la glucosa sanguínea en ayunas basal promedio era 176 mg/dL y la hemoglobina promedio basal A1c (HbA1c) era 7,8%.

En la fase de tratamiento agudo de 12 semanas de estos estudios, se asoció a la duloxetina con un pequeño incremento de la glucosa sanguínea en ayunas promedio en comparación con el placebo. En la fase de extensión de estos estudios, que duró hasta 52 semanas, hubo un aumento de la HbA1c tanto en el grupo de duloxetina como en el grupo de atención rutinaria, la glucosa sanguínea en ayunas aumentó a 12 mg/dL en el grupo de Duloxetina Vannier y disminuyó a 11.5 mg/dL en el grupo de cuidado de rutina. HbA1c aumentó a 0.5% en el grupo de Duloxetina Vannier y a 0.2% en el grupo de cuidado de rutina.

- Retención urinaria.- La duloxetina está dentro de una clase de fármacos conocida por afectar la resistencia uretral. Si los síntomas de vacilación urinaria se desarrollan durante el tratamiento con Duloxetina Vannier, se debe considerar la posibilidad de que podrían estar relacionados con el fármaco. En la experiencia post comercialización, se ha

IF-2019-03106973-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
-Directora Técnica
M.P. 9659
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



observado casos de retención urinaria. En algunos casos de retención urinaria asociada con el uso de duloxetina, se ha requerido hospitalización y/o cateterismo.

- **Pruebas de Laboratorio.**- No se recomiendan pruebas específicas de laboratorio.

- **Medicamentos que contienen duloxetina.**- La duloxetina se podría utilizar bajo diferentes nombres comerciales en varias indicaciones. Se debe evitar el uso de más de uno de estos productos de forma conjunta.

INTERACCIONES

Tanto el CYP1A2 como el CYP2D6 son responsables del metabolismo de la duloxetina.

Potencial de Otros Fármacos para afectar a la Duloxetina

Inhibidores del CYP1A2.- Cuando se coadministraron 60 mg de duloxetina con 100 mg de fluvoxamina, un potente inhibidor de CYP1A2, a sujetos masculinos, el área bajo la curva (ABC) de la duloxetina aumentó aproximadamente 6 veces, la Cmax aumentó alrededor de dos veces y media y el t1/2 de la duloxetina aumentó aproximadamente 3 veces. Otros fármacos que inhiben el metabolismo del CYP1A2 incluyen cimetidina y antibióticos quinolónicos como ciprofloxacina y enoxacina.

Inhibidores de CYP2D6.- Ya que el CYP2D6 está involucrado en el metabolismo de la duloxetina, el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de CYP2D6 puede dar como resultado concentraciones más altas de duloxetina. La Paroxetina (20 mg una vez al día) disminuyó el clearance plasmático aparente de duloxetina (40 mg una vez al día) en aproximadamente 35% y se esperan grados de inhibición mayores con dosis más altas de Paroxetina. Efectos similares se podrían esperar con otros inhibidores de CYP2D6 (por ejemplo, fluoxetina, quinidina).

Inhibición dual de CYP1A2 y CYP2D6.- La administración concomitante de 40 mg de duloxetina dos veces al día con 100 mg de fluvoxamina, un potente inhibidor de CYP1A2, a sujetos metabolizadores lentos de CYP2D6 resultó en un aumento de 6 veces en el ABC de duloxetina y su Cmax.

Inductores de CYP1A2.- Los análisis farmacocinéticos en la población han mostrado que los fumadores tienen concentraciones plasmáticas de duloxetina casi un 50 % más bajas que los no fumadores.


Medicamentos que interfieren con la hemostasia (por ejemplo, AINES, aspirina y warfarina).- La liberación de serotonina por las plaquetas juega un rol importante en la hemostasia. Los estudios epidemiológicos de caso-control y diseño de cohortes han demostrado una asociación entre el uso de drogas psicotrópicas que interfieren con la recaptación de serotonina y la ocurrencia de hemorragia digestiva alta, también demostrado que el uso simultáneo de un AINES o aspirina pueden potenciar el riesgo de hemorragia. Se han reportado efectos anticoagulantes alterados, incluyendo el aumento de hemorragia, cuando se administran ISRS o IRSN concomitantemente con warfarina.

Los pacientes que reciben tratamiento con warfarina deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se inicie o discontinúe el tratamiento con duloxetina. Los pacientes que reciben tratamiento con warfarina deben ser monitorizados cuidadosamente cuando duloxetina se inicia o interrumpe.

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 del CYP1A2, por lo tanto no se espera un aumento del metabolismo de sustratos de CYP1A2 (por ejemplo, teofilina, cafeína) como resultado de la inducción, aunque estudios clínicos de inducción no se han desarrollado. Duloxetina es un inhibidor de la isoforma de CYP1A2 en estudios in vitro. En dos estudios clínicos el aumento promedio (90% intervalo de confianza) del ABC de teofilina fue 7% (1%-15%) y 20% (13%-27%) al co-administrar con duloxetina (60 mg dos veces al día).

IF-2019-03106973 PN-DEPM#ANMAT


Directora Técnica
M.P. 9859
VIANER S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



Fármacos Metabolizados por el CYP2D6.- La duloxetina es un inhibidor moderado del CYP2D6. Cuando la duloxetina fue administrada por encima del máximo de la dosis recomendada (60 mg dos veces por día) con una dosis única de 50 mg de desipramina, un sustrato del CYP2D6, el área bajo la curva (ABC) de la desipramina aumentó 3 veces. Por lo tanto, la coadministración de duloxetina con otros fármacos que son metabolizados por esta isoenzima y que tienen un índice terapéutico más estrecho, incluyendo ciertos antidepresivos (antidepresivos tricíclicos [ATCs] tales como nortriptilina, amitriptilina e imipramina y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina [ISRS] como fluoxetina), fenotiazinas y antiarrítmicos de Tipo 1C (por ejemplo propafenona, flecainida, encainida) o que inhiben esta enzima (por ejemplo, paroxetina, quinidina) debería ser enfocada con precaución. Las concentraciones plasmáticas de los ATC podrían necesitar ser monitoreadas y las dosis de los ATC podrían necesitar ser reducidas si un ATC va a ser co-administrado con duloxetina. Debido al riesgo de arritmias ventriculares serias y muerte súbita potencialmente asociada con niveles plasmáticos elevados de tioridazina, no se deberían co-administrar duloxetina y tioridazina.

