



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN Nº **7783**

BUENOS AIRES, 03 DIC 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016653-09-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de , país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

5

HS



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN Nº 7783

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

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

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

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

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

[Firma]



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN Nº **7783**

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

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial PRECOCE y nombre/s genérico/s DAPOXETINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N°

7783

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

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

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

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

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

o



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° 7783

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

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-016653-09-2

DISPOSICIÓN N°: **7783**

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



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **7 7 8 3**

Nombre comercial: PRECOCE

Nombre/s genérico/s: DAPOXETINA CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I.: Avda. Velez
Sarsfield 5865, Carapachay, -Pcia. de Buenos Aires-.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: PRECOCE .

Clasificación ATC: G04BX14.

Indicación/es autorizada/s : Esta indicado en el tratamiento de la
eyaculación precoz en varones de 18 a 64 de edad.

Concentración/es: 30.00 MG de DAPOXETINA (COMO CLORHIDRATO).



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

7783

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: DAPOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 30.00 MG.

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

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC ANACTINICO ALUMINIO

Presentación: 3, 6 y 10 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: 3, 6 y 10 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses

57. Forma de conservación: Conservar entre 15 °C. y 30 °C..

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: PRECOCE .

Clasificación ATC: G04BX14.





2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

7783

Indicación/es autorizada/s : Esta indicado en el tratamiento de la eyaculación precoz en varones de 18 a 64 de edad.

Concentración/es: 60.00 MG de DAPOXETINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: DAPOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 60.00 MG.

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

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC ANACTINICO ALUMINIO

Presentación: 3, 6 y 10 COMPRIMIDOS

Contenido por unidad de venta: 3, 6 y 10 COMPRIMIDOS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar entre 15 °C. y 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **7783**

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



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

7783


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



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-016653-09-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 7783, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial PRECOCE

Nombre/s genérico/s DAPOXETINA CLORHIDRATO

Lugar/es de elaboración: DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I.: Avda. Velez Sarsfield 5865, Carapachay, -Pcia. de Buenos Aires-.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: PRECOCE .



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Clasificación ATC: G04BX14.

Indicación/es autorizada/s : Esta indicado en el tratamiento de la eyaculación precoz en varones de 18 a 64 de edad.

Concentración/es: 30.00 MG de DAPOXETINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: DAPOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 30.00 MG.

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

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC ANACTINICO ALUMINIO

Presentación: 3, 6 y 10 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: 3, 6 y 10 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar entre 15 °C. y 30 °C..

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: PRECOCE .

Clasificación ATC: G04BX14.

Indicación/es autorizada/s : Esta indicado en el tratamiento de la eyaculación precoz en varones de 18 a 64 de edad.

Concentración/es: 60.00 MG de DAPOXETINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: DAPOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 60.00 MG.

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

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC ANACTINICO ALUMINIO

Presentación: 3, 6 y 10 COMPRIMIDOS

Contenido por unidad de venta: 3, 6 y 10 COMPRIMIDOS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar entre 15 °C. y 30 °C.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I. el Certificado N°
' 55951 ', en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días
del mes de 03 DIC 2010 de _____, siendo su vigencia por cinco (5)
años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **7783**


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



PROYECTO DE PROSPECTO

PRECOCE
DAPOXETINA

Comprimidos recubiertos de 30 y 60 mg
Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Fórmula Cual-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de 30 mg contiene:

Dapoxetina (como clorhidrato)	30,000 mg
Lactosa monohidrato	54,985 mg
Celulosa microcristalina PH 200	54,985 mg
Croscarmelosa sódica	3,750 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,200 mg
Estearato de magnesio	1,500 mg
Opadry	3,000 mg
Oxido de hierro negro	0,030 mg
Oxido de hierro amarillo	0,060 mg

Cada comprimido recubierto de 60 mg contiene:

Dapoxetina (como clorhidrato)	60,000 mg
Lactosa monohidrato	109,970 mg
Celulosa microcristalina PH 200	109,970 mg
Croscarmelosa sódica	7,500 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,400 mg
Estearato de magnesio	3,000 mg
Opadry	4,500 mg
Oxido de hierro negro	0,045 mg
Oxido de hierro amarillo	0,090 mg

Acción Terapéutica:

Medicamento Urológico. Código ATC: G04BX14

Indicaciones:


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

Mecanismo de acción:

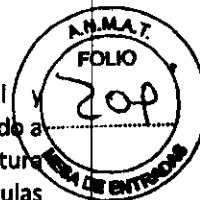
Se supone que el mecanismo de acción de la dapoxetina en la eyaculación precoz está relacionado con la inhibición de la recaptación neuronal de serotonina y con la ulterior potenciación de la acción del neurotransmisor en los receptores pre y postsinápticos.

La eyaculación humana depende principalmente del sistema nervioso simpático. La vía de la eyaculación se origina en un centro reflejo medular, mediado por el tronco del encéfalo, en el que


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



inicialmente influyen algunos núcleos del encéfalo (los núcleos preóptico medial y paraventricular). En ratas, la dapoxetina inhibe el reflejo de expulsión de la eyaculación actuando a un nivel supramedular en el núcleo paragigantocelular externo (LPGI), que es una estructura encefálica necesaria para el efecto. Las fibras simpáticas posganglionares que inervan las vesículas seminales, los conductos deferentes, la próstata, los músculos bulbouretrales y el cuello de la vejiga hacen que se contraigan de forma coordinada para lograr la eyaculación. La dapoxetina modula este reflejo eyaculador en las ratas, prolongando la latencia de la descarga refleja de la neurona motora pudenda (DRNP) y reduciendo su duración.

Farmacocinética:

Absorción

La dapoxetina se absorbe rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) en 1-2 horas tras la ingesta del comprimido. La biodisponibilidad absoluta es del 42% (rango 15-76%). La ingestión de una comida rica en grasas redujo ligeramente la C_{max} (en un 10%) y aumentó moderadamente la AUC (en un 12%) de dapoxetina y retrasó ligeramente el tiempo para alcanzar la concentración máxima. Estos cambios carecen de significación clínica. Dapoxetina puede tomarse con o sin alimentos.

Distribución

Más del 99% de la dapoxetina se une *in vitro* a las proteínas del suero humano. El metabolito activo desmetildapoxetina (DMD) está unido en un 98,5% a las proteínas plasmáticas. Parece que la dapoxetina tiene una distribución rápida con un volumen de distribución en estado de equilibrio medio de 162 litros. Tras su administración por vía intravenosa a seres humanos, las semividas estimadas medias inicial, intermedia y terminal de dapoxetina fueron de 0,10, 2,19 y 19,3 horas respectivamente.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* indican que la dapoxetina es eliminada por varios sistemas enzimáticos del hígado y los riñones, principalmente CYP2D6, CYP3A4 y flavina monooxigenasa (FMO1). Tras la administración oral en un estudio clínico diseñado para analizar el metabolismo de la dapoxetina marcada con ^{14}C , la dapoxetina fue ampliamente metabolizada a múltiples metabolitos, principalmente a través de las siguientes vías de biotransformación: N-oxidación, N-desmetilación, naftil hidroxilación, glucuronidación y sulfatación. Hubo datos de metabolismo presistémico de primer paso tras la administración por vía oral.

La dapoxetina intacta y el N-óxido de dapoxetina fueron las principales especies circulantes en el plasma. En los estudios *in vitro* se demuestra que el N-óxido de dapoxetina fue inactivo en una serie de estudios de unión y transporte *in vitro*. Como metabolitos adicionales se incluyen desmetildapoxetina y didesmetildapoxetina, que suponen menos de un 3% del material circulante relacionado con el medicamento. Los estudios de unión *in vitro* indican que la DMD es equipotencial a la dapoxetina y que la didesmetildapoxetina tiene aproximadamente un 50% de potencia que la dapoxetina. La exposición de la fracción libre de la DMD es de 1/3 de la exposición libre de dapoxetina. La C_{max} de la DMD libre está estimada en un 20-25% de la C_{max} de la dapoxetina en ausencia de factores intrínsecos o extrínsecos que puedan cambiar los niveles de exposición.

Eliminación

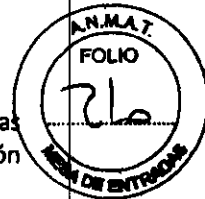
La dapoxetina fue eliminada principalmente por la orina, sobre todo en forma de metabolitos conjugados. No se detectó sustancia activa intacta en la orina. La eliminación de la dapoxetina fue


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



rápida, a juzgar por la baja concentración (menos del 5% de la concentración pico) 24 horas después de la administración. Hubo una mínima acumulación de dapoxetina tras la administración diaria. La semivida terminal tras la administración por vía oral es de 19 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

El metabolito DMD contribuye al efecto farmacológico de dapoxetina, particularmente cuando la exposición a DMD está aumentada. A continuación se presentan los parámetros de aumento de la fracción activa en algunas poblaciones. Estos son la suma de la exposición a dapoxetina y DMD libres. DMD es equipotencial a dapoxetina. La estimación supone una distribución equivalente a la DMD en el SNC pero se desconoce si este es el caso.

Raza

Los análisis de los estudios de farmacología clínica con una dosis única de 60 mg de dapoxetina indicaron que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las personas de raza blanca, negra, hispana y asiática. En un estudio clínico realizado para comparar la farmacocinética de la dapoxetina en pacientes japoneses y de raza blanca se observaron concentraciones plasmáticas (AUC y concentración máxima) un 10% a un 20% superiores de dapoxetina en los japoneses, por ser menor su peso corporal. No se espera que la exposición ligeramente superior tenga efecto clínico significativo.

Ancianos (65 años en adelante)

Los análisis de un estudio de farmacología clínica con una dosis única de 60 mg de dapoxetina no mostraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos (C_{max} , AUC_{inf} , T_{max}) entre los varones ancianos sanos y los varones adultos jóvenes sanos.

Insuficiencia renal

En un estudio de farmacología clínica con una dosis única de 60 mg de dapoxetina no se observó correlación entre el clearance de creatinina y la C_{max} o el AUC_{inf} de dapoxetina en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 50 a 80 ml/min), moderada (clearance de creatinina de 30 a <50 ml/min) y severa (clearance de creatinina <30 ml/min). No se ha evaluado la farmacocinética de la dapoxetina en pacientes que requieren diálisis renal. Los datos sobre pacientes con insuficiencia renal severa son limitados (ver secciones *Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de dapoxetina y DMD permanece inalterada en pacientes con insuficiencia hepática leve. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase de Child-Pugh B), la C_{max} de dapoxetina libre está aumentada en un 55% y la AUC en un 120%. La C_{max} y la AUC libres de la fracción activa permaneció inalterada y se duplicó, respectivamente.

En insuficiencia hepática grave, la C_{max} de la fracción libre de la dapoxetina permaneció inalterada pero la AUC de la fracción libre aumentó más de 3 veces. La AUC de la fracción activa se vio aumentada en varias veces (ver secciones *Posología y forma de administración, y Contraindicaciones*).

Polimorfismo de la CYP2D6

En un estudio de farmacología clínica con una dosis única de 60 mg de dapoxetina, las concentraciones plasmáticas de los metabolizadores lentos de la CYP2D6 fueron superiores que las de los metabolizadores rápidos de la CYP2D6 (aproximadamente un 31% superior para la C_{max} y un 36% superior para la AUC_{inf} de dapoxetina y un 98% superior para la C_{max} y un 161% superior para la AUC_{inf} de la desmetildapoxetina). La fracción activa de dapoxetina puede verse aumentada en


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



aproximadamente un 46% de la C_{max} y aproximadamente un 90% de la AUC. Este aumento puede dar lugar a un aumento de la incidencia y gravedad de los efectos adversos dosis dependientes (ver sección *Posología y forma de administración*). La seguridad de dapoxetina en metabolizadores lentos de la CYP2D6 resulta particularmente preocupante con la administración concomitante de otros medicamentos que pueden inhibir el metabolismo de la dapoxetina tales como inhibidores potentes y moderados de la CYP3A4 (ver secciones *Posología y forma de administración* y *Contraindicaciones*).

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

Posología y forma de administración:

Para uso oral. Los comprimidos deben tragarse enteros para evitar el sabor amargo. Se recomienda que los comprimidos sean tragados con al menos un vaso de agua. Dado que se puede producir síncope o síntomas prodrómicos tales como mareo o vértigo (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*), los pacientes deben tener cuidado y evitar situaciones en las que puedan lesionarse, incluyendo la conducción o el manejo de maquinaria peligrosa, *Varones adultos (de 18 a 64 años)*

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

La dosis recomendada es de 30 mg, tomada en función de las necesidades, aproximadamente 1 a 3 horas antes de la actividad sexual. La máxima frecuencia de administración recomendada es de una vez cada 24 horas. Si el efecto de 30 mg es insuficiente y los efectos secundarios son aceptables, la dosis puede ser aumentada a la dosis máxima recomendada de 60 mg. Si el paciente ha tenido una reacción ortostática con la dosis de inicio, no se realizará un escalado a 60 mg.

PRECOCE puede tomarse con o sin alimentos (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*).

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

Ancianos (65 años en adelante)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de PRECOCE en pacientes de 65 años en adelante, debido a la escasez de datos en esta población (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*).

Niños y adolescentes

PRECOCE no debe administrarse a personas menores de 18 años.


Pacientes con insuficiencia renal

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda utilizar PRECOCE en pacientes con insuficiencia renal severa (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas*).

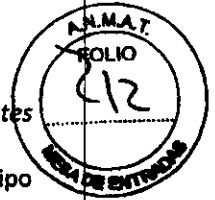
Pacientes con insuficiencia hepática

PRECOCE está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa (Clasificación Child-Pugh B o C) (ver sección *Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas*).


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



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

Se deberá tener precaución si se aumenta la dosis de 60 mg en pacientes con un genotipo conocido de metabolizador lento de la CYP2D6 o en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP2D6 (ver secciones *Advertencias y precauciones especiales de empleo, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes tratados con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A4

Está contraindicado el uso concomitante de inhibidores de la CYP3A4. La dosis está restringida a 30 mg en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores moderados de la CYP3A4 y se recomienda tener precaución en este tipo de pacientes (ver secciones *Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Enfermedades cardíacas significativas como:

- Insuficiencia cardíaca (NYHA clase II-IV)
- Alteraciones de la conducción (bloqueo AV de segundo o tercer grado, síndrome de disfunción sinusal) no tratadas con un marcapasos permanente
- Cardiopatía isquémica significativa
- Valvulopatía significativa

Tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o en los 14 días siguientes al cese del tratamiento con IMAO. Tampoco se podrán administrar IMAO en los 7 días siguientes al final del tratamiento con PRECOCE (ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

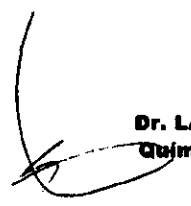
Tratamiento concomitante con tioridazina o en los 14 días siguientes al cese del tratamiento con tioridazina. Tampoco se podrá administrar tioridazina en los 7 días siguientes al final del tratamiento con PRECOCE (ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Tratamiento concomitante con inhibidores de la recaptación de serotonina [inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-adrenalina (IRSA), antidepresivos tricíclicos], u otros medicamentos / plantas medicinales con efectos serotoninérgicos [p.ej. L-triptófano, triptanos, tramadol, linezolid, litio, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)] o en los 14 días siguientes al cese del tratamiento con estos medicamentos / plantas medicinales. Tampoco se podrán administrar estos medicamentos / plantas medicinales en los 7 días siguientes al final del tratamiento con PRECOCE (ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 tales como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazodona, nelfinavir, atazanavir, etc. (ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Insuficiencia hepática moderada y grave.


DANIELA A. CASAS
 FARMACÉUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA


Dr. LAZAR y Cía. S.A.
 Química e Industrial
DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
 GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
 APODERADA



Advertencias:

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

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

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

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

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

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

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

Precauciones:

General

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


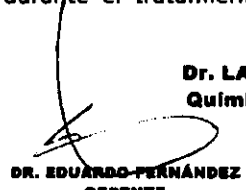

Utilización con drogas

Los pacientes deben ser advertidos sobre la no utilización de PRECOCE en combinación con drogas. Las drogas con actividad serotoninérgica tales como ketamina, metilenedióximetanfetamina (MDMA) y dietilamida del ácido lisérgico (LSD) pueden dar lugar a reacciones potencialmente graves si se combinan con PRECOCE. Estas reacciones incluyen, pero no está limitada a, arritmia, hipertermia y síndrome serotoninérgico. La utilización de PRECOCE con drogas con propiedades sedativas tales como narcóticos y benzodiazepinas pueden aumentar adicionalmente la somnolencia y el mareo.

Etol

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

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

 DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	 DR. EDUARDO FERNÁNDEZ GERENTE	 ELENA RUT ZIFFER APODERADA
---	---	---



secciones *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*).

Síncope

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

Los posibles síntomas prodrómicos tales como náusea, mareos/vértigo, y diaforesis fueron notificados más frecuentemente entre los pacientes tratados con dapoxetina comparado con placebo. En los pacientes que recibieron 30 mg de dapoxetina en ensayos clínicos Fase 3, se comunicó náusea en un 11,0 %, mareo en un 5,8 % e hiperhidrosis/diaforesis en un 0,8 %. En los pacientes que recibieron 60 mg de dapoxetina en ensayos clínicos Fase 3, se comunicó náusea en un 21,2 %, mareo en un 11,7 % e hiperhidrosis/diaforesis en un 1,5 %. Además, la frecuencia de síncope y la posibilidad de síntomas prodrómicos parecen dosis dependientes tal y como se demostró en los ensayos clínicos Fase 3 por la alta incidencia entre los pacientes tratados con dosis superiores a la recomendada.

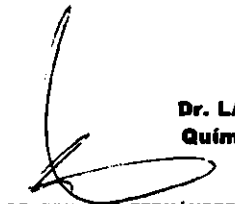
Los casos de síncope definido como pérdida del conocimiento observados en los ensayos clínicos se consideraron de etiología vasovagal, y la mayor parte ocurrieron en las 3 horas siguientes a la administración, después de la primera dosis, o se asociaron a procedimientos relacionados con el estudio en la consulta (como extracción de sangre, o maniobras ortostáticas y medición de la presión arterial). A menudo el síncope fue precedido por pródromos como náuseas, mareo, vértigos, palpitaciones, astenia, confusión y diaforesis y ocurrieron en las 3 horas siguientes a la administración. Es necesario informar a los pacientes de que podrían sufrir un síncope en cualquier momento, con o sin pródromos, durante el tratamiento con dapoxetina. Los médicos que lo receten deben advertir a los pacientes de la importancia de mantener una hidratación adecuada y enseñarles a reconocer los signos y síntomas prodrómicos para reducir la probabilidad de que se produzca una lesión grave por la caída que se asocia a la pérdida del conocimiento. Si el paciente experimenta posibles síntomas prodrómicos, deberá tumbarse inmediatamente de tal forma que su cabeza esté más baja que el resto del cuerpo o sentarse con su cabeza entre sus rodillas hasta que pasen los síntomas; y se le advertirá de que debe evitar situaciones que puedan producir lesiones si se produce un síncope u otros efectos sobre el SNC, como conducir o utilizar maquinaria peligrosa (ver sección *Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*).

La combinación de alcohol con dapoxetina puede incrementar los efectos adversos neurocardiogénicos tales como síncope, con el consiguiente aumento del riesgo de lesión accidental; por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que eviten el alcohol mientras toman dapoxetina.

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



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

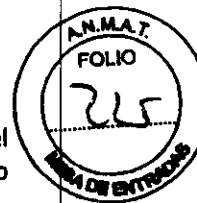


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial



ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



Hipotensión ortostática

Se debe realizar un examen ortostático antes de iniciar el tratamiento. Se debe evitar el tratamiento con PRECOCE, en caso de antecedentes de reacciones ortostáticas sospechadas o confirmadas (ver sección *Posología y forma de administración*).

En ensayos clínicos se ha notificado hipotensión ortostática. El médico prescriptor debe advertir previamente al paciente que si experimenta síntomas prodrómicos, tales como mareo tras incorporarse, deberá acostarse inmediatamente de tal forma que su cabeza esté más baja que el resto del cuerpo o sentarse con su cabeza entre sus rodillas hasta que pasen los síntomas. El médico prescriptor debe también informar al paciente que no se levante rápidamente si ha estado tumbado o sentado durante un tiempo prolongado. Además, PRECOCE debe prescribirse con precaución en pacientes que estén tomando medicamentos con propiedades vasodilatadoras (como antagonistas del receptor alfa adrenérgico, nitratos, inhibidores PDE5) debido a una posible reducción de la tolerancia ortostática (ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Inhibidores moderados del CYP3A4

Se deberá tener precaución en pacientes tomando inhibidores moderados del CYP3A4 y la dosis se restringirá a 30 mg (ver secciones *Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Inhibidores potentes del CYP2D6

Se recomienda precaución si se aumenta la dosis a 60 mg en pacientes tomando inhibidores potentes del CYP2D6 o si se aumenta la dosis a 60 mg en pacientes que se sabe que presentan un genotipo de metabolizador lento del CYP2D6, ya que puede aumentar los niveles de exposición, pudiendo dar lugar a un aumento de la incidencia y la gravedad de los efectos adversos dosis dependientes (ver sección *Posología y forma de administración, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacocinéticas*).

Comportamientos suicidas/ pensamientos suicidas

Los antidepresivos, incluidos los ISRS, aumentaron el riesgo de ideas suicidas y comportamientos suicidas en comparación con placebo en estudios a corto plazo realizados en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor y otros trastornos psiquiátricos. En los estudios a corto plazo no se apreció un aumento del riesgo de suicidio al comparar los antidepresivos con placebo en adultos mayores de 24 años. En ensayos clínicos con dapoxetina para el tratamiento de la eyaculación precoz no hubo indicios claros de comportamientos suicidas ocurridos durante el tratamiento.

Manía




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

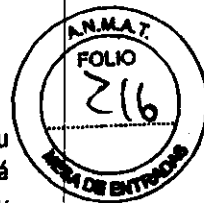
Convulsiones

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

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

PRECOCE no debe administrarse a personas menores de 18 años.

 DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	 DR. EDUARDO FERNÁNDEZ GERENTE	Dr. LAZAR y Cia. S.A. Química e Industrial  ELENA RUT ZIFFER APODERADA
---	--	---



Depresión concomitante y trastornos psiquiátricos

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

Hemorragia

Se han comunicado casos de trastornos hemorrágicos con los ISRS. Se aconseja precaución a los pacientes que tomen PRECOCE, en especial cuando lo usen concomitantemente con medicamentos que afecten a la función plaquetaria (p. ej., antipsicóticos atípicos y fenotiacinas, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos [AINE], antiplaquetarios) o junto con anticoagulantes (p. ej., warfarina), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos o de la coagulación (ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Insuficiencia renal

No se recomienda utilizar PRECOCE en pacientes con insuficiencia renal severa y se deberá tener precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver secciones *Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas*).

Efectos de la retirada

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

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

Intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



Interacciones

Interacciones farmacodinámicas

Posibilidad de interacción con los inhibidores de la monoaminoxidasa.

En pacientes tratados con un ISRS combinado con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) se han comunicado reacciones graves, incluso mortales, incluyendo hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad vegetativa con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios del estado mental como agitación extrema que progresa a delirio y coma. Estas reacciones también se han notificado en pacientes que han dejado de recibir ISRS recientemente y que han empezado a recibir un IMAO. En algunos casos hubo manifestaciones que recordaban al síndrome maligno por neurolepticos. Los datos de los efectos del uso combinado de un ISRS con IMAO en animales indican que estos medicamentos pueden actuar de manera sinérgica para elevar la presión arterial y producir una conducta de excitación. Por consiguiente, PRECOCE no debe utilizarse en combinación con un IMAO ni en los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un IMAO. Tampoco se podrán administrar IMAO en los 7 días siguientes al cese del tratamiento con PRECOCE (ver sección *Contraindicaciones*).

Posibilidad de interacción con la tioridazina

La administración de tioridazina sola prolonga el intervalo QTc, lo que se asocia a arritmias ventriculares graves. Parece que los medicamentos que inhiben la isoenzima CYP2D6, como PRECOCE, inhiben el metabolismo de la tioridazina; y el consiguiente aumento de la concentración de tioridazina aumenta la prolongación del intervalo QTc. PRECOCE no debe utilizarse en combinación con tioridazina en los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con tioridazina. Tampoco se podrán administrar tioridazina en los 7 días siguientes al cese del tratamiento con PRECOCE (ver sección *Contraindicaciones*).

Medicamentos/plantas medicinales con efectos serotoninérgicos

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

Medicamentos con actividad en el SNC

No se ha realizado una evaluación sistemática del uso de PRECOCE con medicamentos activos en el SNC en pacientes con eyaculación precoz. Por eso, se recomienda precaución si resulta necesario utilizar concomitantemente PRECOCE y este tipo de medicamentos.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de la administración concomitante de medicamentos sobre la farmacocinética de dapoxetina

Los estudios *in vitro* realizados en microsomas hepáticos, renales e intestinales humanos indican que la dapoxetina es metabolizada principalmente por la CYP2D6, la CYP3A4 y la flavina monooxigenasa 1 (FMO1). Por consiguiente, los inhibidores de estas enzimas pueden reducir el aclaramiento de la dapoxetina.



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial



ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

**Inhibidores de la CYP3A4****Inhibidores potentes de la CYP3A4**

La administración de ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 7 días) aumentó la C_{max} y la AUC_{inf} de dapoxetina (dosis única de 60 mg) en un 35 % y un 99 % respectivamente. Teniendo en cuenta la contribución de tanto la dapoxetina sin unir a proteínas plasmáticas como la desmetildapoxetina, la C_{max} de la fracción activa puede aumentar en aproximadamente un 25 % y el AUC de la fracción activa puede duplicarse si se toman inhibidores potentes del CYP3A4.

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

Por lo tanto, está contraindicada la utilización concomitante de PRECOCE y de inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazodona, nelfinavir y atazanavir (ver sección *Contraindicaciones*).

Inhibidores moderados de la CYP3A4

El tratamiento concomitante con inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, claritromicina, fluconazol, amprenavir, fosaprenavir, aprepitant, verapamil, diltiazem) puede también ocasionar un aumento significativo en la exposición de dapoxetina y desmetildapoxetina, especialmente en metabolizadores pobres del CYP2D6. La dosis máxima de dapoxetina debe ser de 30 mg si dapoxetina se combina con cualquiera de estos fármacos (ver secciones *Posología y forma de administración* y *Advertencias y precauciones especiales de empleo*, y a continuación).

Estas dos medidas aplican a todos los pacientes a menos que se haya verificado mediante genotipificación que el paciente es un metabolizador rápido. En pacientes en los que se ha verificado que son metabolizadores rápidos de la CYP2D6, se recomienda una dosis máxima de 30 mg si la dapoxetina se combina con un inhibidor potente del CYP3A4 y se deberá tener precaución si se toma dapoxetina en dosis de 60 mg concomitantemente con un inhibidor moderado de CYP3A4.

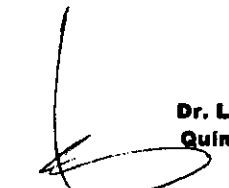
Inhibidores potentes de la CYP2D6

La C_{max} y el AUC_{inf} de la dapoxetina (dosis única de 60 mg) aumentaron en un 50 % y un 88 %, respectivamente, en presencia de fluoxetina (60 mg/día durante 7 días). Teniendo en cuenta la contribución de tanto la dapoxetina sin unir a proteínas plasmáticas como la desmetildapoxetina, la C_{max} de la fracción activa puede aumentar en aproximadamente un 50 % y la AUC de la fracción activa puede duplicarse si se toma junto con inhibidores potentes del CYP2D6. Estos aumentos de la C_{max} y el AUC de la fracción activa son similares a los esperados para los metabolizadores lentos de CYP2D6 y puede dar lugar a un aumento de la incidencia y la gravedad de los efectos adversos dosis dependientes (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Inhibidores de la PDE5

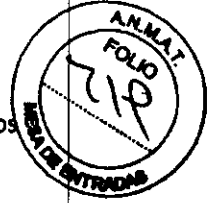
En un estudio cruzado de dosis única se evaluó la farmacocinética de la dapoxetina (60 mg) combinada con tadalafil (20 mg) y sildenafil (100 mg). El tadalafil no afectó a la farmacocinética de la dapoxetina. El sildenafil produjo ligeras variaciones de la farmacocinética de la dapoxetina (aumento del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


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Efectos de la dapoxetina sobre la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente

Tamsulosina

La administración concomitante de dosis únicas y múltiples de 30 ó 60 mg de dapoxetina a pacientes recibiendo dosis diarias de tamsulosina no afectó la farmacocinética de tamsulosina. La adición de dapoxetina a la tamsulosina no produjo cambios en el perfil ortostático y no hubo diferencias en los efectos ortostáticos entre la combinación de tamsulosina con dapoxetina 30 ó 60 mg y tamsulosina sola. Sin embargo, PRECOCE debe ser administrado con precaución en pacientes que utilizan antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos debido a la posibilidad de reducir la tolerancia ortostática (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Medicamentos metabolizados por la CYP2D6

La administración de dosis múltiples de dapoxetina (60 mg/día durante 6 días), seguidas por una sola dosis de 50 mg de desipramina, aumentó la C_{max} media y el AUC_{inf} de la desipramina en un 11 % y un 19 %, respectivamente, en comparación con la administración de desipramina sola. Dapoxetina puede ocasionar un aumento similar en las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados por la CYP2D6. No es probable que estas diferencias tengan importancia clínica.

Medicamentos metabolizados por la CYP3A4

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

Medicamentos metabolizados por la CYP2C19

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

Medicamentos metabolizados por la CYP2C9

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

Warfarina

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

Etanol

La administración concomitante de una dosis única de etanol de 0,5 mg/kg (aproximadamente 2 bebidas) no afectó a la farmacocinética de la dapoxetina (dosis única de 60 mg); sin embargo, la dapoxetina en combinación con etanol aumentó la somnolencia y disminuyó significativamente el estado de alerta del individuo. Las medidas farmacodinámicas del deterioro cognitivo (Digit


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


ELENA RUT ZIPPER
APODERADA



Vigilance Speed, Digit Symbol Substitution Test) también mostraron un efecto aditivo cuando la dapoxetina se administró concomitantemente con etanol. La utilización concomitante de alcohol y dapoxetina aumenta la probabilidad y la gravedad de las reacciones adversas como mareo, somnolencia, lentitud de reflejos o alteración del juicio. La combinación de alcohol con dapoxetina puede aumentar estos efectos relacionados con el alcohol y también puede aumentar los efectos adversos neurocardiogénicos como síncope, con el consiguiente aumento del riesgo de lesión accidental; por lo tanto, se advertirá a los pacientes que eviten el alcohol mientras estén tomando PRECOCE (ver secciones *Advertencias y precauciones especiales de empleo* y *Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*).

Embarazo y Lactancia

PRECOCE no está indicado en mujeres.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo o el desarrollo embrionario/fetal (ver sección *Datos preclínicos sobre seguridad*).

Se ignora si la dapoxetina o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas

La influencia de PRECOCE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han comunicado mareos, alteración de la atención, síncope, visión borrosa y somnolencia en pacientes tratados con dapoxetina en ensayos clínicos. Por eso, se aconsejará a los pacientes que eviten situaciones en las que puedan lesionarse, incluyendo conducir o utilizar maquinaria peligrosa.

La combinación de alcohol con dapoxetina puede aumentar los efectos neurocognitivos relacionados con el alcohol y también puede aumentar los efectos adversos neurocardiogénicos como síncope, con el consiguiente aumento del riesgo de lesión accidental; por lo tanto, se advertirá a los pacientes que eviten el alcohol mientras estén tomando PRECOCE (ver secciones *Advertencias y precauciones especiales de empleo* e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Reacciones adversas:

La seguridad de dapoxetina se evaluó en 4.224 personas con eyaculación precoz que participaron en cinco ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo. De las 4.224 personas, 1.616 recibieron dapoxetina 30 mg a demanda y 2.608 tomaron la dosis de 60 mg, a demanda o una vez al día.

En los ensayos clínicos se han notificado casos de síncope definido como pérdida del conocimiento, considerándose relacionado con el medicamento. La mayor parte de los casos sucedieron en las 3 horas siguientes a la administración, después de la primera dosis o asociados a procedimientos relacionados con el estudio realizado en la consulta (como extracciones de sangre, o maniobras ortostáticas y mediciones de la presión arterial). Es frecuente que el síndrome vaya precedido por síntomas prodrómicos (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

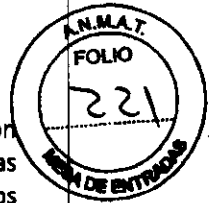
Se ha notificado hipotensión ortostática en ensayos clínicos (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA




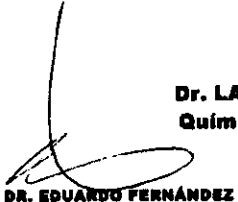
Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los ensayos clínicos fueron cefaleas, mareos, náuseas, diarrea, insomnio y cansancio. Los acontecimientos adversos más frecuentes que motivaron la interrupción de la administración fueron las náuseas (2,2 % de los pacientes tratados con dapoxetina) y los mareos (1,2 % de los pacientes tratados con dapoxetina). En la *Tabla 1* se presentan las reacciones adversas que se han notificado.


Reacciones adversas. Tabla 1				
Frecuencia de Reacciones adversas al Medicamento				
Clasificación de órgano y sistema	Reacciones adversas al Fármaco			
	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10000 a <1/1000)
Trastornos psiquiátricos		Insomnio, Ansiedad, Agitación, Inquietud, Disminución de la libido, Sueños anómalos	Depresión, Ánimo depresivo, Nerviosismo, Pesadillas, Trastorno del sueño, Bruxismo, Estado de ánimo eufórico, Indiferencia, Apatía, Alteración del estado de ánimo, Insomnio de inicio, Insomnio de mantenimiento, Anorgasmia, Estado de confusión, Hipervigilancia, Pensamientos anómalos, Desorientación, Pérdida de la libido	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, Cefalea	Somnolencia, Trastorno de la atención, Temblor, Parestesia	Disgeusia, Hipersomnia, Letargo, Sedación, Reducción del nivel de conciencia, Síncope, Síncope vasovagal, Mareo postural, Acatisia	Mareo de esfuerzo, Ataque repentino de sueño
Trastornos oculares		Visión borrosa	Midriasis, Alteración visual	
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus	Vértigo	
Trastornos cardíacos			Paro sinusal, Bradicardia sinusal, Taquicardia	
Trastornos vasculares		Rubefacción	Sofoco, Hipotensión, Hipertensión sistólica	
Trastornos respiratorios.		Congestión nasal, Bostezos		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Diarrea, Sequedad de boca, Vómitos, Estreñimiento, Dolor abdominal superior, Dispepsia, Flatulencia, Molestias gástricas, Distensión abdominal	Molestias abdominales, Molestias epigástricas	Urgencia defecatoria
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperhidrosis	Prurito, Sudoración fría	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción eréctil	Insuficiencia eyaculatoria, Parestesia genital masculina, Trastorno del orgasmo del varón	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, Irritabilidad	Astenia, Sensación de calor, Sensación anómala, Sensación de borrachera	
Exploraciones complementarias		Elevación de la presión sanguínea	Aumento del latido cardíaco, Elevación de la presión diastólica, Elevación de la presión ortostática	

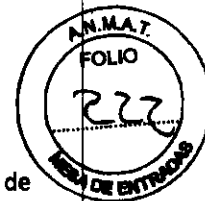
Las reacciones adversas al medicamento notificadas en el ensayo de extensión abierto y a largo plazo coincidieron con las notificadas en los estudios doble ciego, sin que se notificaran más reacciones adversas al medicamento.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
 FARMACÉUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
 GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
 APODERADA



Sobredosificación:

No se han notificado casos de sobredosis.

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

En caso de sobredosis se adoptarán las medidas de apoyo habituales que sean necesarias. Como el clorhidrato de dapoxetina se une mucho a las proteínas y tiene un gran volumen de distribución, es improbable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión sean eficaces. No se conocen antídotos específicos de dapoxetina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Clínicas Gral. San Martín: (011) 4961-6001
- Hospital de Niños R. Gutiérrez (011) 4962-6666/2247
- Hospital de Pediatría Dr. Garrahan (011) 4941-8650
- Hospital Posadas (011) 4658-7777 4654-6648

Conservación: Conservar entre 15° y 30°C.

Presentaciones: Envases conteniendo 3, 6 y 10 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

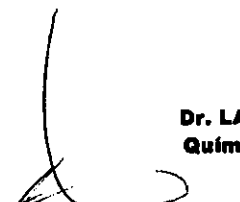
“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Especialidad Medicinal Autorizada
por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5855 B1606 ARI Carapachay
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

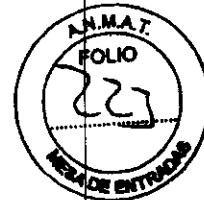
Fecha revisión del prospecto:.....


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

ELENA RUT ZIPFER
APODERADA



PROYECTO DE ROTULOS

PRECOCE
 DAPOXETINA 30 mg
 Comprimidos recubiertos
 Venta bajo receta archivada
 Industria Argentina

Contenido:
 3 comprimidos recubiertos

Fórmula Cual-cuantitativa:
 Cada comprimido recubierto de 30 mg contiene:

Dapoxetina (como clorhidrato)	30,000 mg
Lactosa monohidrato	54,985 mg
Celulosa microcristalina PH 200	54,985 mg
Croscarmelosa sódica	3,750 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,200 mg
Estearato de magnesio	1,500 mg
Opadry	3,000 mg
Oxido de hierro negro	0,030 mg
Oxido de hierro amarillo	0,060 mg

Posología:
 Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar entre 15° y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal Autorizada
 por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.
 Av. Vélez Sársfield 5855 B1606 ARI Carapachay
 Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Lote:..... Vence:.....

Nota: El mismo texto acompañará a las presentaciones 6 y 10 comprimidos recubiertos.

DANIELA A. CASAS
 FARMACÉUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
 GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
 Química e Industrial

ELENA RUT ZIFERA
 APODERADA

Dr. LAZAR y Cía. S.A.

7783



PRECOCE
DAPOXETINA 60 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Contenido:
3 comprimidos recubiertos

Fórmula Cualitativa:
Cada comprimido recubierto de 60 mg contiene:

Dapoxetina (como clorhidrato)	60,000mg
Lactosa monohidrato	109,970 mg
Celulosa microcristalina PH 200	109,970 mg
Croscarmelosa sódica	7,500 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,400 mg
Estearato de magnesio	3,000 mg
Opadry	4,500 mg
Oxido de hierro negro	0,045 mg
Oxido de hierro amarillo	0,090 mg

Posología:
Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar entre 15° y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

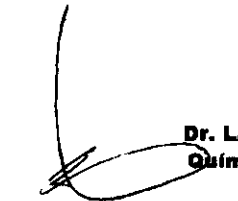
Especialidad Medicinal Autorizada
por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5855 B1606 ARI Carapachay
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Lote:..... Vence:.....

Nota: El mismo texto acompañará a las presentaciones 6 y 10 comprimidos recubiertos.


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA