



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

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

DISPOSICIÓN Nº

5357

BUENOS AIRES, 10 SEP 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013572-12-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PRILIGY / CLORHIDRATO DE DAPOXETINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 30 mg - 60 mg; aprobada por Certificado Nº 55.412.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

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

5351

DISPOSICIÓN N°

Que a fojas 188 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada PRILIGY / CLORHIDRATO DE DAPOXETINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 30 mg - 60 mg, aprobada por Certificado N° 55.412 y Disposición N° 1105/10, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 35 a 133.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1105/10 los prospectos autorizados por las fojas 35 a 67 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



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

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

DISPOSICIÓN Nº **5351**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.412 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-013572-12-3

DISPOSICIÓN Nº

**5351**

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

js

9 S



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

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....5359)..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.412 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PRILIGY / CLORHIDRATO DE DAPOXETINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 30 mg – 60 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1105/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-021267-09-1.-

§

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1105/10.-	Prospectos de fs. 35 a 133, corresponde desglosar de fs. 35 a 67.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de

§



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

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

Autorización Nº 55.412 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días.....,del mes de.....**10 SEP. 2012**...

Expediente Nº 1-0047-0000-013572-12-3

DISPOSICIÓN Nº

js

**535 [1]**

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



ORIGINAL

5357

PROYECTO DE PROSPECTO

PRILIGY®

CLORHIDRATO DE DAPOXETINA

Comprimidos recubiertos

Industria Norteamericana

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene clorhidrato de dapoxetina equivalente a 30 mg o 60 mg de dapoxetina base:

Componente	Cantidad por comprimido	Cantidad por comprimido
Dapoxetina base (como clorhidrato)	30 mg	60 mg
<i>Excipientes:</i>		
Lactosa monohidrato	43,875 mg	87,75 mg
celulosa microcristalina	14,625 mg	29,25 mg
Croscarmelosa sódica	4,000 mg	8,00 mg
Sílice coloidal anhidra	2,500 mg	5,00 mg
Estearato de magnesio	1,400 mg	2,80 mg
<i>Recubrimiento:</i>		
Lactosa monohidratada	2,00 mg	4,00 mg
Hipromelosa	1,40 mg	2,80 mg
Dióxido de Titânio E171	1,1835 mg	2,3320 mg
Triacetina/Triacetato de glicerol	0,40 mg	0,80 mg
Óxido Férrico Negro E172	0,016 mg	0,0670 mg
Óxido Férrico Amarillo E172	0,0005 mg	0,0010 mg

S

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

## **ACCION TERAPEUTICA**

Tratamiento de la eyaculación precoz masculina.

## **INDICACIONES**

PRILIGY está indicado para el tratamiento de la eyaculación precoz (Ejaculatio praecox, EP) en hombres entre los 18 y 64 años.

En los estudios clínicos realizados respecto de la EP se cumplieron las siguientes condiciones:

- Un período de latencia intravaginal hasta la eyaculación (IELT) menor que dos minutos; y
- Eyaculación persistente o recidivante con una mínima estimulación sexual antes, durante o poco después de la penetración y antes de lo que el paciente desea; y
- Clara presión debida al padecimiento subjetivo o a dificultades interpersonales como consecuencia de la EP; y
- Control insuficiente de la eyaculación.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la dapoxetina en la eyaculación precoz probablemente esté relacionado con la inhibición de la recaptación neuronal de serotonina y de la consiguiente potenciación de la acción del neurotransmisor sobre los receptores pre- y postsinápticos.

En los humanos la eyaculación es transmitida principalmente por medio del sistema nervioso simpático. La eyaculación se remite al centro de reflejos espinal y es transmitida por el tronco encefálico que en primera instancia es influenciado por una serie de núcleos en el encéfalo (núcleos preópticos y paraventriculares mediales). En las ratas, la dapoxetina inhibe el reflejo eyaculatorio de expulsión al actuar en el nivel supraspinal.

Andrea V. Solano  
Co-Directora Técnica  
Ejercicio N° 11414

junto con el Nucleus paragigantocellularis lateralis (nPGC), como una estructura encefálica necesaria para dicho efecto. Las fibras simpáticas posganglionares estimulan la vesícula seminal, el conducto eyaculador, la próstata, la musculatura bulbo uretral y el cuello de la vejiga y generan la contracción coordinada de estos para lograr una eyaculación. La dapoxetina modula este reflejo eyaculatorio en ratas y produce un mayor tiempo de latencia y un menor tiempo de descargas reflectorias de las motoneuronas pudendales.

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### **Absorción**

La dapoxetina es de rápida absorción con una concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) dentro de las aprox. 1 – 2 horas después de la toma del comprimido. La biodisponibilidad absoluta asciende a 42% (rango de oscilación 15 – 76%).

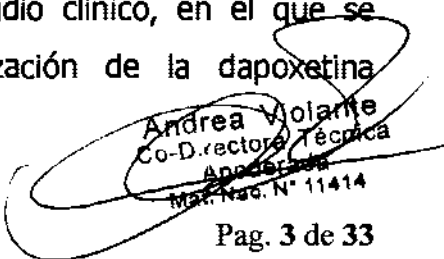
La ingestión de una comida de alto contenido graso produjo una leve reducción de  $C_{m\acute{a}x}$  (en 10%) y un leve aumento del AUC (en 12%) de dapoxetina y retrasó apenas el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima de dapoxetina. Estas modificaciones carecen de significación clínica. PRILIGY puede tomarse con una ingesta o fuera de las comidas.

#### **Distribución**

Más de 99% de la dapoxetina *in vitro* está unida a proteínas séricas humanas. El metabolito activo desmetildapoxetina (DED) está enlazada en un 98,5% a la proteína. La dapoxetina parece realizar una rápida distribución con una distribución media de volumen *steady-state* de 162 l. Con una administración intravenosa al humano, los valores medios estimados de los tiempos de vida media iniciales, intermedios y finales de dapoxetina fueron de 0, 10, 2, 19 o bien 19,3 horas.

#### **Biotransformación**

Los estudios *in-vitro* brindaron indicios que la dapoxetina es degradada por numerosos sistemas enzimáticos en el hígado y los riñones, principalmente por CYP2D6, CYP3A4 y monooxigenasa dependiente de flavina (FMO1). En un estudio clínico, en el que se estudió el metabolismo de dapoxetina  $^{14}C$ , la metabolización de la dapoxetina



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
Mat. Nac. N° 11414



administrada por vía oral en numerosos metabolitos se produjo mayormente por medio de los siguientes procesos de biotransformación: N-oxidación, N-desmetilación, hidroxilación de naftilo, glucoronidación y sulfatización. No se obtuvieron indicios de metabolismo presistémico con la administración oral.

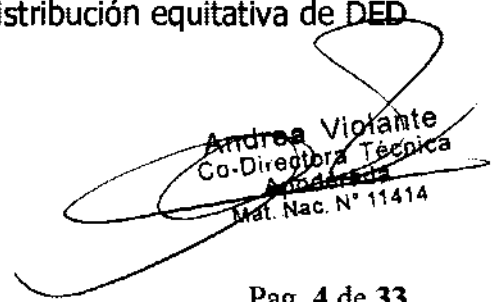
Las principales sustancias de circulación plasmática fueron dapoxetina intacta y N-óxido de dapoxetina. Se demostró en estudios *in-vitro* que el N-óxido de dapoxetina se presentó inactivo en una serie de estudios de transportadores y de enlace *in-vitro*. Algunos de los demás metabolitos son desmetildapoxetina y didesmetildapoxetina que constituyen menos de 3% de las sustancias medicinales circulantes de origen medicamentoso. Los estudios realizados de enlace *in-vitro* indican que DED es tan efectivo como la dapoxetina y didesmetildapoxetina y posee aprox. 50% de la efectividad de la dapoxetina. La fracción no enlazada de DED constituye 1/3 de la fracción libre de dapoxetina. La  $C_{m\acute{a}x}$  no enlazada de DED se estima en 20–25% de la  $C_{m\acute{a}x}$  de dapoxetina sin factores intrínsecos o extrínsecos que pudieran modificar los niveles de acción.

#### Eliminación

Los metabolitos de dapoxetina ante todo se excretan como conjugados por la orina. No se encontró principio activo intacto en la orina. La dapoxetina es excretada rápidamente, lo que es probado por la baja concentración (menos de 5% de la concentración máxima) 24 horas después de la administración de la dosis. Se produjo una acumulación mínima de dapoxetina con una administración diaria de una dosis. El tiempo medio de vida final es de aproximadamente 19 horas después de una administración por vía oral. La vida media de desmetildapoxetina es similar a la de dapoxetina

#### Farmacocinética en grupos de pacientes especiales

El metabolito DED aporta al efecto farmacológico de PRILIGY, ante todo en caso de aumento de nivel de DED. A continuación se representa el aumento de los parámetros de la fracción activa en algunos grupos de pacientes. Esto equivale a la suma de las fracciones no enlazadas de dapoxetina y DED. DED presente la misma potencia de la dapoxetina. La evaluación se basa en la suposición de una distribución equitativa de DED en el SNC, pero se desconoce si ello es pertinente.



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Mat. Nac. N° 11414

### Grupos étnicos

Se comprobó mediante los análisis de estudios farmacológicos clínicos en relación con dosis individuales de 60 mg de dapoxetina que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre individuos caucásicos, negros, hispanoamericanos y asiáticos. En un estudio clínico, en el que se estudió la farmacocinética de dapoxetina en pacientes japoneses y caucásicos, se encontraron niveles plasmáticos (AUC y concentración pico) de PRILIGY elevados en 10 a 20% en los pacientes japoneses debido al bajo peso corporal. No es esperable que el nivel levemente aumentado tenga un efecto clínico importante.

### Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Los análisis de un estudio farmacológico clínico de dosis individuales con 60 mg de dapoxetina no indicaron diferencias significativas entre pacientes masculinos sanos de edad avanzada y los pacientes masculinos sanos más jóvenes respecto de los parámetros farmacocinéticos ( $C_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_{inf}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$ ).

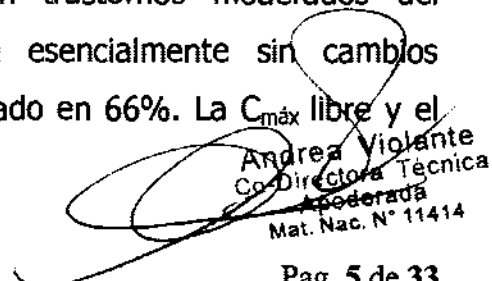
### Trastornos del funcionamiento renal

En un estudio farmacológico clínico de dosis individuales con 60 mg de dapoxetina no se determinó correlación entre la clearance de creatinina y la  $C_{m\acute{a}x}$  o el  $AUC_{inf}$  en individuos de prueba con trastornos del funcionamiento renal leves (clearance de creatinina de 50 a 80 ml/min), moderados (clearance de creatinina de 30 a 550 ml/min) y graves (clearance de creatinina de 530 ml/min). En pacientes de diálisis no se estudió la farmacocinética de dapoxetina.

Sólo se dispone de información limitada de pacientes con trastornos graves del funcionamiento renal (ver *Posología, Advertencias y Precauciones*).

### Trastornos del funcionamiento hepático

En pacientes con insuficiencia hepática leve, la  $C_{m\acute{a}x}$  de dapoxetina libre se reduce un 28% y AUC libre se mantiene sin cambios. La  $C_{m\acute{a}x}$  libre y AUC de la fracción activa (la suma de la exposición libre de dapoxetina y desmetildapoxetina) fueron decrementos de un 30% y 5% respectivamente. En pacientes con trastornos moderados del funcionamiento hepático  $C_{m\acute{a}x}$  de la dapoxetina libre esencialmente sin cambios (decremento de 3%) y el AUC no enlazado está aumentado en 66%. La  $C_{m\acute{a}x}$  libre y el



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
ApoDERADA  
Mat. Nac. N° 11414



AUC de la fracción activa se presentaron esencialmente sin cambios o bien se habían duplicado.

En pacientes con trastornos graves del funcionamiento hepático, la  $C_{\text{máx}}$  libre de dapoxetina fue disminuida en un 42%, y el AUC no enlazado tuvo un incremento aproximadamente 223%. La  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de la fracción activa tuvieron cambios similares (ver *Posología y Contraindicaciones*).

#### Polimorfismo de CYP2D6

En un estudio farmacológico clínico de dosis individuales con 60 mg de dapoxetina, las concentraciones plasmáticas fueron más elevadas en individuos de metabolización lenta de CYP2D6 que en individuos de metabolización rápida de CYP2D6 (aprox. 31% más elevada para  $C_{\text{máx}}$  y 36% para  $AUC_{\text{inf}}$  de dapoxetina y 98% más elevada para  $C_{\text{máx}}$  y 161% más elevada para  $AUC_{\text{inf}}$  de desmetildapoxetina). La fracción activa de PRILIGY puede estar aumentada en aprox. 46% para  $C_{\text{máx}}$  y en aprox. 90% para AUC. El aumento puede producir una mayor incidencia y gravedad de episodios no deseados relacionados con la dosis (ver *Posología*). Debe tenerse en cuenta la seguridad de PRILIGY en el caso de individuos de metabolización lenta de CYP2D6, en especial en los casos de administración concomitante de otros medicamentos que pueden inhibir el metabolismo de dapoxetina, como, por ejemplo, inhibidores potentes y moderados de CYP3A4 (ver *Posología y Contraindicaciones*).

En las concentraciones plasmáticas de dapoxetina y DED en individuos de metabolización ultra-rápida de CYP2D6 se espera una reducción.

#### Estudios clínicos

La efectividad de PRILIGY para el tratamiento de eyaculación precoz se comprobó en cinco estudios clínicos doble ciego controlados por placebo, en los que se randomizó un total de 6081 pacientes. Los pacientes fueron de 18 años o mayores y en la anamnesis informaron de EP en la mayoría de los actos sexuales durante los 6 meses antes de comenzar el estudio. Además, los pacientes en cuatro de los cinco estudios presentaban un tiempo de latencia intravaginal hasta la eyaculación (Intravaginal Ejaculatory Latency Time, IELT; tiempo de la penetración vaginal hasta el momento de la eyaculación intravaginal) de  $\leq 2$  minutos en al menos 75% de los actos sexuales evaluables durante

Andree Violante  
Co-Directora Técnica  
Apostrada  
Mat. Nac. N° 11414

el período de línea de base. Se excluyó de todos los estudios a los pacientes con otras disfunciones sexuales, incluyendo disfunción eréctil, o los pacientes que utilizaron otros tratamientos medicamentosos para el tratamiento de EP. En cuatro de cinco estudios se midió el punto final primario, el IELT promedio, al utilizar un cronómetro durante el acto sexual.

Los resultados de todos los estudios randomizados fueron coincidentes. En un estudio representativo con la mayor duración del tratamiento (24 semanas) se distribuyeron 1162 pacientes al azar y se asignó 385 al placebo, 388 según necesidad a PRILIGY 30 mg y 389 según necesidad a PRILIGY 60 mg. El IELT promedio respecto de la línea de base y el punto final del estudio se indican en la Figura 1 para todos los grupos de tratamiento. Los aumentos de los IELT medios en la semana 24 (punto final) fueron estadísticamente significativos en ambos grupos PRILIGY versus grupo de placebo ( $p < 0,001$ ). El alcance de la prolongación del IELT se midió a partir del IELT Baseline y fue diferente en los distintos pacientes. La relevancia clínica del efecto de la terapia con PRILIGY se describe a continuación respecto de los índices de mejoría informados por los pacientes.

Véase la Figura 1 y la Tabla a continuación:

**Figura 1:** Valor medio ( $\pm$  SE) del IELT promedio (min) del estudio de tiempos R096769-PRE-3001

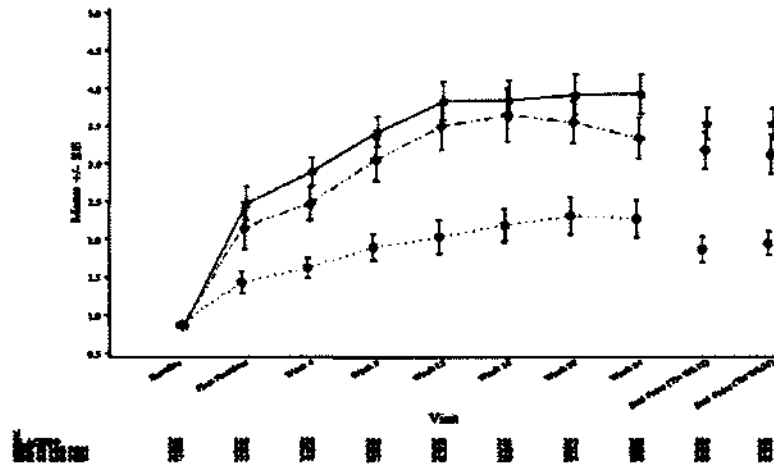


Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414





Mean (+/- SE) in Average IELT (min) over Time in Study R006769-PRE-3001  
(Continuation - SEE Baseline-Treat Analysis Page)



Treatment Group: ○ PLACEBO ◇ DPX 30 MG PRN \* DPX 60 MG PRN  
Final Point (TRT WK 12) = LPOCF to Week 12. Final Point (TRT WK 24) = LPOCF to Week 24.

Grupo de Tratamiento ---○ PLACEBO ---◇ DPX 30 MG PRN ---\* DPX 60 mg PRN Punto Final (TRT WK 12) = LPOCF a semana 12. Punto Final (TRT WK 24) = LPOCF to week 24.

	Alcance de las muestras al azar (N) para cada visita del estudio en Figura 1									
	Línea de base	First Post-dose	Sem. 4	Sem. 8	Sem. 12	Sem. 16	Sem. 20	Sem. 24	Punto final sem.12	Punto final sem.24
Placebo	382	339	332	280	238	221	195	182	339	339
DPX 30 mg PRN	385	363	356	303	264	240	221	218	363	363
DPX 60 mg PRN	387	355	347	287	249	229	214	198	355	355

LPOCF significa "last post-baseline observation carried forward" (última observación post-línea de base realizada).

Adicionalmente al punto final primario del IELT promedio se comprobó en el estudio antes mencionado un notable éxito del tratamiento para los pacientes, al haberse definido como mejoría debida al tratamiento, el logro de como mínimo un aumento de

Andrea Vidante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
Act. Reg. N° 11414

dos categorías en el control sobre la eyaculación más como mínimo una reducción de una categoría en el padecimiento subjetivo debido a la eyaculación. En un aumento estadísticamente significativo del porcentaje de pacientes en comparación con el placebo se observó una mejoría en los dos grupos de PRILIGY versus placebo durante la terapia a partir de la semana 4 y hasta inclusive la semana 24 ( $p = 0,003$  para dapoxetina 30 mg versus placebo en semana 16, todas las demás comparaciones  $p \leq 0,001$ ). También se observó una reducción significativa del padecimiento subjetivo y mejorías significativas de la satisfacción con las relaciones sexuales. Las mejorías en las semanas 12 y 24 en relación con los puntos clave finales secundarios se indican en la Tabla 2 en la página 7 [SIC].

**Tabla 2:** Porcentaje de los pacientes con mejorías en los puntos clave finales secundarios; Estudio R096769-PRE-3001

Punto clave final secundario (en LPOCF)*	Placebo %	PRILIGY 30 mg %	PRILIGY 60 mg %
Composición de la mejoría debida a la terapia (modificación $\geq 2$ en el control y $\leq -1$ en el padecimiento subjetivo) semana 12 semana 24	(n=346)  12,1 13,0	(n=359)  27,3* 25,3*	(n=353)  34,0* 37,1*
Cambio $\leq -1$ en el padecimiento subjetivo semana 12 semana 24	(n=347)  46,1 47,8	(n=360)  63,1* 60,0*	(n=353)  65,4* 68,6*
Cambio $\geq 1$ en la satisfacción semana 12 semana 24	(n=347)  31,7 35,7	(n=359)  51,3* 48,5*	(n=353)  56,1* 55,8*

558\*  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
Mat. Nac. N° 11414

\*valor-p < 0,001 para PRILIGY versus placebo; LPOCF significa "last post-baseline observation carried forward" (última observación Post-línea de base realizada)

En la Tabla 3 se muestra la distribución de los resultados en relación a la mejoría evidenciadas en los grupos de tratamiento para el valor del *Clinical Global Impression of Change* (CGIC), con el que los pacientes debían comparar su EP con la EP al principio del estudio, disponiendo de una variedad de respuestas que variaban entre "mucho mejor" hasta "mucho peor".

**Tabla 3:** CGIC Resumen en semana 24 (LPOCF)\*; Estudio R096769-PRE-3001

CGIC – Resumen de los resultados	Placebo n(%)	PRILIGY 30mg n(%)**	PRILIGY 60 mg n(%)**
Sin cambios o peor ***	236 (68,0%)	152 (42,3%)	97 (27,6%)
Algo mejor	57 (16,4%)	97 (27,0%) <sup>+</sup>	117 (33,2%) <sup>+</sup>
Mejor	41 (11,8%)	74 (20,6%)	96 (27,3%)
Mucho mejor	13 (3,7%)	36 (10,0%)	42 (11,9%)
En total	347 (100%)	359 (100%)	352 (100%)

\* LPOCF significa "last post-baseline observation carried forward" (última observación post-línea de base realizada)

\*\* Valor-p bilateral de < 0,001 para PRILIGY 30 mg versus placebo y PRILIGY 60 mg versus placebo (utilizando la prueba de van Elteren para el control del grupo de IELT baseline y de los datos centrales reunidos, que demostró que la distribución de los CGIC en los grupos PRILIGY fue significativamente mejor respecto de las estadísticas que en el grupo placebo).

\*\*\* "Sin cambio o peor" incluye "ningún cambio", "algo peor", "peor" o "mucho peor".

+ índice de respuesta del CGIC para "al menos algo mejor": placebo (32%), PRILIGY 30 mg (57,7%) y PRILIGY 60 mg (72,4%) con un valor-p de < 0,0001 para PRILIGY 30 mg versus placebo y PRILIGY 60 mg versus placebo.



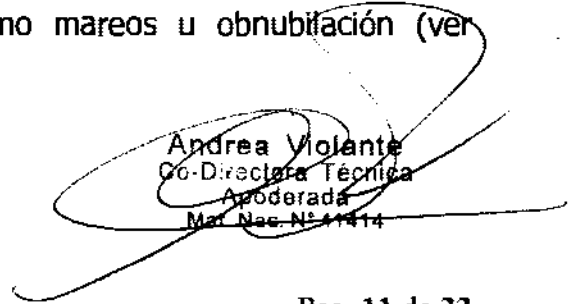
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Rec. N° 11414

Se estudiaron los síntomas de abstinencia con una administración diaria permanente de una dosis de 60 mg de PRILIGY y según necesidad para el tratamiento de EP, en un estudio de grupos paralelos doble ciego controlados con placebo, en el que se eligieron al azar 1238 pacientes. A los pacientes se les administró placebo o 60 mg de PRILIGY una vez por día o según necesidad durante 62 días, a lo que siguió un período de 7 días para evaluar la abstinencia, durante el cual se continuó administrando PRILIGY o placebo. Los síntomas de abstinencia después de una interrupción abrupta de la terapia se midieron mediante el *Discontinuation Emergent Signs and Symptoms* (DESS), una herramienta de evaluación que utiliza el médico responsable del tratamiento, con el cual se interroga respecto de los síntomas y signos que están asociados con los inhibidores de la recaptación de serotonina al interrumpir una terapia. Todos los pacientes definieron el síndrome de abstinencia como un incremento del valor DESS semanal de al menos 4 puntos desde el día 63 al día 70. Este estudio no suministró ningún indicio claro de un síndrome de abstinencia debido a una interrupción abrupta de la terapia con PRILIGY. En coincidencia con la ausencia de un síndrome de abstinencia de acuerdo con DESS, tampoco los datos de los sucesos no deseados revelaron demasiados indicios de síntomas de abstinencia. Se obtuvieron resultados similares en un segundo estudio clínico doble ciego con una fase terapéutica de 24 semanas con dosis de 30 y 60 mg según necesidad, a la que siguió un período semanal para la evaluación de la abstinencia.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### Tipo y duración de la administración

Para uso oral. Los comprimidos deben deglutirse enteros para evitar el gusto amargo. Se recomienda tomar los comprimidos junto con al menos un vaso completo de agua. Se debe indicar a los pacientes que eviten situaciones, en las que puedan producirse lesiones, incluyendo el manejo de vehículos o la operación de máquinas peligrosas, en caso de sufrir síncope o síntomas prodrómicos como mareos u obnubilación (ver *Advertencias y Precauciones*).



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 41414



### Hombres adultos (de 18 a 64 años)

Antes de iniciar el tratamiento el médico debe recabar una anamnesis exacta con enfoque especial sobre episodios ortostáticos anteriores y además realizar una prueba ortostática (presión arterial, frecuencia de pulsaciones, en posición recostada y estando de pie). Cuando en la anamnesis del paciente se revelan indicios de reacciones ortostáticas o en una prueba ortostática se revela este tipo de reacción, se debería prescindir de un tratamiento con PRILIGY.

La dosis inicial recomendada para todos los pacientes es de 30 mg, la que debe tomarse según necesidad, aprox. 1 a 3 horas antes de la actividad sexual. La máxima frecuencia de dosificación recomendada es una vez cada 24 horas. En caso de ser insuficiente el efecto de 30 mg y sean aceptables los efectos secundarios, la dosis puede aumentarse a la máxima dosis recomendada de 60 mg.

No debería aumentarse la dosis a 60 mg, en caso que el paciente haya manifestado una reacción ortostática a la dosis inicial.

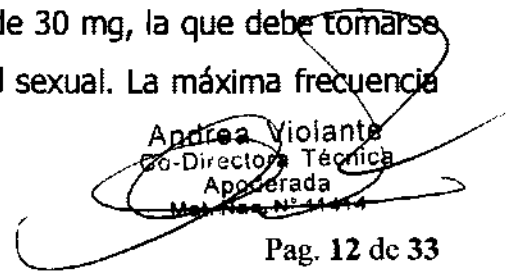
PRILIGY puede tomarse junto con una ingesta de alimentos o sin esta (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

El médico que se haya decidido por la administración de PRILIGY para el tratamiento de la eyaculación precoz debería evaluar los riesgos y el beneficio del medicamento informado por el paciente después de las primeras cuatro semanas de tratamiento o después de 6 dosis, a efectos de evaluar la relación riesgo-beneficio para el paciente y decidir si es pertinente continuar el tratamiento con PRILIGY.

### Hombres adultos (de 18 a 64 años)

Antes de iniciar el tratamiento el médico debe recabar una anamnesis exacta con enfoque especial sobre episodios ortostáticos anteriores y además realizar una prueba ortostática (presión arterial, frecuencia de pulsaciones, en posición recostada y estando de pie). Cuando en la anamnesis del paciente se revelan indicios de reacciones ortostáticas o en una prueba ortostática se revela este tipo de reacción, se debería prescindir de un tratamiento con PRILIGY.

La dosis inicial recomendada para todos los pacientes es de 30 mg, la que debe tomarse según necesidad, aprox. 1 a 3 horas antes de la actividad sexual. La máxima frecuencia



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
Mol. Res. N° 11414

de dosificación recomendada es una vez cada 24 horas. En caso de ser insuficiente el efecto de 30 mg y sean aceptables los efectos secundarios, la dosis puede aumentarse a la máxima dosis recomendada de 60 mg.

No debería aumentarse la dosis a 60 mg, en caso que el paciente haya manifestado una reacción ortostática a la dosis inicial.

PRILIGY puede tomarse junto con una ingesta de alimentos o sin esta (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

El médico que se haya decidido por la administración de PRILIGY para el tratamiento de la eyaculación precoz debería evaluar los riesgos y el beneficio del medicamento informado por el paciente después de las primeras cuatro semanas de tratamiento o después de 6 dosis, a efectos de evaluar la relación riesgo-beneficio para el paciente y decidir si es pertinente continuar el tratamiento con PRILIGY.

#### Pacientes de edad avanzada (65 años y de mayor edad)

No se comprobó la seguridad ni la efectividad de PRILIGY en pacientes de 65 años y mayores, dado que no se dispone de datos clínicos suficientes para este grupo de edad (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

#### Niños y adolescentes

PRILIGY no debe administrarse a personas menores de 18 años.


#### Pacientes con trastornos del funcionamiento renal

Se debe actuar con precaución en pacientes con trastornos leves o moderados del funcionamiento renal. PRILIGY no se recomienda para el tratamiento de pacientes con trastornos graves del funcionamiento renal (ver *Advertencias y Precauciones y Propiedades farmacocinéticas*).

#### Pacientes con trastornos del funcionamiento hepático

PRILIGY está contraindicado para el tratamiento de pacientes con trastornos moderados y graves del funcionamiento hepático (Child-Pugh clase B y C) (ver *Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas*).

Individuos de conocida metabolización lenta de CYP2D6 o pacientes que reciben tratamiento con inhibidores potentes de CYP2D6



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414



En pacientes, en los que se sabe que presentan el genotipo de metabolización lenta de CYP2D6 o en pacientes que son tratados en forma concomitante con inhibidores potentes de CYP2D6 debe actuarse con precaución al aumentar la dosis a 60 mg (ver *Advertencias, Interacciones y Propiedades farmacocinéticas*)

#### Pacientes tratados con inhibidores potentes o moderados de CYP3A4

Está contraindicada una administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4. En pacientes que en forma simultánea son tratados con inhibidores moderados de CYP3A4, debe limitarse la dosis a 30 mg y actuarse con precaución (ver *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones e Interacciones*).

### **CONTRAINDICACIONES**

PRILIGY no debe ser administrado a personas menores de 18 años.

Hipersensibilidad al principio activo o a uno de los demás componentes.

Afecciones cardíacas preexistentes conocidas, como ser:

- Insuficiencia cardíaca (NYHA clase II-IV)
- Anomalías de conducción (bloqueo AV de segundo o tercer grado o síndrome de disfunción sinusal) que no son tratadas con un marcapasos permanente
- Enfermedad cardíaca isquémica conocida
- Enfermedad de válvulas cardíacas conocida

Un tratamiento concomitante con inhibidores de monoaminoxidasa (inhibidores de MAO) o administración dentro de los 14 días después de interrumpir el tratamiento con un inhibidor de MAO. Del mismo no debe administrarse un inhibidor de MAO dentro de los 7 días después de interrumpir el uso de PRILIGY (ver *Interacciones*).

Un tratamiento concomitante con tioridazina o administración dentro de los 14 días después de interrumpir el tratamiento con tioridazina. Del mismo modo no debe administrarse tioridazina dentro de los 7 días después de discontinuar PRILIGY (ver *Interacciones*).

Un tratamiento concomitante con inhibidores de la recaptación de serotonina [inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (SNRI), antidepresivos tricíclicos (TCA)] u otros medicamentos/ productos

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Sec. N° 11414



53511

de origen vegetal con efecto serotoninérgico [por ejemplo, L-triptofano, triptano, tramadol, linezolid, litio, hipérico (*Hypericum perforatum*)] o administración dentro de los 14 días después de interrumpir el tratamiento con estos medicamentos/productos de origen vegetal. Tampoco se deberían administrar estos medicamentos/ productos de origen vegetal dentro de los 7 días después de discontinuar PRILIGY (ver *Interacciones*).

Un tratamiento concomitante con inhibidores fuertes de CYP3A4 como, por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazodona, nelfinavir, atazanavir, etc. (ver *Interacciones*).

Trastornos moderados y graves del funcionamiento hepático.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### Generalidades

Debido a que PRILIGY comparte el mecanismo de acción de un antidepresivo IRS se incluyen las siguientes advertencias:

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados con depresión 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.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. 9044414

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

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

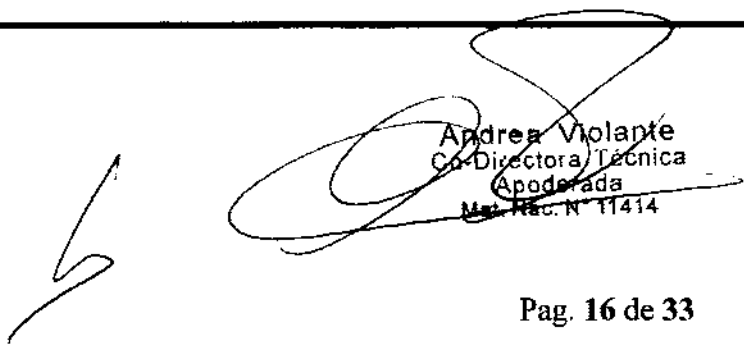
Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

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

### **Tendencia al Suicidio y Drogas Antidepresivas**

En un estudios breves se observó que los antidepresivos, incluyendo SSRI, en comparación con el placebo aumentaron el riesgo de pensamientos suicidas y de cometer suicidios en niños, adolescentes y adultos jóvenes con depresión mayor (MDD) y otros trastornos psiquiátricos. En los estudios a corto plazo no se demostró un riesgo mayor de cometer suicidios al administrar antidepresivos, en comparación con el placebo, en adultos mayores de 24 años; hubo una reducción en el riesgo con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años de edad y mayores.

Cualquier persona que considere el uso de PRILIGY o cualquier otro antidepresivo en un niño, adolescente, o adulto joven debe considerar este riesgo con respecto a la necesidad clínica. La depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos están asociados con aumentos en el riesgo del suicidio. Los pacientes de todas las edades que inician una terapia antidepresiva deben ser monitoreados de manera adecuada y deben ser observados minuciosamente por empeoramiento clínico, tendencia al suicidio o cambios inusuales en el comportamiento. Se debe advertir a las familias y a los cuidadores la necesidad de una observación y comunicación minuciosas con el médico que los prescribe.



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Rec. N° 11414

PRILIGY sólo está indicado para la administración a hombres que presentan EP. No se comprobó la seguridad en hombres que no padecen de EP y no se dispone de datos respecto de un efecto retardador de la eyaculación en hombres sin EP.

#### Administración concomitante con drogas

Se debería indicar a los pacientes no tomar PRILIGY en combinación con drogas. Las drogas con actividad serotoninérgica, como por ejemplo la cetamina, 3,4-metilendioxi-N-metilamfetamina (MDMA) y dietilamida de ácido lisérgico (LSD), pueden producir reacciones potencialmente graves al ser combinadas con PRILIGY. Estas reacciones comprenden pero sin ser limitativo, arritmia, hipertermia y el síndrome de serotonina. La administración de PRILIGY junto con drogas con efecto sedante, como, por ejemplo, narcóticos y benzodiazepinas, pueden intensificar aún más la somnolencia y los mareos.


#### Etanol

Una combinación de alcohol con dapoxetina puede aumentar los efectos neurocognitivos causados por el alcohol y además intensificar los efectos secundarios neurocardiológicos, como síncope, y por lo tanto aumentar el riesgo de sufrir lesiones debidas a accidentes. Por lo tanto se debería indicar a los pacientes que deben evitar el consumo de alcohol mientras utilizan PRILIGY (ver *Interacciones y Efectos sobre la capacidad de conducir*).

#### Síncope

La frecuencia de los síncope caracterizados como pérdida de conocimiento se presentó con variaciones durante el desarrollo clínico de PRILIGY dependiendo de la población estudiada y en los pacientes que participaron del estudio clínico fase III controlado por placebo fue de 0,06% (30 mg) a 0,23% (60 mg) y en los participantes sanos del estudio fase I, que no padecían de EP, fue de 0,64% (todas las dosis combinadas).

De posibles síntomas prodrómicos como por ejemplo náuseas, mareos/obnubilación y ataques de sudoración se informó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con PRILIGY en comparación con los pacientes que recibieron placebo. En los pacientes, a los que en el estudio fase III se les administró 30 mg de PRILIGY, se informó de náuseas en 11,0%, de mareos en 5,8% y mayor sudoración / ataques de sudoración en 0,8% de los pacientes. En los pacientes, a los que en el estudio fase III se les administró 60 mg de



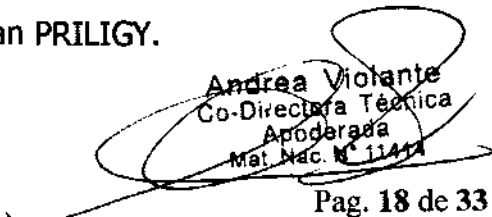

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Def. Nac. N° 41414

PRILIGY, se informó de náuseas en 21,2%, de mareos en 11,7% y de mayor sudoración / ataques de sudoración en 1,5%. Por otra parte, los síncope y los posibles síntomas prodrómicos parecían estar relacionados con la dosis, como en los estudios clínicos fase III la mayor incidencia en los pacientes que fueron tratados con dosis mayores que las recomendadas.

En los casos de los síncope definidos como pérdida de conocimiento que se observaron en los estudios clínicos se partió de la base de una etiología vasovagal y la mayoría de los casos se produjo en las primeras 3 horas después de la administración de la dosis, después de la primera dosis o en relación con medidas propias del estudio en el entorno clínico (como por ejemplo extracción de sangre y maniobras ortostáticas así como mediciones de la presión arterial). Los posibles síntomas prodrómicos, como por ejemplo náuseas, mareos, obnubilación, taquicardia, astenia, confusión y diaforesis, se produjeron en general dentro de las primeras 3 horas después de la administración de la dosis y con frecuencia anticipaban un síncope. Se debe advertir a los pacientes que durante el tratamiento con PRILIGY con o sin síntomas prodrómicos, pueden sufrir un síncope en cualquier momento. Los médicos que realizan la prescripción deben informar a los pacientes de la importancia de procurar un adecuado suministro de líquido, y del modo de reconocer signos y síntomas prodrómicos, para reducir la probabilidad de una lesión grave que puede ser ocasionada por una caída o una pérdida de conocimiento.

Cuando el paciente percibe posibles síntomas prodrómicos, debería recostarse de inmediato de modo tal que su cabeza se encuentra a un nivel más bajo que el resto del cuerpo o se debería sentar y mantener su cabeza entre las rodillas, hasta que desaparezcan los síntomas. Se le debería indicar que evite situaciones, en las que se pueden producir lesiones, incluyendo el manejo de un vehículo o la operación de máquinas peligrosas, en caso de sufrir síncope u otros efectos del SNC (ver *Efectos sobre la capacidad de conducir*).

Una combinación de alcohol con dapoxetina puede intensificar episodios neurocardiogénicos no deseados, como por ejemplo síncope, por lo que aumenta el riesgo de lesiones causadas por accidentes. Por lo tanto se debe indicar a los pacientes que deben evitar el consumo de alcohol mientras utilizan PRILIGY.



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
ApoDERADA  
Mat. Nac. N° 11444

### Pacientes con factores de riesgo cardiovasculares

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes fueron excluidos de los estudios clínicos de fase III. Existe mayor riesgo de daños cardiovasculares consecuentes no deseados debidos a síncope (síncope cardíacos y síncope de otro origen) en pacientes con enfermedades cardiovasculares estructurales preexistentes (por ejemplo, obstrucción conocida del tracto de salida, enfermedad de válvulas cardíacas, estenosis carotídea y enfermedad coronaria). No se dispone de datos suficientes para determinar si el mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares en pacientes incluye síncope vasovagales.

### Hipotensión ortostática

Antes de iniciar un tratamiento se debería realizar una prueba ortostática. En el caso de existir la sospecha de reacciones ortostáticas o haberse informado de las mismas en la anamnesis, se debería prescindir de un tratamiento con PRILIGY (ver *Posología*).

En un estudio clínico se informó de hipotonías ortostáticas. El médico tratante debe indicar al paciente de antemano que cuando perciba posibles síntomas prodrómicos, se recueste de inmediato de modo tal que su cabeza se encuentra a un nivel más bajo que el resto del cuerpo o se siente y mantenga su cabeza entre las rodillas, hasta que desaparezcan los síntomas. Los médicos que realizan la prescripción también deben indicar a los pacientes que no se pongan de pie demasiado rápido, después de haber permanecido un tiempo más prolongado recostados o sentados. Además, PRILIGY debe ser prescrito con precaución a los pacientes que utilizan un medicamento con propiedades vasodilatadoras (como por ejemplo antagonistas de alfa-adrenorreceptores, nitratos, inhibidores de PDE5), debido a que probablemente la tolerancia ortostática esté disminuida (ver *Interacciones*).

### Inhibidores moderados de CYP3A4

Se debe proceder con precaución en pacientes, a los que se administra inhibidores moderados de CYP3A4 y se debe limitar la dosis a 30 mg (ver *Posología* y *Interacciones*).

### Inhibidores potentes de CYP2D6

Se debe actuar con precaución en pacientes, a los que se administra inhibidores potentes de CYP2D6 o en pacientes, que presentan el genotipo de metabolización lenta de

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414



CYP2D6, cuando se aumenta la dosis a 60 mg, dado que estos pueden aumentar los efectos, lo que puede producir una mayor incidencia y gravedad de los efectos secundarios relacionados con la dosis (ver *Posología, Interacciones y Propiedades farmacocinéticas*).

#### Suicidio / pensamientos suicidas

En un estudios breves se observó que los antidepresivos, incluyendo SSRI, en comparación con el placebo aumentaron el riesgo de pensamientos suicidas y de cometer suicidios en niños y adolescentes con depresión mayor (MDD) y otros trastornos psiquiátricos. En los estudios breves no se demostró un riesgo mayor de cometer suicidios al administrar antidepresivos, en comparación con el placebo, en adultos mayores de 24 años. En unos estudios clínicos con PRILIGY para el tratamiento de eyaculación precoz no se encontró indicios unívocos de riesgo de suicidio a causa de la terapia.

#### Manías

PRILIGY no debe ser administrado a pacientes con manías/ hipomanías o un trastorno bipolar en la anamnesis y debe discontinuarse en todos los pacientes que presenten síntomas de estos trastornos.

#### Episodio convulsivo

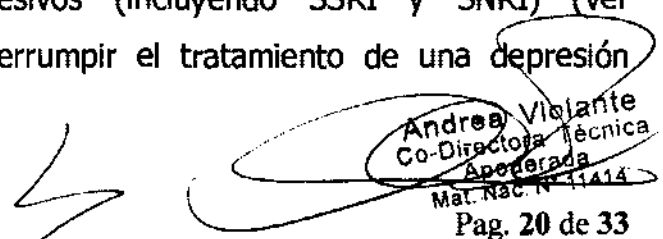
Debido al potencial de SSRI de reducir el umbral convulsivo, PRILIGY debería ser discontinuado en cualquier paciente que presenta episodios convulsivos y se lo debería evitar en pacientes con epilepsia inestable. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes con epilepsia controlada.

#### Administración en niños y adolescentes menores de 18 años

PRILIGY no debe ser administrado a personas menores de 18 años.

#### Depresión y trastornos psiquiátricos concomitantes

Los hombres con indicios y síntomas de una depresión concomitante deben ser sometidos a un control antes del tratamiento con PRILIGY para excluir la posibilidad de una depresión no diagnosticada hasta el momento. Está contraindicado el tratamiento concomitante de PRILIGY con antidepresivos (incluyendo SSRI y SNRI) (ver *Contraindicaciones*). No se recomienda interrumpir el tratamiento de una depresión



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 41414  
Pag. 20 de 33



existente o de fobias para comenzar con la administración de PRILIGY para tratamiento de EP. PRILIGY no está indicado en el caso trastornos psiquiátricos y no debe ser usado en hombres que presentan estos trastornos, como por ejemplo esquizofrenia, o en pacientes que padecen de depresión concomitante, dado que no puede excluirse una desmejoría de los síntomas de depresión. Esto puede deberse tanto al trastorno psiquiátrico subyacente, como también a la terapia medicamentosa. Los médicos deben indicar a los pacientes a informar en todo momento cualquier tipo de pensamientos o sentimientos tristes. Si durante el tratamiento se producen indicios y síntomas de una depresión, se debe discontinuar con el uso de PRILIGY.

### Hemorragia

Se dispone de informes sobre hemorragias anormales en el caso de administración de SSRI. Se debe actuar con precaución en pacientes que junto con PRILIGY toman un medicamento que inhibe la agregación trombocítica (por ejemplo, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos [NSAR], sustancias antitrombóticas) o anticoagulantes (por ejemplo, warfarina), como también en pacientes con trastornos de coagulación o hemorragia en la anamnesis (ver *Interacciones*).

### Trastornos del funcionamiento renal

PRILIGY no se recomienda para el tratamiento de pacientes con trastornos graves del funcionamiento renal. En pacientes con trastornos leves o moderados del funcionamiento renal se debe proceder con precaución (ver *Posología e Interacciones*).

### Síntomas de abstinencia

El discontinuado abrupto de SSRI de administración crónica para el tratamiento de enfermedades depresivas crónicas puede producir los siguientes síntomas:

Disforia, irritabilidad, agitación, mareos, trastornos sensorios (por ejemplo, parestesias como por ejemplo sensaciones de conducción eléctrica), fobias, confusión, cefalea, letargia, labilidad emocional, insomnio e hipomanía.

Un estudio clínico doble ciego realizado en pacientes con EP, en los que se analizaron los síntomas de abstinencia de una administración durante 62 días de 60 mg de PRILIGY por día o según necesidad, no suministró ningún indicio de un síndrome de abstinencia y sólo leves indicios de síntomas de abstinencia con una incidencia apenas aumentada de

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. No. N° 1414

1315

ORIGINAL



trastornos del sueño leves o moderados y mareos en pacientes, que después de una dosis diaria cambiaron al placebo (ver *Propiedades farmacodinámicas*). Los mismos resultados se obtuvieron en un segundo estudio clínico doble ciego con una fase terapéutica de 24 semanas con dosis de 30 y 60 mg según necesidad, al cual le siguió un período de abstinencia de una semana.

### Intolerancia de lactosa

Los pacientes con la rara intolerancia congénita de galactosa, la carencia de lactasa o la mal absorción de glucosa-galactosa no deberían tomar PRILIGY.

### Trastornos oculares

El uso de PRILIGY, así como el de otros ISRSs, ha sido asociado con efectos oculares tales como midriasis y dolor ocular. Priligy debe ser utilizado con precaución en pacientes con presión intraocular elevada o en aquellos con riesgo de glaucoma de ángulo cerrado.

## **Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones**

### **Interacciones farmacodinámicas**

#### Potencial para interacciones con inhibidores de monoaminoxidasa

En pacientes, a los que se administró un SSRI en combinación con inhibidores de monoaminoxidasa (inhibidor de MAO), se observaron reacciones graves, en parte con desenlace fatal incluyendo hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autónoma con posibles rápidas variaciones de los signos vitales, así como cambios del estado mental, incluyendo agitación marcada que pueden llegar a delirio y estado de coma. Estas reacciones también se observaron en pacientes que habían discontinuado poco tiempo antes un SSRI y habían comenzado con la administración de un inhibidor de MAO. En algunos casos se observaron características similares al síndrome neuroléptico maligno. Los datos provenientes de estudios con animales respecto del efecto de la combinación de SSRI e inhibidores de MAO indican que estos medicamentos pueden tener un efecto sinérgico, aumentar la presión arterial y producir un comportamiento excitado. Por lo tanto, no se debería usar PRILIGY en combinación con inhibidores de MAO o dentro de los 14 días después de interrumpir la terapia con un inhibidor de MAO. Del mismo modo

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apodada  
Mat. Nac. N° 11414

no se debe administrar un inhibidor de MAO dentro de los 7 días después de discontinuar PRILIGY (ver *Contraindicaciones*).

#### Potencial para interacciones con tioridazina

La administración de tioridazina sola produjo una prolongación del intervalo QTc, lo que conlleva graves arritmias ventriculares. Los medicamentos como PRILIGY que inhiben la isoenzima CYP2D6, parecen inhibir el metabolismo de tioridazina. Se parte de la base que debido al aumento producido en los niveles de tioridazina, se incrementa la prolongación del intervalo QTc. Por esa razón, no se debería usar PRILIGY en combinación con tioridazina o dentro de los 14 días después de interrumpir el uso de tioridazina. Del mismo modo no se debería administrar tioridazina dentro de los 7 días después de discontinuar PRILIGY (ver párrafo 4.3).

#### Medicamentos/productos de origen vegetal con efecto serotoninérgico

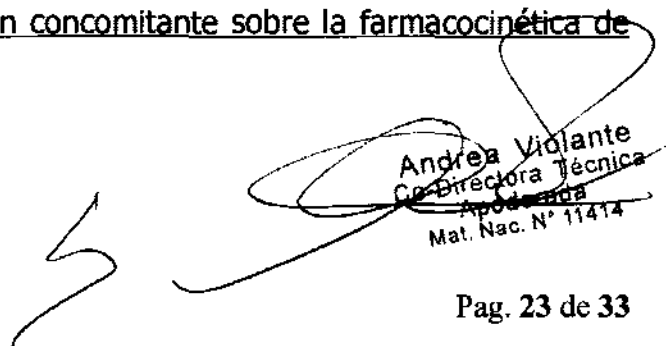
Como en otros SSRI, la administración concomitante junto con medicamentos serotoninérgicos/productos de origen vegetal (incluyendo inhibidores de MAO, L-triptófano, triptanos, tramadol, linezolida, SSRI, SNRI, litio y preparados de hipérico [*Hypericum perforatum*]) puede producir efectos asociados con la serotonina. PRILIGY no debe usarse en combinación con otros SSRI, inhibidores de MAO u otros medicamentos serotoninérgicos/productos de origen vegetal o dentro de los 14 días después de interrumpir la terapia con estos medicamentos/productos de origen vegetal. Tampoco se administrar estos medicamentos/ productos de origen vegetal dentro de los 7 días después de discontinuar PRILIGY (ver *Contraindicaciones*).

#### Medicamentos que actúan sobre el SNC

No se estudió en forma sistemática el uso de PRILIGY en combinación con medicamentos que actúan sobre el SNC en pacientes con eyaculación precoz. Por lo tanto se debe proceder con precaución, cuando es necesaria una administración concomitante de PRILIGY y tales medicamentos.

#### Interacciones farmacocinéticas

El efecto de medicamentos de administración concomitante sobre la farmacocinética de dapoxetina



Andrea Vidante  
Co-Directora Técnica  
Apod. 11414  
Mat. Nac. N° 11414

Los estudios *in-vitro* realizados en el hígado, riñones y microsomas intestinales del hombre indican que la dapoxetina es metabolizada principalmente mediante CYP2D6, CYP3A4 y monooxigenasa 1 dependiente de flavina (FMO1). Por lo tanto los inhibidores de estas enzimas puede reducir la *clearance* de dapoxetina.

### Inhibidores de CYP3A4

#### *Inhibidores potentes de CYP3A4*

La administración de ketoconazol (200 mg dos veces por día durante 7 días) aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{inf}$  de dapoxetina (dosis individual de 60 mg) un 35% o bien un 99%. Teniendo en cuenta la acción conjunta de las partes no enlazadas de dapoxetina y desmetildapoxetina, la  $C_{m\acute{a}x}$  de la fracción activa puede presentar un aumento de aprox. 25% y puede haberse duplicado el AUC de la fracción activa, cuando en forma simultánea se usa un inhibidor potente de CYP3A4.

Los aumentos de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC de la fracción activa pueden estar notoriamente incrementados en una parte de la población que carece una enzima CYP2D6 funcional, es decir, en individuos de metabolización lenta de CYP2D6, o en combinación con inhibidores fuertes de CYP2D6.

Por esa razón está contraindicada la administración concomitante de PRILIGY e inhibidores potentes de CYP3A4, como, por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazodona, nelfinavir y atazanavir (ver *Contraindicaciones*).

#### *Inhibidores moderados de CYP3A4*

Un tratamiento concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, claritromicina, fluconazol, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamilò, diiltiazem) también puede producir un aumento significativo de la exposición de dapoxetina y de desmetildapoxetina, en individuos de metabolización lenta de CYP2D6. La dosis máxima de dapoxetina debería ser de 30 mg, cuando se combina la dapoxetina con uno de estos medicamentos (ver párrafo *Posología, Advertencias y Precauciones*).

Estas dos condiciones afectan a todos los pacientes, salvo que se confirme que el paciente sea un individuo de geno- y fenotipo de metabolización rápida de CYP2D6. En pacientes que fueron verificados como de metabolización rápida de CYP2D6 es adecuada

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

una dosis máxima de 30 mg cuando se combina la dapoxetina con un inhibidor potente de CYP3A4. Se debe proceder con precaución cuando se utiliza dapoxetina en una dosis de 60 mg simultáneamente con un inhibidor moderado de CYP3A4.

#### Inhibidores potentes de CYP2D6

Durante la administración de fluoxetina (60 mg/día durante 7 días) la  $C_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{inf}$  de dapoxetina (dosis individual de 60 mg) habían aumentado un 50% o bien un 88%. Considerando la acción de las partes libres de dapoxetina y desmetildapoxetina, la  $C_{m\acute{a}x}$  de la fracción activa puede haber aumentado en aprox. 50%, y puede haberse duplicado el AUC de la fracción activa, cuando en forma simultánea se usa un inhibidor potente de CYP2D6. Estos aumentos de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC de la fracción activa son similares a aquellos que son esperables en los casos de individuos de metabolización lenta de CYP2D6, y pueden producir una mayor incidencia y gravedad de los efectos secundarios relacionados con la dosis (ver *Advertencias y Precauciones*).

#### Inhibidores de PDE5

Se analizó la farmacocinética de dapoxetina (60 mg) en combinación con tadalafil (20 mg) y sildenafil (100 mg) en un estudio *cross-over* de dosis individual. El tadalafil no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de dapoxetina. Sildenafil produjo leves modificaciones en la farmacocinética de dapoxetina (incremento del 22% del  $AUC_{inf}$  y aumento del 4% de la  $C_{m\acute{a}x}$ ), aunque no se supone que estos son de importancia clínica. Aunque PRILIGY debería ser prescrito con precaución a pacientes que utilizan inhibidores de PDE5, debido a que posiblemente sea menor la tolerancia ortostática (ver *Advertencias y Precauciones*).

#### El efecto de dapoxetina sobre la farmacocinética de medicamentos de administración concomitante

##### Tamsulosina

La administración concomitante de dosis individuales o múltiples de 30 mg o 60 mg de dapoxetina no produjo modificaciones de la farmacocinética de tamsulosina en pacientes, a los que se administró una dosis diaria de tamsulosina. La administración adicional de dapoxetina estando bajo tratamiento de tamsulosina, no produjo cambios en el perfil ortostático, y no existieron diferencias en el efecto ortostático entre tamsulosina en

Andrés Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Tec. N.º 11414



5357

combinación con 30 o 60 mg de dapoxetina y tamsulosina sola; ~~así~~ se debe administrar PRILIGY con precaución a pacientes que utilizan antagonistas del alfa-adrenorreceptor, debido a que posiblemente sea menor la tolerancia ortostática (ver *Advertencias y Precauciones*).

#### Medicamentos metabolizados por CYP2D6

La administración de dosis múltiples de dapoxetina (60 mg/día durante 6 días) y una posterior dosis individual de 50 mg de desipramina aumentó en aprox. 11% o bien 19% la  $C_{máx}$  promedio y el  $AUC_{inf}$  promedio en comparación con la administración individual de desipramina. Con dapoxetina se pueden producir incrementos similares en las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son metabolizados por CYP2D6. La relevancia clínica probablemente es baja.

#### Medicamentos metabolizados por CYP3A4

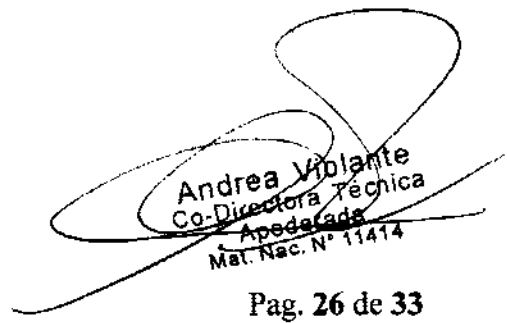

La administración de dosis múltiples de dapoxetina (60 mg/día durante 6 días) disminuyó el  $AUC_{inf}$  de midazolam (dosis individual de 8 mg) en aprox. 20% (rango de oscilación - 60 a +18%). La relevancia clínica del efecto sobre midazolam probablemente sea baja en la mayoría de los pacientes. El aumento de la actividad de CYP3A puede ser clínicamente relevante en algunas personas que en forma simultánea son tratadas con un medicamento que principalmente es metabolizado por medio de CYP3A y presenta una ventana terapéutica estrecha.

#### Medicamentos metabolizados por CYP2C19

La administración de dosis múltiples de dapoxetina (60 mg/día durante 6 días) no inhibió el metabolismo de una dosis individual de omeprazol (40 mg). La dapoxetina probablemente no tiene efecto sobre la farmacocinética de otros sustratos de CYP2C19.

#### Medicamentos metabolizados por CYP2C9

La administración de dosis múltiples de dapoxetina (60 mg/día durante 6 días) no tuvo efecto sobre la farmacocinética o la farmacodinámica de una dosis individual de 5 mg de gliburida. La dapoxetina probablemente no tiene efecto sobre la farmacocinética de otros sustratos de CYP2C9.



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

### Warfarina

No se dispone de información sobre el efecto de una administración permanente de warfarina junto con dapoxetina; por lo tanto se debe proceder con precaución al administrar dapoxetina en pacientes que usan warfarina en forma permanente (ver *Advertencias*). En un estudio farmacocinético realizado, dapoxetina (60 mg/día durante 6 días) no tuvo efecto sobre la farmacocinética o la farmacodinámica (PT o INR) de warfarina, al ser administrado después de una dosis individual de 25 mg de warfarina.

### Etanol

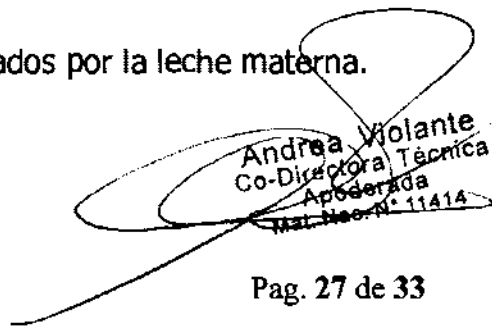

La administración concomitante de una dosis individual de etanol, 0,5 g/kg, (aprox. 2 bebidas alcohólicas) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapoxetina (dosis individual de 60 mg); pero la dapoxetina en combinación con etanol aumentó la somnolencia y redujo significativamente la atención autoestimada. Las mediciones farmacodinámicas de la limitación cognitiva (*Digit Vigilance Speed, Digit Symbol Substitution Test*) tampoco no evidenciaron un mayor efecto, cuando se administra dapoxetina junto con el consumo de etanol. El consumo concomitante de alcohol y dapoxetina aumenta la probabilidad o la gravedad de los efectos secundarios como mareos, obnubilación, reflejos más lentos o menor capacidad de decisión. La combinación de alcohol con dapoxetina puede aumentar estos efectos causados por el alcohol y además intensificar los efectos secundarios neurocardiogénicos, como los síncope y con ello aumentar el riesgo de lesiones ocasionadas en accidentes. Por lo tanto, se debería indicar a los pacientes que eviten el consumo de alcohol, mientras utiliza PRILIGY (ver *Advertencias y Efectos sobre la capacidad de conducir*).

### Embarazo y lactancia

PRILIGY no está indicado para su administración a mujeres.

Los estudios no permiten deducir la existencia de efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo o el desarrollo embrional/fetal (ver *Datos preclínicos para la seguridad*).

No se conoce si la dapoxetina o sus metabolitos son excretados por la leche materna.



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. No. N° 11414



## **Efectos sobre la capacidad de conducir en el tránsito vehicular y de operar máquinas**

La dapoxetina tiene un efecto leve a moderado sobre la capacidad de conducir en el tránsito vehicular y la capacidad de operar máquinas. En personas, a las que se administró dapoxetina en estudios clínicos, se informó de mareos, trastornos de atención, síncope, vista borrosa y somnolencia. Por lo tanto se debería indicar a los pacientes que eviten situaciones, en las que se pueden producir lesiones incluyendo el manejo de vehículos o la operación de máquinas peligrosas.

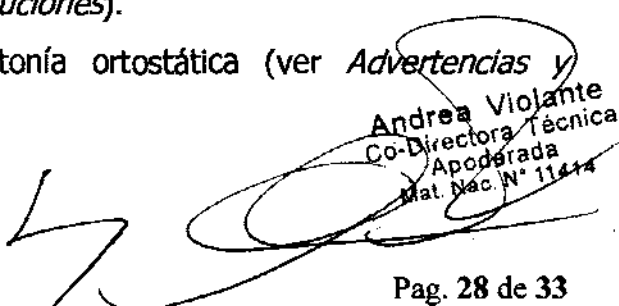
La combinación de alcohol con dapoxetina puede aumentar los efectos neurocognitivos causados por el alcohol y además intensificar los efectos secundarios neurocardiogénicos, como los síncope y con ello aumentar el riesgo de lesiones ocasionadas en accidentes. Por lo tanto, se debería indicar a los pacientes que eviten el consumo de alcohol, mientras utiliza PRILIGY (ver *Advertencias y Precauciones e Interacciones*).

## **REACCIONES ADVERSAS**

La seguridad de PRILIGY se estudió en 6081 individuos de prueba que padecían de eyaculación precoz y participaron en cinco estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo. De los individuos de prueba, se les administró a 1615 individuos de prueba 30 mg de PRILIGY según necesidad y a 2607 individuos de prueba 60 mg de PRILIGY ya sea según necesidad o una vez por día.

En los estudios clínicos se informó de síncope definidos como pérdida de conocimiento y se consideró estos como de origen medicamentoso. La mayoría de los casos se produjo en las primeras 3 horas después de la administración de la dosis, después de la primera dosis o en relación con medidas relacionadas con el estudio en el entorno clínico (como por ejemplo, extracción de sangre y maniobras ortostáticas así como medición de la presión arterial). Con frecuencia se observaron síntomas prodrómicos antes de producirse los síncope (ver *Advertencias y Precauciones*).

En los estudios clínicos se informó de hipotonía ortostática (ver *Advertencias y Precauciones*).



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11444


Los episodios no deseados más frecuentes observados durante los estudios clínicos fueron cefalea, mareos, náuseas, diarrea, insomnio y cansancio. Los episodios no deseados más frecuentes que llevaron a discontinuar el medicamento fueron náuseas (2,2% de los individuos de prueba tratados con PRILIGY) y mareos (1,2% de los individuos de prueba tratados con PRILIGY).

En la Tabla 4 se indican los efectos secundarios mencionados.

Los efectos secundarios que fueron observados en estudios prolongados para el recabamiento de datos de plazos prolongados, fueron coincidentes con las reacciones adversas informadas de los estudios doble ciego y no se informó de reacciones adversas adicionales.

**Tabla 4:** Frecuencia de las reacciones adversas

Clase de sistema orgánico	Reacciones Adversas			
	Muy frecuente ( $\geq 1/10$ )	Frecuente ( $\geq 1/100$ a < 1/10)	Ocasionalmente ( $\geq 1/1000$ a < 1/100)	Poco frecuente ( $\geq 1/10000$ a < 1/1000)
Enfermedades psiquiátricas		insomnio, fobias, agitación, desasosiego, disminución de la libido, sueños anormales	depresión, estado de ánimo depresivo, nerviosismo, pesadillas, trastornos del sueño, rechinado de dientes, estado de ánimo eufórico, indiferencia, apatía, alteración anímica, discinesia, disfilaxia, anorgasmia, estado de confusión, hipervigilancia, pensamiento anormal,	


  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N.º 11414



			desorientación, pérdida del instinto sexual	
Enfermedades del sistema nervioso	mareos, cefalea	somnolencia, trastornos de la atención, temblor, parestesia	disgeusia, hipersomnolia, letargia, sedación, perturbación del conocimiento, síncope, síncope vasovagales, mareos posturales, acatisia,	mareos dependientes de la exigencia, sueño repentino
Enfermedades oftálmicas		visión borrosa	midriasis, trastornos de la vista	
Enfermedades del oído y laberínticas		Tinnitus	vértigo	
Enfermedades cardíacas			arresto sinusal, bradicardia sinusal, taquicardia	
Enfermedades vasculares		Enrojecimiento	oleadas de calor, hipotonía, hipertensión sistólica	
Enfermedades de las vías respiratorias del tórax y del mediastino		oclusión de los senos paranasales, bostezos		
Enfermedades del tracto gastrointestinal	náuseas	diarrea, sequedad bucal, vómitos, constipación, dolores abdominales, dolor epigástrico,	trastornos abdominales, trastornos epigástricos	tenesmo rectal

  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11414



535/11

		dispepsia, flatulencia, trastornos gástricos, hinchazón abdominal		
Enfermedades de la piel y del tejido celular sub-cutáneo		Hiperhidrosis	prurito, sudor frío	
Enfermedades del sistema reproductivo y del pecho		disfunción eréctil	disfunción eyaculatoria, parestesia del órgano genital masculino, trastornos orgásmicos en el hombre	
Enfermedades generales y trastornos en el lugar de aplicación		cansancio, irritabilidad	astenia, sensación de calor, nerviosismo, percepciones anormales, sensación de embriaguez	
Estudios		presión arterial elevada	mayor frecuencia cardiaca, presión arterial diastólica elevada, presión arterial ortostática elevada	

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se informó de ningún caso de sobredosis.

En un estudio clínico-farmacológico realizado con PRILIGY en dosis diarias de hasta 240 mg (dos dosis de 120 mg dosis que se administraron en intervalos de 3 horas) no se observaron casos de efectos secundarios inesperados. En general, los síntomas de una sobredosis incluyen efectos secundarios causados por los SSRI de serotonina, como

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. No. N° 11414



somnolencia, trastornos gastrointestinales (por ejemplo, náuseas y vómitos), taquicardia, tremor, agitación y mareos.

En el caso de una sobredosis se debe iniciar las medidas usuales de apoyo necesarias. Debido al elevado enlace de proteínas y al alto volumen de distribución del clorhidrato de dapoxetina, probablemente no sean de utilidad una diuresis forzada, una diálisis, hemoperfusión y una transfusión para recambio sanguíneo. No se conocen antídotos específicos para PRILIGY.

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

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

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

### **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo blister con 1; 3; y 6 comprimidos recubiertos.

### **ALMACENAMIENTO**

Conservar a no más de 30°C.  
Manténgase en su empaque original.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.412

**Director Técnico:** Miguel A. Larroca

Elaborado por: Janssen-Ortho L.L.C.

HC 02 Box 19250

State Road 933 Km 0.1

Mamey Ward

Gurabo, 00778-9629 Puerto Rico, USA

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

ORIGINAL



5351

Acondicionado por: Janssen Cilag SpA.

Via C. Janssen

Borgo San Michele,

04100 Latina, Italia

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.

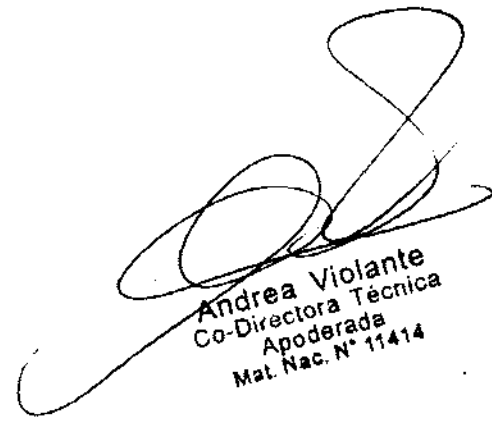
Mendoza 1259,

(1428) Buenos Aires

ARGENTINA

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: \_\_/\_\_/\_\_



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