Fármacos Metabolizados por CYP2C9.- Duloxetina no inhibe la actividad enzimática in vitro de CYP2C9. Por lo tanto, la inhibición del metabolismo de los sustratos de CYP2C9 no es anticipada, aunque no se han desarrollado estudios clínicos.

Fármacos Metabolizados por el CYP3A.- Los resultados de estudios in vitro demostraron que la duloxetina no inhibe ni induce la actividad del CYP3A. Por lo tanto, y a pesar de que no se han realizado estudios clínicos, no se puede anticipar un aumento o disminución en el metabolismo de los sustratos de CYP3A (por ejemplo, anticonceptivos orales y otros agentes esteroideos) que resultan de la inducción o inhibición.

Fármacos Metabolizados por CYP2C19.- Los resultados de los estudios in vitro demuestran que duloxetina no inhibe la actividad de CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Por lo tanto, no se anticipa la inhibición del metabolismo de los sustratos CYP2C19, aunque no se han desarrollado estudios clínicos.

La Duloxetina podría tener una Interacción clínicamente importante con los siguientes Fármacos:

Medicamentos serotoninérgicos.-

Basándose en el mecanismo de acción de los ISRSs y IRSNs, incluyendo Duloxetina Vannier, y el potencial riesgo para síndrome serotoninérgico, se recomienda precaución cuando se use Duloxetina Vannier en co-administración con otros medicamentos que pueden afectar los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos, como los triptanos, linezolid (un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo), litio, tramadol, o hierba de San Juan. No se recomienda el uso concomitante de duloxetina con otros ISRSs, IRSNs o triptófano.

Triptanos.- Ha habido reportes raros post-comercialización de síndrome serotoninérgico con el uso de un ISRS y un triptano. Si el tratamiento concomitante de Duloxetina Vannier con un triptano es clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y cuando se incrementa la dosis.

Alcohol.- Cuando duloxetina y etanol fueron administradas con algunas horas de diferencia, de tal forma que los picos de las concentraciones de cada uno coincidieran, la duloxetina no aumentó el deterioro de las habilidades motoras y mentales provocadas por el alcohol. Sin embargo, como la administración no fue simultánea, el efecto de la ingestión de etanol sobre la estabilidad de la cubierta entérica es desconocido. Por ello, no es recomendable el uso concomitante de la duloxetina y alcohol.

Fármacos que actúan sobre el Sistema Nervioso Central.- Dado que los principales efectos de duloxetina son sobre el SNC, ésta deberá ser usada con precaución cuando sea tomada en combinación o cuando sea sustituida por otros fármacos de acción central, incluyendo aquellos con un mecanismo de acción similar, alcohol y medicamentos

IF-2019-03106973-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9850
VANNIER S.A.

Asociación de Especialidades Medicinales



sedantes (p.ej., benzodiazepinas, morfinomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos sedantes). El uso concomitante de otros fármacos con actividad serotoninérgica (por ejemplo ISRN, ISRS, triptanos o tramadol) podría resultar en síndrome serotoninérgico.

Potencial Interacción con Fármacos que afectan la acidez gástrica.- La duloxetina tiene una cubierta entérica que resiste la disolución hasta alcanzar un segmento del tracto gastrointestinal donde el pH excede 5.5. En condiciones extremadamente ácidas, la duloxetina, no protegida por una cubierta entérica, podría sufrir hidrólisis para formar naftol. Los fármacos que elevan el pH gastrointestinal pueden conducir a una liberación más temprana de la duloxetina. Sin embargo, la coadministración de duloxetina con antiácidos que contengan aluminio y magnesio (51 mEq) o duloxetina con famotidina, no tuvieron efecto significativo en la velocidad ó extensión de la absorción de la duloxetina luego de la administración de una dosis oral de 40 mg. Se desconoce si la administración concomitante de inhibidores de bomba de protones afecta la absorción de la duloxetina.

Inhibidores de la Monoaminoxidasa.- Debido al riesgo del síndrome serotoninérgico, no se debe utilizar duloxetina en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAOs), o por lo menos no dentro de los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con un IMAO. Debido a la vida media de duloxetina, deben transcurrir al menos 5 días desde la interrupción del tratamiento con Duloxetina Vannier y el inicio del tratamiento con un IMAO (**ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

El riesgo del síndrome serotoninérgico con inhibidores selectivos reversibles de la monoaminoxidasa, como moclobemida, es más bajo. No obstante, no se recomienda el uso en combinación de Duloxetina Vannier con inhibidores de la MAO reversibles selectivos.

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.

Lorazepam.- Bajo condiciones de estado de equilibrio (steady-state), la duloxetina (60 mg C/12 horas) y lorazepam (2 mg C/12 horas), la farmacocinética de la duloxetina no fue afectada por la co-administración.

Temazepam.- Bajo condiciones de estado de equilibrio (steady-state) la duloxetina (20 mg antes de acostarse) y temazepam (30mg antes de acostarse), la farmacocinética de duloxetina no fue afectada por la co-administración.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis.- La duloxetina fue administrada en la dieta para ratones y ratas durante 2 años. En ratones hembras que recibieron duloxetina en dosis de dieta de aproximadamente 140 mg/kg/día (5 veces la dosis máxima recomendada en humanos [MRHD] sobre una base de mg/m²), hubo un incremento en la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares; el nivel de no-efecto fue de aproximadamente 50 mg/kg (2 veces la MRHD sobre una base de mg/m²). La incidencia tumoral no aumentó en ratones machos que recibieron duloxetina en dosis de dieta de hasta aproximadamente 100 mg/kg/día (3 veces la MRHD sobre una base de mg/m²). En ratas hembras, dosis de dieta de duloxetina de hasta aproximadamente 27 mg/kg/día (2 veces la MRHD sobre una base de mg/m²) o aproximadamente 36 mg/kg/día en machos (3 veces la MRHD sobre una base de mg/m²) no aumentaron la incidencia de tumores.

Mutagénesis.- La duloxetina no fue mutagénica en el estudio de mutación bacteriana reversa in vitro (prueba de Ames) y no fue clastogénica en una prueba de aberración

IF-2019-03106973-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9850
VANNIER S.A.



cromosomal in vivo en células de la médula ósea de ratones. Adicionalmente, la duloxetina no fue genotóxica en un estudio in vitro de mutación de genes en mamíferos en células de linfoma de ratón ni en un estudio de síntesis in vitro de DNA no programado (UDS) en hepatocitos primarios de rata; la duloxetina tampoco indujo el intercambio de cromátides hermanas en la médula ósea de hamsters Chinos in vivo.

Deterioro de la Fertilidad.- La duloxetina administrada oralmente ya sea en ratas machos ó hembras antes ó durante el apareamiento en dosis diarias de hasta 45 mg/kg 7 veces la dosis humana máxima recomendada [MRHD, 60 mg/día] y 4 veces la dosis humana de 120 mg/día sobre una base de mg/m²) no alteró el apareamiento o fertilidad.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

No debe usarse Duloxetina Vannier durante el embarazo

Efectos teratogénicos.- Estudios de reproducción en animales han demostrado que la duloxetina tiene efectos adversos en el desarrollo post natal y embrio/fetal. No existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Duloxetina Vannier se debe utilizar durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos no-teratogénicos.- Neonatos expuestos a ISRS o IRSN tarde en el tercer trimestre han desarrollado complicaciones que han requerido una hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación asistida. Estas complicaciones pueden aparecer inmediatamente después del parto. Hallazgos clínicos reportados incluyeron dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonia, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad y llanto constante. Estas características son consistentes con el efecto tóxico directo de los ISRSs o IRSNs o, posiblemente, con un síndrome de discontinuación del fármaco. Debe notarse también que, en algunos casos, el cuadro clínico es consistente con un síndrome serotoninérgico. El médico debe considerar cuidadosamente los riesgos potenciales y beneficios del tratamiento cuando se tratan mujeres embarazadas con Duloxetina Vannier durante el tercer trimestre del embarazo. El médico tratante debe considerar retirar Duloxetina Vannier gradualmente en el tercer trimestre del embarazo.

Trabajo de Parto y Alumbramiento

Se desconoce el efecto de la duloxetina en el trabajo de parto y alumbramiento en humanos. La duloxetina debería ser usada durante el trabajo de parto y alumbramiento sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No debe usarse Duloxetina Vannier durante la lactancia. En caso de ser necesaria la administración de duloxetina Vannier se deberá suspender la lactancia.

La duloxetina y/o sus metabolitos son excretados en la leche de ratas que están amamantando. La duloxetina se excreta en la leche de mujeres lactantes. La dosis infantil diaria calculada en términos de mg/kg es de aproximadamente el 0,14% de la dosis materna. Ya que se desconoce la seguridad de la duloxetina en los bebés, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con Duloxetina Vannier.

Uso en Niños y Adolescentes

Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)- En pacientes pediátricos de entre 7 y 17 años se ha demostrado eficacia en un estudio clínico controlado con placebo de 10 semanas. Duloxetina demostró superioridad terapéutica frente al placebo medida (Pediatric Anxiety Rating Scale, PARS) para el Trastorno de ansiedad Generalizado de gravedad. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 7 años de edad.

IF-2019-03106973-APN-DERM#ANMAT





Trastorno Depresivo Mayor (TDM) - No se demostró eficacia en dos ensayos clínicos controlados con placebo de 10 semanas realizados con pacientes pediátricos con TDM de 7-17 años de edad. Ni la duloxetina ni un control activo (indicado para el tratamiento de la depresión pediátrica) fue superior al placebo. Por lo tanto, la seguridad y la eficacia de duloxetina no se han establecido en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad con trastorno depresivo mayor.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos fueron náuseas, dolor de cabeza, pérdida de peso y dolor abdominal. Disminución del apetito y pérdida de peso se han observado en asociación con el uso de los ISRS y los IRSN. Se debe realizar un seguimiento periódico de peso y crecimiento en niños y adolescentes tratados con un IRSN como duloxetina (**ver REACCIONES ADVERSAS**).

En el uso de duloxetina en un niño o adolescente se debe sopesar los riesgos potenciales con la necesidad clínica (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Datos del uso de duloxetina en animales de experimentación - administración de duloxetina a ratas jóvenes desde día el 21 (destete) hasta el día 90 (adulto) dio lugar a una disminución del peso corporal que persiste en la edad adulta pero se recuperó cuando se interrumpió el tratamiento. Se observó un ligero retraso (~ 1,5 días) en la maduración sexual en las hembras sin ningún efecto sobre la fertilidad y un retraso en el aprendizaje de una tarea compleja en la edad adulta que no se observó después de la interrupción de ltratamiento con duloxetina. Estos efectos se observaron en la dosis máxima de 45 mg/kg/ día (2 veces la dosis humana máxima recomendada para un niño); No se observaron efectos a dosis de 20 mg/kg/ día (=1 veces la dosis humana máxima recomendada, para un niño).

Uso Geriátrico

De los pacientes enrolados en estudios clínicos con duloxetina para Trastorno Depresivo Mayor el 5,9% tenían 65 años de edad o más. De los pacientes enrolados en estudios clínicos con duloxetina para Dolor crónico debido a osteoartritis y Dolor crónico en la zona lumbar el 28,6% tenían 65 años de edad o más. De los pacientes enrolados en estudios clínicos con duloxetina para Dolor neuropático periférico de origen diabético el 33% tenían 65 años de edad o más. De los pacientes enrolados en estudios clínicos con duloxetina para Fibromialgia el 7,9% tenían 65 años de edad o más. Los estudios clínicos con duloxetina para Trastorno de Ansiedad Generalizado no incluyeron suficientes pacientes con 65 años de edad o más como para determinar si ellos responderían de una manera diferente que los pacientes más jóvenes. En general, en los estudios para Trastorno Depresivo Mayor, Dolor neuropático periférico de origen diabético, Fibromialgia, Dolor crónico debido a osteoartritis y Dolor crónico en la zona lumbar no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia entre pacientes de 65 años o más que para pacientes más jóvenes. Otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en las respuestas de pacientes mayores y jóvenes, sin embargo, no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación y en otras partes del prospecto:

- Pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).
- Hepatotoxicidad (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).
- Hipotensión ortostática y síncope (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).
- Reacciones tipo Síndrome de Serotonina o Síndrome Neuroléptico Maligno (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

IF-2019-03106973-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
N.º P. 9359
WIPNER S.A.



- Sangrado anormal (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).
- Las reacciones graves en la piel (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).
- La interrupción del tratamiento con Duloxetina Vannier (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).
- La activación de manía/hipomanía (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).
- El glaucoma de ángulo cerrado (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).
- Las convulsiones (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).
- Efectos sobre la presión arterial (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).
- Interacciones medicamentosas (**ver INTERACCIONES**).
- Hiponatremia (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).
- Retención urinaria (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Reacciones adversas más comunes en adultos

Ensayos clínicos agrupados para todas las indicaciones aprobadas - Los efectos adversos más frecuentes observados en los pacientes tratados con duloxetina (con una incidencia de al menos el 5% y al menos del doble de la incidencia de los pacientes tratados con placebo) fueron náuseas, sequedad de boca, somnolencia, estreñimiento, disminución del apetito e hiperhidrosis.

Dolor neuropático periférico diabético - Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los pacientes tratados con duloxetina, como se define más arriba, fueron náuseas, somnolencia, disminución del apetito, estreñimiento, hiperhidrosis y sequedad de boca.

Fibromialgia - Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los pacientes tratados con duloxetina, como se define más arriba, fueron náuseas, sequedad de boca, estreñimiento, somnolencia, disminución del apetito, hiperhidrosis y la agitación.

Dolor crónico debido a la osteoartritis - Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los pacientes tratados con duloxetina, como se define más arriba, fueron náuseas, fatiga, estreñimiento, sequedad de boca, insomnio, somnolencia y mareos.

Dolor lumbar crónico - Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los pacientes tratados con duloxetina, como se define más arriba, fueron náuseas, sequedad de boca, insomnio, somnolencia, estreñimiento, mareos y fatiga.

La interrupción del tratamiento con duloxetina (particularmente cuando se lleva a cabo de forma brusca) con frecuencia conduce a la aparición de síntomas de discontinuación. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), fatiga, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, irritabilidad, diarrea, hiperhidrosis y vértigo. Generalmente, para los ISRS y IRSN estos acontecimientos son de leve a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Se recomienda por lo tanto que cuando ya no sea necesario continuar el tratamiento con duloxetina, se realice una reducción gradual de la dosis (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES, POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN, Discontinuación del tratamiento**).

Efectos sobre la Función Sexual Masculina y Femenina

A pesar de que los cambios en el deseo sexual, el desempeño sexual y la satisfacción sexual ocurren con frecuencia como manifestaciones de un trastorno psiquiátrico o de la diabetes, estos también pueden ser una consecuencia del tratamiento farmacológico. En particular, algunas evidencias sugieren que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) pueden causar tales experiencias sexuales adversas. Sin embargo, cálculos confiables acerca de la incidencia y severidad de experiencias adversas que involucran el deseo sexual, desempeño y satisfacción sexual son difíciles de obtener en parte debido a que los pacientes y médicos pueden estar reacios a discutir dichos problemas y no son voluntariamente reportados. En consecuencia, los estimados acerca

IF-2019-03106973-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



de la incidencia de experiencias y desempeños sexuales adversos citados en las literaturas del producto probablemente subestimen su incidencia real.

La Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX), una medida válida diseñada para identificar efectos sexuales secundarios, fue usada eventualmente en 4 estudios placebo-controlado. En estos estudios, los pacientes tratados con duloxetina experimentaron una disfunción sexual significativamente mayor, tal como se midió según la puntuación total en ASEX, en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los análisis de género mostraron que esta diferencia ocurrió sólo en pacientes masculinos. Los varones tratados con duloxetina experimentaron mayor dificultad con disfunción eréctil (ASEX punto 3) y con la habilidad para alcanzar el orgasmo (ASEX punto 4) que los varones tratados con placebo. Las mujeres no experimentaron una disfunción sexual mayor con la duloxetina que con el placebo tal como se midió mediante la puntuación total del ASEX. Mientras sea difícil conocer el riesgo preciso de disfunción sexual relacionada con el uso de duloxetina, los médicos deberían preguntar rutinariamente acerca de dichos posibles efectos secundarios.

Síntomas Urinarios

La duloxetina es una clase de fármaco conocida por afectar la resistencia de la uretra. Si se desarrollan síntomas de intermitencia urinaria durante la micción mientras el paciente está en tratamiento con duloxetina, se debería tomar en cuenta que estos podrían estar relacionados con el fármaco.

Se han observado algunos casos de retención urinaria. En algunos casos, hubo necesidad de hospitalización y/o cateterización.

Cambios en los resultados de análisis de Laboratorio

El tratamiento con duloxetina, en estudios clínicos placebo-controlado de hasta 9 semanas de Trastorno Depresivo Mayor y de hasta 13 semanas de Dolor Neuropático Periférico de origen diabético, estuvo relacionado con pequeños incrementos promedio desde la línea base hasta el punto final en ALT, AST, creatinfosfocinasa (CPK por sus siglas en inglés) y fosfatasa alcalina; se observaron valores anormales, modestos y transitorios para estos análisis en un pequeño porcentaje de pacientes tratados con duloxetina, pero sólo ALT mostró una diferencia significativa en comparación con los pacientes tratados con placebo (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Cambios en los Signos Vitales

En estudios clínicos controlados con placebo para todas las indicaciones aprobadas los incrementos promedios en

la presión sistólica y en la presión diastólica para los pacientes tratados con duloxetina fueron de 0,07 mm Hg y de 0,62 mm Hg respectivamente comparado con las disminuciones promedios de 1,31 mm Hg y 0,73 mm Hg de las mismas.

No hubo diferencia significativa en la frecuencia de la presión sanguínea elevada sostenida (3 mediciones consecutivas).

Cambios en el Peso

En los estudios clínicos placebo-controlado, pacientes con Trastorno Depresivo Mayor y pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada tratados con duloxetina durante 10 semanas experimentaron una pérdida de peso promedio de aproximadamente 0.5 kg en comparación con el aumento de peso promedio de aproximadamente 0.2 kg en los pacientes tratados con placebo.

En estudios clínicos para Dolor Periférico de origen diabético, Fibromialgia, Dolor Crónico debido a osteoartritis y Dolor lumbar crónico los pacientes tratados con duloxetina hasta por 26 semanas experimentaron una pérdida de peso promedio de aproximadamente 0,6 kg, en comparación con el aumento de peso promedio de aproximadamente 0,2 kg que tuvieron los pacientes tratados con placebo. En un estudio a largo plazo (60 semanas) no controlado para Fibromialgia, los pacientes tratados con duloxetina tuvieron un incremento

IF-2019-03106973-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 8453
UNIMED S.A.



de peso promedio de 0,7 kg. En un estudio a largo plazo de 54 semanas (13 semanas controladas con placebo – fase aguda; 41 semanas no controladas – fase de extensión) para Dolor lumbar crónico, los pacientes tratados con duloxetina tuvieron una disminución de peso promedio de 0,6 kg durante las 13 semanas de la fase aguda y luego un aumento del peso promedio de 1,4 kg durante las 41 semanas de la fase de extensión.

Cambios en los resultados del Electrocardiograma

Los electrocardiogramas obtenidos de pacientes tratados con duloxetina que sufrían Trastorno Depresivo Mayor y de pacientes tratados con placebo en estudios clínicos de una duración de hasta 8 semanas mostraron que la tasa corregida del intervalo QT (QTc) en pacientes tratados con duloxetina no se diferencia de aquel observado en los pacientes tratados con placebo. No se observaron diferencias clínicamente significativas para los intervalos QT, PR y QRS entre los pacientes tratados con duloxetina y los tratados con placebo. Se realizaron electrocardiogramas a pacientes con neuropatía periférica de origen diabético (sus siglas en inglés, DNP) tratados con duloxetina y pacientes del grupo de placebo en estudios clínicos que duraron hasta trece semanas y se observó que 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 las mediciones de los intervalos QT, PR, QRS, o QTc de los pacientes tratados con duloxetina y los del grupo de placebo.

Otros eventos adversos observados

La siguiente es una lista de las reacciones adversas que surgieron en el tratamiento informadas por los pacientes tratados con duloxetina en estudios clínicos.

Las reacciones se clasifican en función del sistema corporal de acuerdo con las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes son aquellas que ocurren en al menos 1/100 pacientes; reacciones adversas no frecuentes son las que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; reacciones raras son aquellas que ocurren en menos de 1/1000 pacientes.

Trastornos cardíacos — Frecuente: palpitaciones; Infrecuente: infarto al miocardio y taquicardia.

Trastornos del oído y laberinto — Frecuente: vértigo; Infrecuente: dolor de oído y tinnitus.

Trastornos endocrinos — Infrecuente: hipotiroidismo.

Trastornos oculares — Frecuente: visión borrosa; Infrecuente: diplopía y trastorno visual.

Trastornos gastrointestinales — Frecuente: flatulencia; Infrecuente: eructación, gastritis, halitosis, y estomatitis;

Raro: úlcera gástrica, hematoquezia, y melena.

Trastornos Generales y Afecciones del Sitio de Administración — Frecuente: escalofríos/rigidez; Infrecuente: sensación extraña, sensación de calor y/o frío, malestar general, sed; Raro: marcha anormal.

Infecciones e Infestaciones — Infrecuente: gastroenteritis y laringitis.

Investigaciones — Frecuente: aumento de peso; Infrecuente: aumento de colesterol en la sangre.

Trastornos en el Metabolismo y Nutrición — Infrecuente: deshidratación e hiperlipidemia; Raro: dislipidemia.

Trastornos del Tejido Musculoesquelético y Conectivo — Frecuente: dolor musculoesquelético; Infrecuente: rigidez muscular y debilidad muscular.

Trastornos del Sistema Nervioso — Frecuente: disgeusia, letargo, y parestesia/hipoestesia; Infrecuente: déficit de la atención, discinesia, mioclono, y sueño de mala calidad; Raro: disartria.

Trastornos psiquiátricos — Frecuente: sueños anormales y trastornos del sueño; Infrecuente: apatía, bruxismo, desorientación/estado de confusión, irritabilidad, cambios de estado de ánimo, e intento de suicidio; Raro: suicidio consumado.

IF-2019-0310693-APN-DT/1#ANMAT



Neha F. Ruy
Directora Técnica
N.º 2859
VIGILANCIA S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



Trastornos Renales y Urinarios — Infrecuente: disuria, urgencia miccional, nocturia, poliuria, y olor anormal de la orina.

Trastornos del Aparato Reproductor y de la Mama — Frecuente: anorgasmia/orgasmo anormal; Infrecuente: síntomas de la menopausia, y disfunción sexual.

Trastornos Respiratorio, Torácico y Mediastínico — Frecuente: bostezo; Infrecuente: rigidez en la garganta.

Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo — Infrecuente: sudor frío, dermatitis de contacto, eritema, aumento de la tendencia a tener moretones, sudoración nocturna, y reacción de fotosensibilidad; Raro: equimosis.

Trastornos Vasculares — Frecuente: sofoco; Infrecuente: eritema, hipotensión ortostática, y frío periférico.

Reacciones adversas observadas en los niños y adolescentes en ensayos clínicos controlados con placebo

El perfil de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pediátricos (niños y adolescentes) fue consistente con el perfil de reacciones adversas medicamentosas observado en los ensayos clínicos para adultos. Las reacciones adversas específicas a duloxetina observadas en pacientes adultos puede esperarse que se observen en pacientes pediátricos (niños y adolescentes) (**ver REACCIONES ADVERSAS**). Las reacciones adversas observadas más comunes ($\geq 5\%$ y las producidas dos veces por el placebo) en los ensayos clínicos pediátricos incluyen: náuseas, diarrea, pérdida de peso y mareos.

La incidencia de reacciones adversas derivadas del tratamiento con duloxetina en pacientes pediátricos con Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno de Ansiedad Generalizado en ensayos controlados con placebo que se produjeron en más del 2% de los pacientes tratados y con una incidencia mayor que con placebo fueron: náuseas, dolor abdominal (incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal bajo, dolor abdominal, malestar abdominal, y dolor gastrointestinal), vómitos, diarrea, boca seca, fatiga (incluye astenia), disminución de peso, disminución del apetito, cefaleas, somnolencia (incluye hipersomnia y sedación), mareos, insomnio (incluye insomnio inicial, el insomnio, insomnio medio, y el insomnio terminal), dolor orofaríngeo, tos.

Otras reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de menos del 2% pero fueron reportados por más pacientes tratados con duloxetina que los pacientes tratados con placebo y se asocian al tratamiento con duloxetina: sueños anormales (incluyendo pesadilla), ansiedad, rubor (incluyendo sofocos), hiperhidrosis, palpitaciones, pulso aumentado, y el temblor.

Síntomas de discontinuación del tratamiento: los síntomas más frecuentes después de la discontinuación de duloxetina en ensayos clínicos pediátricos han incluido dolor de cabeza, mareos, insomnio y dolor abdominal (**ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**).

De crecimiento (altura y peso) - Disminución del apetito y pérdida de peso se han observado en asociación con el uso de los ISRS y los IRSN. En los ensayos clínicos los pacientes pediátricos tratados con duloxetina experimentaron una disminución media de 0,1 kg de peso a las 10 semanas en comparación con una ganancia de peso media de aproximadamente 0,9 kg en los pacientes tratados con placebo. La proporción de pacientes que experimentaron una disminución clínicamente significativa en el peso ($\geq 3.5\%$) fue mayor en el grupo duloxetina que en el grupo placebo (14% y 6%, respectivamente). Posteriormente, durante los períodos de extensión incontrolada de 4 a 6 meses, los pacientes tratados con duloxetina en promedio mostraron una tendencia hacia la recuperación de sus percentil de peso de referencia previstos en base a los datos poblacionales (edad y sexo similares). En estudios de hasta 9 meses, los pacientes pediátricos tratados con duloxetina experimentaron un aumento de altura de 1,7 cm en

IF-2019-03106973-APN-~~DERM~~#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9858

Laboratorio de Especialidades Medicinales



promedio (aumento de 2,2 cm en los niños [7 a 11 años de edad] e incremento de 1,3 cm en los adolescentes [12 a 17 años de edad]). Mientras que se observó aumento de la altura durante estos estudios, se observó una disminución media del 1% del percentil de altura (disminución del 2% en los niños [7 a 11 años de edad] y aumento del 0,3% en los adolescentes [12 a 17 años de edad]). El peso y la altura deben ser monitoreados regularmente en niños y adolescentes tratados con duloxetina.

SOBREDOSIS

Los signos y síntomas de la sobredosis (duloxetina sola o en combinación con otros fármacos) incluyen somnolencia, coma, síndrome de serotonina, convulsiones, hipotensión, hipertensión, vómitos y taquicardia.

No se conoce un antídoto específico para duloxetina, pero si aparece el síndrome serotoninérgico, debe considerarse un tratamiento específico (como con ciproheptadina y/o control de la temperatura). Se debe establecer una vía respiratoria.

Se recomienda el control de los signos cardíacos y vitales, junto con medidas apropiadas de apoyo y sintomáticos. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza poco después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. El carbón activado puede ser útil para limitar la absorción. La duloxetina tiene un gran volumen de distribución, por lo que es poco probable que la diuresis forzada, la hemoperfusión y la exanguinoperfusión sean beneficiosas. Se deberá asegurar una adecuada vía respiratoria, oxigenación y ventilación, el ritmo cardíaco y los 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.

Manejo de la Sobredosis

Ante la eventualidad de una sobredosis o ingesta accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 – 6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654 – 6648 / 4658 – 7777.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE FÁRMACOS

Sustancia de Clase Controlada

La duloxetina no es una sustancia controlada.

Dependencia Física y Psicológica

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

IF-2019-03106073-APN-DEPM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



Presentaciones: envase conteniendo 10, 30, 100, 500 y 1000 cápsulas siendo los tres últimos de uso hospitalario.

Condiciones de conservación y almacenamiento: conservar en su envase original a temperatura ambiente no mayor a 30 °C).

Lote:

Vencimiento:

ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE REPETIRSE

SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Nancy Ruiz - Farmacéutica.

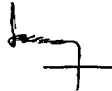

Elaborado en : VICROFER SRL Santa rosa 3676. Victoria. Partido de San Fernando. Pcia. De Buenos Aires.

Planta Industrial y Administración: Benito Quinquela Martín 2228, (1296) Buenos Aires. Teléfono: 4303-4114/4366 - Fax: 4303-4365

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.

Ultima revisión:



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
VANWER S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

IF-2019-03106973-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-03106973-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 17 de Enero de 2019

Referencia: EX 14944-08-3 Prospecto prod. Duloxetine Vannier

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.17 09:23:49 -03'00'

Rosa Maria Bisio
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.01.17 09:23:51 -0300'



INFORMACIÓN PARA PACIENTES

**Folleto de información al paciente
DULOXETINA VANNIER®
DULOXETINA (como Clorhidrato)
Cápsulas con microgránulos con cubierta entérica**

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

1. QUÉ ES DULOXETINA VANNIER Y PARA QUÉ SE UTILIZA DULOXETINA VANNIER son cápsulas con microgránulos con cubierta entérica, que contienen como principio activo Duloxetina (como clorhidrato).

Duloxetina Vannier es una medicina que se vende bajo receta médica y que se utiliza para tratar el Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV), el Trastorno de Ansiedad Generalizada (DSM IV), el Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético, la Fibromialgia y el Dolor Crónico Musculoesquelético

Sólo un médico puede prescribir Duloxetina Vannier.

DULOXETINA VANNIER comienza a funcionar en la mayoría de los pacientes a las dos semanas de iniciar el tratamiento.

La cápsula de Duloxetina Vannier debe ser ingerida en su totalidad y no debe ser masticada o molida y el contenido tampoco debería ser esparcido en alimentos o mezclado con líquidos pues esto podría afectar la cubierta entérica.

Cada cápsula con microgránulos con cubierta entérica de DULOXETINA VANNIER 30mg contiene:

Duloxetina base (como clorhidrato) 30 mg.

Excipientes c.s.: Lactosa monohidrato, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, eudragit L 30D, citrato de trietilo, dióxido de titanio.

Cada cápsula con microgránulos con cubierta entérica de DULOXETINA VANNIER 60mg contiene:

Duloxetina base (como clorhidrato) 60 mg.

IF-2019-03107160-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9629
VANNIER s.a.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



Lactosa monohidrato, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, eudragit L 30D, citrato de trietilo, dióxido de titanio.

2. QUIÉN NO DEBE TOMAR DULOXETINA VANNIER

Ud. no debe tomar DULOXETINA VANNIER si:

- es alérgico (hipersensible) a la duloxetina o a cualquiera de los demás componentes de DULOXETINA VANNIER.
- está tomando o ha tomado durante los últimos 14 días, cualquier otro medicamento antidepresivo de los conocidos como inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) incluyendo medicamentos antidepresivos naturales o derivados de plantas medicinales.
- padece de glaucoma de ángulo estrecho no controlado.
- tiene alguna insuficiencia hepática.
- tiene alguna insuficiencia renal severa.
- si presenta hipertensión no controlada.
- está tomando otros medicamentos que contengan duloxetina.

3. INFORME A SU MÉDICO DE LAS SIGUIENTES SITUACIONES:

DULOXETINA VANNIER puede no ser adecuado para usted por las siguientes razones. Si cualquiera de ellas le afecta, hable con su médico antes de tomar el medicamento:

- si ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta y las plantas medicinales.
- está tomando otros medicamentos para tratar la depresión.
- ha sufrido convulsiones (ataques epilépticos).
- sufre o ha sufrido manía o trastorno bipolar.
- tiene problemas oculares como algunos tipos de glaucoma (presión ocular incrementada).
- tiene alguna enfermedad de la sangre.
- ha sufrido problemas hemorrágicos (tendencia a desarrollar hematomas).

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

DULOXETINA VANNIER y otros medicamentos antidepresivos pueden aumentar las acciones o pensamientos suicidas en algunos niños, adolescentes o adultos jóvenes sobre todo dentro de los primeros meses de tratamiento o cuando se cambia la dosis.

A pesar de esto su médico puede prescribir DULOXETINA VANNIER para pacientes menores de 18 años porque decida que puede ser beneficioso para el paciente. Debe informar a su médico si alguno de los síntomas arriba indicados aparece o empeora en pacientes menores de 18 años que estén tomando DULOXETINA VANNIER.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deben ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descritos 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.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o si está dando de mamar avise a su médico antes de iniciar el tratamiento con DULOXETINA VANNIER.

Conducción y uso de máquinas:

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que usted sepa cómo le afecta DULOXETINA VANNIER.

4. COMO DEBO TOMAR DULOXETINA VANNIER

Su médico debe indicarle la posología y el tiempo de tratamiento apropiado para su caso.

IF-2019-03107160-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ronchi
Directora Técnica
M.P. 9859
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



DULOXETINA VANNIER comienza a funcionar en la mayoría de los pacientes a las dos semanas de iniciar el tratamiento.

La cápsula de Duloxetina Vannier debe ser ingerida en su totalidad y no debe ser masticada o molida y el contenido tampoco debería ser esparcido en alimentos o mezclado con líquidos pues esto podría afectar la cubierta entérica.

Debe tragar la cápsula entera con agua.

Para no olvidar la toma de DULOXETINA VANNIER, puede serle útil tomarlo a las mismas horas todos los días.

DULOXETINA VANNIER se puede tomar con o sin comida.

Si olvidó tomar DULOXETINA VANNIER, no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Consulte con su médico.

No deje de tomar sus cápsulas sin el consejo de su médico aunque se encuentre mejor. Algunos pacientes, que dejan repentinamente el tratamiento con DULOXETINA VANNIER sienten mareos, náuseas o dolor de cabeza.

5. PUEDO TOMAR DULOXETINA VANNIER CON OTROS MEDICAMENTOS

Informe a su médico si está tomando:

Medicamentos utilizados para tratar el estado de ánimo, ansiedad, trastornos psicóticos o mentales o que pueden causar somnolencia:

No debe tomar DULOXETINA VANNIER si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos antidepresivos llamados inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs).

Tomar un IMAO junto con otros muchos medicamentos de prescripción médica, incluido DULOXETINA VANNIER, puede provocar efectos adversos graves o incluso poner en peligro su vida.

Dentro de estos se incluyen los medicamentos recetados por su médico:

Benzodiazepinas como lorazepam y temazepam; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o la noradrenalina (ISRN) como paroxetina, fluoxetina y venlafaxina; antidepresivos tricíclicos como clomipramina y amitriptilina; hierba de San Juan; triptófano; antipsicóticos como tioridazina y buspirona; barbitúricos como el fenobarbital; Litio. Medicamentos antihistamínicos como difenhidramina. Medicamentos para tratar la migraña como los triptanos. Medicamentos para el tratamiento del dolor como el tramadol, petidina y fentanilo.

Otros medicamentos como:

Medicamentos anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios (medicamentos que diluyen la sangre o previenen la formación de coágulos en la sangre): estos medicamentos pueden incrementar el riesgo de sangrado como por ejemplo la warfarina o Medicamentos analgésicos no esteroideos como como ibuprofeno, naproxeno o aspirina;

Antibióticos como ciprofloxacina, enoxacina;

Medicamentos para tratar el ritmo cardíaco irregular como propafenona, flecainida y quinidina;

Medicamentos para tratar las dificultades respiratorias como la teofilina.

Estos medicamentos aumentan el riesgo de producir efectos adversos. Si observa cualquier síntoma poco común cuando utiliza alguno de estos medicamentos junto con DULOXETINA VANNIER debe comunicárselo a su médico.

Toma de DULOXETINA VANNIER con los alimentos y bebidas

DULOXETINA VANNIER se puede tomar con o sin comida. Debe tener precaución si toma alcohol cuando esté en tratamiento con DULOXETINA VANNIER. No es recomendable el uso concomitante de DULOXETINA VANNIER y alcohol.

6. CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE DULOXETINA VANNIER

IF-2019-03107160-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
N.º 9859
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



Al igual que todos los medicamentos, DULOXETINA VANNIER puede tener efectos adversos.

Los efectos adversos muy frecuentes con DULOXETINA VANNIER pueden incluir: náuseas, sequedad de boca y estreñimiento.

Los efectos adversos frecuentes pueden incluir: diarrea, vómitos, cansancio, temblores, visión borrosa, pérdida o disminución del apetito, pérdida de peso, mareos, dificultad para dormir, somnolencia, aumento de la sudoración o sudoración por la noche, sofocos, problemas sexuales (incluyendo dificultad para conseguir una erección, cambios en la eyaculación, disminución del deseo sexual, incapacidad para tener un orgasmo). Algunos hombres han experimentado alguna dificultad para comenzar a orinar.

Al igual que con otros antidepresivos, se han comunicado casos aislados de pensamientos suicidas y comportamiento suicida durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo. Los síntomas de la depresión pueden incluir pensamientos de lesionarse a sí mismo o intentos de suicidio. Es posible que estos síntomas persistan durante las primeras semanas de tratamiento hasta que el efecto total del antidepresivo sea visible. Informe a su médico inmediatamente si tiene pensamientos angustiosos o experiencias de este tipo en cualquier momento.

Si aprecia la aparición de efectos adversos no mencionados en este prospecto, por favor consulte inmediatamente a su médico.

7. COMO DEBO CONSERVAR DULOXETINA VANNIER

DULOXETINA VANNIER deberá conservarse, en su envase original, a temperatura ambiente no mayor a 30°C y fuera del alcance y de la vista de los niños.

La fecha de caducidad de este medicamento está impresa en el envase exterior.

Sobredosificación

Ante la eventualidad de una sobredosis o ingesta accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 – 6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654 – 6648 / 4658 – 7777.

Presentaciones: envase conteniendo 10, 30, 100, 500 y 1000 cápsulas, siendo los tres últimos de uso hospitalario.

Lote:

Vencimiento:



ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE REPETIRSE

SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Elaborado en: VICROFER SRL Santa rosa 3676. Victoria. Partido de San Fernando. Pcia. De Buenos Aires.

IF-2019-031  60-A  #ANMAT
M. P. 8859
VANNIER S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



Planta Industrial y Administración: Benito Quinquela Martín 2228, (1296) Buenos Aires. Teléfono: 4303-4114/4366 - Fax: 4303-4365

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.

Última revisión:

***“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”***



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 5659
WARNER S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

IF-2019-03107160-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-03107160-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 17 de Enero de 2019

Referencia: EX 14944-08-3 Inf. Pac. prod. Duloxetina Vannier

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.17 09:24:28 -03'00'

Rosa Maria Bisio
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.01.17 09:24:30 -03'00'

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL
REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES
CERTIFICADO Nº 58968**

Expediente Nº: 1-0047-0000-014944-08-3

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes Datos Identificatorios Característicos:

Nombre comercial: DULOXETINA VANNIER

Nombre/s genérico/s: DULOXETINA

Nombre o razón social: LABORATORIO VANNIER S.A.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VICROFER S.R.L. sito en SANTA ROSA Nº 3676, VICTORIA, PARTIDO DE SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: CÁPSULA CON MICROGRÁNULOS CON CUBIERTA ENTÉRICA.

Nombre Comercial: DULOXETINA VANNIER.

Clasificación ATC: N06AX21.



Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (DSM IV). TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA (DSM IV). TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO DE ORIGEN DIABÉTICO. FIBROMIALGIA. DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO CRÓNICO.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: TALCO 48 mg, DIÓXIDO DE TITANIO 30 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 22 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 118 mg, CITRATO DE TRIETILO 9 mg, EUDRAGIT L30 D 44 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 100, 500, 1000 CÁPSULAS, SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PRESENTACIONES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 100, 500, 1000 CÁPSULAS, SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PRESENTACIONES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE (NO MAYOR A 30°C).

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km. 10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CÁPSULA CON MICROGRÁNULOS CON CUBIERTA ENTÉRICA.

Nombre Comercial: DULOXETINA VANNIER.

Clasificación ATC: NO6AX21.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (DSM IV). TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA (DSM IV). TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO DE ORIGEN DIABÉTICO. FIBROMIALGIA. DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO CRÓNICO.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: DULOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 30 mg.

Excipientes: TALCO 24 mg, DIÓXIDO DE TITANIO 15 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 11 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 59 mg, CITRATO DE TRIETILO 4.5 mg, EUDRAGIT L30 D 22 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 100, 500, 1000 CÁPSULAS, SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PRESENTACIONES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.


Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 100, 500, 1000 CÁPSULAS, SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PRESENTACIONES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE (NO MAYOR A 30°C).

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO VANNIER S.A. el presente Certificado con vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha de la Disposición Autorizante.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-014944-08-3

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº:

4328

22 MAY 2019



Dr. CABLOS CHIALE
Administrador Nacional
ANMAT

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km. 10,
CO. TE. CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé