



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

DISPOSICIÓN N° 6976

BUENOS AIRES, 09 NOV 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019636-09-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

5
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 el Departamento de Registro.

g



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

DISPOSICIÓN Nº **6976**

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

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

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

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

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

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

Por ello;





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

DISPOSICIÓN Nº
6976

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 PROLONGAL nombre/s genérico/s DAPOXETINA, a que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por IVAX ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

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

5



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

DISPOSICIÓN Nº 6976

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.

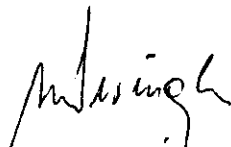
ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

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 copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-019636-09-3

DISPOSICIÓN Nº:

6976


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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD
MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

6 9 7 6

Nombre comercial: PROLONGAL

Nombre/s genérico/s: DAPOXETINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: JUAN JOSÉ CASTELLI 6701, MUNRO, VICENTE
LÓPEZ, PROV. DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: PROLONGAL .

Clasificación ATC: G04BX14 .

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

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

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

en

Handwritten signature



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

6976

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.0015 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 0.5 MG, OXIDO DE HIERRO NEGRO 0.008 MG, CELLACTOSE 80 62.9 MG, CROSCARAMELOSA DE SODIO 2 MG, OPADRY II 85 F 28751 2.9905 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: 1, 3, 6 y 9 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: 1, 3, 6 y 9 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: PROLONGAL .

Clasificación ATC: G04BX14 .

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

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO

57



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

0.006 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 1 MG, OXIDO DE HIERRO NEGRO
0.048 MG, CROSCAMELOSA SODICA 4 MG, CELLACTOSE 80 125.8 MG,
OPADRY II 85 F 28751 5.946 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: 1, 3, 6 y 9 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: 1, 3, 6 y 9 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

6976

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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

6976

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

IVAX

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina

Contenido: 1 Comprimido Recubierto (*)

**PROLONGAL
DAPOXETINA**

**Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

266

6 976

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Dapoxetina (como Dapoxetina Clorhidrato)	30,0000 mg
Cellactose 80	62,9000 mg
Croscarmelosa sódica	2,0000 mg
Dioxido de silicio coloidal	0,5000 mg
Estearato de magnesio	1,0000 mg
Opadry II 85F 28751	2,9905 mg
Oxido de hierro negro	0,0080 mg
Oxido de hierro amarillo	0,0015 mg

Posología: Ver prospecto interior.-

Lote N°:

Serie N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 - Capital Federal.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 3, 6 y 9 comprimidos recubiertos.-


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Aporoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA



Industria Argentina

Contenido: 1 Comprimido Recubierto (*)

**PROLONGAL
DAPOXETINA**
Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

6976

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Dapoxetina (como Dapoxetina Clorhidrato)	60,000 mg
Cellactose 80	125,800 mg
Croscarmelosa sódica	4,000 mg
Dioxido de silicio coloidal	1,000 mg
Estearato de magnesio	2,000 mg
Opadry II 85F 28751	5,946 mg
Oxido de hierro negro	0,048 mg
Oxido de hierro amarillo	0,006 mg

Posología: Ver prospecto interior.-

Lote N°:

Serie N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

IVAX Argentina S.A. - Suipacha 1111 - Capital Federal.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

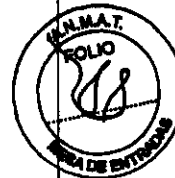
(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 3, 6 y 9 comprimidos recubiertos.-


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX



PROYECTO DE PROSPECTO

"PROLONGAL"
DAPOXETINA
Comprimidos recubiertos

6976

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

	PROLONGAL (30 mg)	PROLONGAL (60 mg)
Dapoxetina (como Dapoxetina Clorhidrato)	30,0000 mg	60,000 mg
Cellactose 80	62,9000 mg	125,800 mg
Croscarmelosa sódica	2,0000 mg	4,000 mg
Dioxido de silicio coloidal	0,5000 mg	1,000 mg
Estearato de magnesio	1,0000 mg	2,000 mg
Opadry II 85F 28751	2,9905 mg	5,948 mg
Oxido de hierro negro	0,0080 mg	0,048 mg
Oxido de hierro amarillo	0,0015 mg	0,006 mg

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la recaptación de serotonina.

INDICACIONES

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

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

La ingestión de una comida rica en grasas redujo ligeramente la Cmax (en un 10%) y aumentó moderadamente la AUC (en un 12%) de Dapoxetina y retrasó ligeramente el tiempo para alcanzar la concentración máxima. Estos cambios carecen de significación clínica. Puede tomarse con o sin alimentos. Más del 99% de 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 vidas medias estimadas

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX



6976

inicial, intermedia y terminal de Dapoxetina fueron de 0.10, 2.19 y 19.3 horas respectivamente.

Los estudios in vitro indican que la Dapoxetina es eliminada por varios sistemas enzimáticos del hígado y los riñones, principalmente CYP2D6, CYP3A4 y flavina monooxigenasa (FMO1). Tras la administración oral de Dapoxetina marcada con C₁₄, 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 no unida de la DMD es de 1/3 de la exposición libre de Dapoxetina. La C_{max} de la DMD no unida 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.

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

Farmacocinética en poblaciones especiales:

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

Raza:

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

Ancianos (65 años en adelante):

Los análisis de un estudio de farmacología clínica con una dosis única de 60 mg de Dapoxetina no mostraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos (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 grave (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 grave 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 no unida está aumentada en un

IVAX



6976

55% y la AUC no unida en un 120%. La Cmax y la AUC no unida de la fracción activa permaneció inalterada y se duplicó, respectivamente.

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

Polimorfismo de la CYP2D6:

En un estudio de farmacología clínica con una dosis única de 60 mg de Dapoxetina, las concentraciones plasmáticas de los metabolizadores lentos fueron superiores que las de los metabolizadores rápidos (aproximadamente un 31% superior para la Cmax y un 36% superior para la AUCinf de Dapoxetina y un 98% superior para la Cmax y un 161% superior para la AUCinf de la desmetildapoxetina). La fracción activa de Dapoxetina puede verse aumentada en aproximadamente un 46% de la Cmax y en 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. 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.

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

POSOLOGIA /MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para uso oral: 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 deberá aumentar a 60 mg.

Los comprimidos recubiertos deben tragarse enteros para evitar el sabor amargo. Se recomienda que los comprimidos recubiertos sean tragados con al menos un vaso de agua entero.

Varones adultos (de 18 a 64 años):

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

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

Ancianos (65 años en adelante):

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Dapoxetina en pacientes de 65 años en adelante. Debido a la escasez de datos en esta población su uso no está recomendado.

Niños y adolescentes:

Dapoxetina 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 Dapoxetina en pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con insuficiencia hepática:

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

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

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVI
Miembro del Grupo Teva

IVAX



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

Pacientes tratados con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A4:

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

6976

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Enfermedades cardiacas significativas como: Insuficiencia cardiaca (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 dentro de los 14 días siguientes al cese del tratamiento con IMAO. Tampoco se podrán administrar IMAO en los 7 días siguientes al final del tratamiento con Dapoxetina.

Tratamiento concomitante con tioridazina o en los 14 días siguientes al cese del tratamiento con tioridazina. Tampoco se podrá administrar tioridazina en los 7 días siguientes al final del tratamiento con Dapoxetina.

Tratamiento concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina-adrenalina, antidepresivos tricíclicos u otros medicamentos o plantas medicinales con efectos serotoninérgicos como el L-triptofano, los triptanos, tramadol, linezolid, litio, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o en los 14 días siguientes al cese del tratamiento con alguno de estos. Tampoco se podrán administrar estos medicamentos o plantas medicinales en los 7 días siguientes al final del tratamiento con Dapoxetina.

Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 tales como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazadona, nefinavir, atazanavir.

Insuficiencia hepática moderada y grave.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

General:

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

Utilización con drogas:

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

Etanol:

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.

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 eyaculación precoz.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX



6976

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 ser dosis dependientes, como se demostró en los ensayos clínicos Fase 3 por la alta incidencia entre los pacientes tratados con dosis superiores a la recomendada.

Los casos de síncope definido como pérdida del conocimiento observados en los ensayos clínicos se consideraron de etiología vasovagal, y la mayor parte ocurrieron dentro de las 3 horas siguientes a la administración del fármaco, después de la primera dosis, o se asociaron a procedimientos realizados durante la consulta y que estaban vinculados al estudio clínico (como extracción de sangre, o maniobras ortostáticas y medición de la presión arterial). A menudo el síncope fue precedido por 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 acostarse inmediatamente de tal forma que su cabeza esté más baja que el resto del cuerpo o sentarse con su cabeza entre sus rodillas hasta que pasen los síntomas. Se le debe advertir de que debe evitar situaciones que puedan producir lesiones si se produce un síncope u otros efectos sobre el SNC, como conducir o utilizar maquinaria peligrosa.

La combinación de alcohol con Dapoxetina puede incrementar los efectos adversos neurocardiogénicos, como el 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 (por ejemplo, obstrucción del flujo de salida confirmada, valvulopatía, estenosis carotídea y enfermedad coronaria). Los datos para determinar si este aumento del riesgo se extiende al síncope vasovagal en pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes son insuficientes.

Hipotensión ortostática:

Se debe realizar un examen ortostático antes de iniciar el tratamiento. Se debe evitar el tratamiento con Dapoxetina, en caso de antecedentes de reacciones ortostáticas.

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

Inhibidores moderados del CYP3A4:

Se deberá tener precaución en pacientes que toman inhibidores moderados del CYP3A4. En este caso la dosis se restringirá a 30 mg.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLIMBC
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX



6 9 7 6

Inhibidores potentes del CYP2D6:

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

Manía:

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

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años:

Dapoxetina no debe administrarse a personas menores de 18 años.

Depresión concomitante y trastornos psiquiátricos:

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

Comportamientos suicidas/ pensamientos suicidas:

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

- 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 inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida con ellos, 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.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX



6976

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 no han sido establecidas en pacientes menores de 18 años.

En ensayos clínicos con Dapoxetina para el tratamiento de la eyaculación precoz no hubo indicios claros de comportamientos suicidas ocurridos durante el tratamiento.

Hemorragia:

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

Insuficiencia renal:

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

Efectos de la retirada:

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

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

Intolerancia a la lactosa:

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones farmacodinámicas

Posibilidad de interacción con los inhibidores de la monoaminoxidasa:

En pacientes tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina 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 las constantes 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 inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina recientemente y que han empezado a recibir un IMAO. En algunos casos hubo manifestaciones que recordaban al síndrome neuroléptico maligno. Los datos de los efectos del uso combinado de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina con IMAO en animales indican que estos medicamentos pueden actuar de manera sinérgica para elevar la presión arterial y producir una conducta de excitación. Por consiguiente, Dapoxetina no debe utilizarse en combinación con un IMAO ni en los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un IMAO. Tampoco se podrán administrar IMAO en los 7 días siguientes al cese del tratamiento con Dapoxetina.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLDMBC
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX



6976

Posibilidad de interacción con la tioridazina:

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

Medicamentos o plantas medicinales con efectos serotoninérgicos:

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

Medicamentos con actividad en el sistema nervioso central (SNC):

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

Inhibidores de la CYP3A4

Inhibidores potentes de la CYP3A4:

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

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

Por lo tanto, está contraindicada la utilización concomitante de Dapoxetina y de inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazodona, nelfinavir y atazanavir.

Inhibidores moderados del CYP3A4:

El tratamiento concomitante con inhibidores moderados del 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.

Esto no se aplica en aquellos pacientes en los cuales se haya verificado mediante genotipificación que el paciente es un metabolizador rápido. En pacientes en los que se ha verificado que son metabolizadores rápidos del CYP2D6, se recomienda una dosis máxima de 30 mg si la Dapoxetina se combina con un

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado


Miembro del Grupo Teva

IVAX



6976

inhibidor potente del CYP3A4 y se deberá tener precaución si se toma Dapoxetina en dosis de 60 mg concomitantemente con un inhibidor moderado de CYP3A4.

Inhibidores potentes de la CYP2D6:

La Cmax y el AUCinf de la Dapoxetina (dosis única de 60 mg) aumentaron en un 50% y un 88%, respectivamente, en presencia de fluoxetina (60 mg/día durante 7 días). Teniendo en cuenta la contribución tanto de la Dapoxetina sin unir a proteínas plasmáticas como la desmetildapoxetina, la Cmax 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 Cmax y el AUC de la fracción activa son similares a los esperados para los metabolizadores lentos de CYP2D6 y puede dar lugar a un aumento de la incidencia y la gravedad de los efectos adversos dosis dependientes.

Inhibidores de la PDE5:

En un estudio cruzado de dosis única se evaluó la farmacocinética de la Dapoxetina (60 mg) combinada con tadalafil (20 mg) y sildenafil (100 mg). El tadalafil no afectó a la farmacocinética de la Dapoxetina. El sildenafil produjo ligeras variaciones de la farmacocinética de la Dapoxetina (aumento del 22 % del AUCinf y del 4 % de la Cmax), que no se espera que tengan significación clínica. Sin embargo, Dapoxetina debe ser prescrita con precaución en pacientes que utilizan inhibidores de la PDE5 debido a un posible incremento en el riesgo de reacciones ortostáticas.

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, Dapoxetina debe ser administrada con precaución en pacientes que utilizan antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos debido a la posibilidad de reducir la tolerancia ortostática.

Medicamentos metabolizados por la CYP2D6:

La administración de dosis múltiples de Dapoxetina (60 mg/día durante 6 días), seguida por una sola dosis de 50 mg de desipramina, aumentó la Cmax media y el AUCinf 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. Es poco 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 AUCinf 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 del CYP3A4 puede tener importancia clínica en algunos pacientes tratados concomitantemente con un medicamento metabolizado principalmente por 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 dosis única 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 la farmacocinética ni 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 sobre la evaluación del efecto del uso crónico de la warfarina con Dapoxetina; por lo tanto, se aconseja precaución si se utiliza Dapoxetina en pacientes en tratamiento crónico con warfarina. En un estudio farmacocinético, la

IVAX

Dapoxetina (60 mg/día durante 6 días) no afectó la farmacocinética ni la farmacodinamia (TP o INR) de la warfarina tras la administración de una dosis única de 25 mg.

Etanol:

La administración concomitante de una dosis única de etanol de 0,5 mg/kg (aproximadamente 2 bebidas) no afectó la farmacocinética de la Dapoxetina (en una 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 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 Dapoxetina.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Dapoxetina no está indicado en mujeres.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo o el desarrollo embrionario/fetal. Se ignora si la Dapoxetina o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

La influencia de Dapoxetina 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 Dapoxetina.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

La evaluación completa de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, riesgo de dependencia/abstinencia, fototoxicidad y toxicidad para la reproducción de Dapoxetina fue realizado en especies animales (ratones, ratas, conejos, perros y monos) hasta la dosis máxima tolerada en cada especie. Debido a la bioconversión más rápida en las especies animales que en los humanos, los índices de exposición farmacocinéticas (C_{max} y $AUC_{0-24 h}$) con las dosis máximas toleradas en algunos estudios eran cercanos a los observados en humanos. Sin embargo, las dosis múltiples normalizadas de acuerdo al peso corporal fueron 100 veces mayores. No se identificaron en ninguno de estos estudios ningún riesgo de seguridad clínicamente relevante.

En estudios con administración oral, la Dapoxetina no fue carcinógena en ratas tratadas a diario durante dos años aproximadamente con dosis de hasta 225 mg/kg/día, lo que supone una exposición (AUC) aproximadamente doble a la observada en varones tratados con la Dosis Máxima Humana Recomendada (DMHR) de 60 mg. La Dapoxetina tampoco causó tumores en ratones Tg.rash2 cuando se administró la dosis máxima posible de 100 mg/kg durante 6 meses y 200 mg/kg durante 4 meses. La exposición en estado de equilibrio de Dapoxetina en ratones tras 6 meses de administración oral de 100 mg/kg/día fue menor que la exposición de dosis únicas observada clínicamente con 60 mg.

No hubo efectos sobre la fertilidad, el rendimiento reproductor ni la morfología de los órganos de la reproducción en ratas macho o hembra, ni signos adversos de embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas ni conejos. Los estudios de toxicidad reproductiva no incluyeron estudios que evaluaran el riesgo de efectos adversos tras una exposición en el periodo peri-post-natal.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado


Membro del Grupo Teva



6976

IVAX



6976

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de Dapoxetina se evaluó en personas con eyaculación precoz que participaron en ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo. El 38.2% de las personas que participaron en los estudios recibieron Dapoxetina 30 mg a demanda y el 61.8 % 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) relacionados con la medicación. La mayor parte de los casos sucedieron dentro de las 3 horas siguientes a la administración de la medicación o después de la primera dosis. Algunos casos fueron asociados a procedimientos relacionados sobre el paciente durante la consulta (extracciones de sangre, maniobras ortostáticas y mediciones de la presión arterial). Es frecuente que el síndrome vaya precedido por síntomas prodrómicos.

También se han notificado casos de hipotensión ortostática en los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los ensayos clínicos fueron cefaleas, mareos, náuseas, diarrea, insomnio y cansancio. Los acontecimientos adversos más frecuentes que motivaron la interrupción de la administración fueron las náuseas (2,2% de los pacientes tratados con Dapoxetina) y los mareos (1,2% de los pacientes tratados con Dapoxetina). En los ensayos a largo plazo y en un estudio abierto las reacciones adversas reportadas coincidieron con las notificadas en los estudios doble ciego.

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas que se han notificado.

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, Animo 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, Hipersomnio, Letargo, Sedación, Reducción del nivel de consciencia, Síncope, Síncope vasovagal, Mareo postural, Acatasia	Mareo de esfuerzo, Ataque repentino de sueño
Trastornos oculares		Visión borrosa	Midriasis, Alteración visual	
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus	Vértigo	
Trastornos cardíacos			Parada sinusal, Bradicardia sinusal	

			Taquicardia	
Trastornos vasculares		Rubefacción	Sofoco, Hipotensión, Hipertensión sistólica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Congestión sinusal, Bostezos		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Diarrea, Sequedad de boca, Vómitos, Estreñimiento, Dolor abdominal, Dolor abdominal superior, Dispepsia, Flatulencia, Molestias gástricas, Distensión abdominal	Molestias abdominales, Molestias epigástricas	Urgencia en la defecación
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	

SOBREDOSIFICACION

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 inhibidores de la recaptación de serotonina son debidos a un exceso de estimulación serotoninérgica como somnolencia, trastornos digestivos como náuseas y vómitos, taquicardia, temblor, agitación, cefalea y mareo.

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.

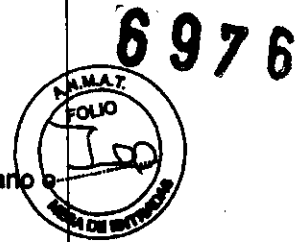
En caso de sobredosis se adoptarán las medidas de apoyo habituales que sean necesarias.

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación: El tratamiento es principalmente de sostén. Luego de una cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la administración, de la cantidad de tóxico y con la exclusión de la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate. Si estuviere indicado puede recurrirse al lavado gástrico o inducirse el vómito para disminuir la absorción. Para facilitar la eliminación puede administrarse carbón activado.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

IVAX



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

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-8648 / 4658-7777

Hospital Fernandez: (011) 4801-7767/808-2655

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1, 3, 6 y 9 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

En su envase original a temperatura no mayor a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

IVAX ARGENTINA S.A. - Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-019636-09-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 6976, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por IVAX ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: PROLONGAL

Nombre/s genérico/s: DAPOXETINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: JUAN JOSÉ CASTELLI 6701, MUNRO, VICENTE LÓPEZ, PROV. DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: PROLONGAL .

Clasificación ATC: G04BX14 .

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA EYACULACIÓN PRECOZ EN



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

VARONES DE 18 A 64 AÑOS.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.0015 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 0.5 MG, OXIDO DE HIERRO NEGRO 0.008 MG, CELLACTOSE 80 62.9 MG, CROSCARAMELOSA DE SODIO 2 MG, OPADRY II 85 F 28751 2.9905 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: 1, 3, 6 y 9 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: 1, 3, 6 y 9 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

57
Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: PROLONGAL .

Clasificación ATC: G04BX14 .

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



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

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.006 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 1 MG, OXIDO DE HIERRO NEGRO 0.048 MG, CROSCARAMELOSA SODICA 4 MG, CELLACTOSE 80 125.8 MG, OPADRY II 85 F 28751 5.946 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: 1, 3, 6 y 9 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: 1, 3, 6 y 9 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

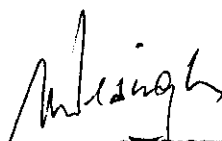
Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a IVAX ARGENTINA S.A. el Certificado N° 55871, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 09 NOV 2010 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

6976


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