



Informe de evaluación completo:
www.osanet.euskadi.net/cevime/es



Principio activo:

DAPOXETINA

Demasiados riesgos por un minuto más

Nombre comercial y presentaciones:

▲ PRILIGY® (Janssen-Cilag)

30 mg 3 comprimidos recubiertos (35,50 €)
30 mg 6 comprimidos recubiertos (70,00 €)
60 mg 3 comprimidos recubiertos (44,99 €)
60 mg 6 comprimidos recubiertos (89,00 €)

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa

Condiciones de dispensación: Receta médica. No financiado

Fecha de evaluación: Enero 2010

Fecha de comercialización: Julio 2009

Procedimiento de autorización: Reconocimiento mutuo

Calificación:

**NO SUPONE UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

La novedad no aporta ventajas en la indicación para la que ha sido autorizada.

La dapoxetina es un ISRS de inicio de acción rápido y el primer medicamento autorizado para el tratamiento de la eyaculación precoz, en varones de 18 a 64 años de edad, siendo su administración a demanda.

El retraso del tiempo de eyaculación está ampliamente descrito como efecto adverso de los ISRS.

La eficacia de la dapoxetina, administrada 1-3 horas antes de la actividad sexual, se ha evaluado en 4 ensayos pivotaes, y únicamente en uno de ellos se dispone de los resultados de la variable principal, tiempo de latencia de eyaculación intravaginal (TLEI) como media geométrica (estadístico recomendado en los ensayos de eyaculación precoz). En este ensayo, dapoxetina 30 mg, dosis recomendada, demostró aumentar 0,7 minutos el TLEI con respecto a placebo. En los 4 ensayos se observó una cierta mejora en las relaciones sexuales con respecto a placebo: un hombre de cada cinco fue calificado como respondedor y una compañera sexual de cada cinco refiere una mejora en la satisfacción con la relación sexual con respecto a placebo. La eficacia no se mantiene al interrumpir el tratamiento.

Respecto a otros ISRS, en un ensayo clínico paroxetina 20 mg/día mostró ser más eficaz que dapoxetina 60 mg/día en el aumento del TLEI (5,3 min vs 2,1 min), así como en la satisfacción en la relación sexual.

Los efectos adversos observados más frecuentemente en los ensayos clínicos han sido náuseas, cefaleas, mareos, diarrea, insomnio y cansancio. El perfil de seguridad de la dapoxetina es similar al de otros ISRS (síndrome serotoninérgico) con una importante excepción: mayor frecuencia de hipotensión ortostática y síncope. Por ello, la dapoxetina se ha autorizado con un plan de minimización del riesgo de síncope. Debido al potencial de efectos adversos e interacciones, debe valorarse la relación beneficio-riesgo de dapoxetina en cada paciente antes y durante el tratamiento.

No parece razonable exponer a los hombres a un riesgo de efectos adversos potencialmente graves (síncope) por un beneficio sintomático tan limitado.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ¿?

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Maniñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odrizola, Isabel Porras, M^o Teresa Santamarta, Luisa Ugedo.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Cataluña y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS¹

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

Contraindicado en: enfermedades cardíacas; tratamiento concomitante con IMAO, tioridazina, ISRS, IRSN, ATC, inhibidores potentes del CYP3A4; insuficiencia hepática moderada y grave.

FARMACOCINÉTICA¹

La dapoxetina se absorbe rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas en 1-2 horas. Es metabolizada principalmente por la CYP2D6, la CYP3A4 y la flavina monooxigenasa 1; se elimina por la orina. La vida media es de 19 horas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Vía oral. Antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar una **prueba ortostática** (presión sanguínea y pulso en posición supina y de pie), y si muestra reacciones ortostáticas, evitar el tratamiento.

La dosis recomendada es de **30 mg, 1 a 3 horas antes de la actividad sexual**. La máxima frecuencia de administración recomendada es de una vez cada 24 horas. La dosis máxima recomendada es de 60 mg.

Tras las primeras cuatro semanas de tratamiento o tras 6 dosis, se debe valorar si es adecuado continuar el tratamiento.

EFICACIA CLÍNICA³⁻⁸

Se han realizado 4 ensayos³⁻⁵ en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo; tres de ellos de 12 semanas y el cuarto de 24 semanas. Participaron 4.414 hombres heterosexuales sanos de >18 años, con antecedentes de EP en la mayor parte de las relaciones sexuales en el período de 6 meses previo al reclutamiento. En la situación basal el tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal (TLEI) fue de ≤ 2 minutos en al menos el 75 % de las relaciones sexuales. La EP debía ocasionar angustia personal marcada o dificultad interpersonal en las relaciones sexuales.

La variable principal de eficacia fue la variación del TLEI medio entre la situación basal y el final del estudio. Únicamente en el ensayo de mayor duración⁴ se midió el TLEI como media geométrica (estadístico recomendado para los ensayos de EP), mostrando una diferencia respecto a placebo de 0,7 min para dapoxetina 30 mg y de 1,2 min para dapoxetina 60 mg (p<0,001 en ambos casos).

En las variables secundarias, se observó respuesta para el paciente (control de la eyaculación y reducción de angustia) en el 18%, 31% y 40% de los pacientes tratados con placebo, dapoxetina 30 mg y dapoxetina 60 mg, respectivamente. Las mujeres refirieron una mejora en la satisfacción con la relación sexual en el 30%, 46% y 50% de los grupos placebo, dapoxetina 30 mg y dapoxetina 60 mg, respectivamente (diferencias significativas)³.

Se ha realizado un ensayo comparativo frente a paroxetina⁶, doble ciego, de 12 semanas de duración, en el que los tratamientos se administraban diariamente, con 3 ramas: placebo, dapoxetina 60 mg y paroxetina 20 mg. La diferencia respecto a placebo en el TLEI fue de 2,1 min (p<0,01) con dapoxetina 60 mg y de 5,3 min (p<0,001) con paroxetina. El efecto de paroxetina sobre el TLEI fue significativamente superior a dapoxetina 60 mg (p<0,01).

SEGURIDAD

Reacciones adversas^{1,3}

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los ensayos clínicos fueron: muy frecuentes (>1/10): cefaleas, mareos (6%-12%), náuseas (11%-21%); frecuentes (>1/100 a <1/10): diarrea, insomnio y cansancio.

El perfil de seguridad de la dapoxetina es similar al de otros ISRS con una importante excepción: la hipotensión ortostática y el síncope. El síncope con pérdida de conocimiento se registró en el 0,06-0,23% (dosis de 30-60 mg) en los pacientes en ensayos en fase III.

Situaciones especiales¹

– Precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave.

Advertencias y precauciones¹

- Riesgo de síncope en cualquier momento, con o sin pródromos. Efecto dosis-dependiente. Evitar situaciones que puedan producir lesiones, como conducir o utilizar maquinaria peligrosa.
- Precaución en pacientes en tratamiento con inhibidores de la PDE5 (tadalafil, sildenafil), con antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos (tamsulosina), y con inhibidores potentes del CYP2D6.
- No debe utilizarse dapoxetina en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía o de trastorno bipolar; suspender su administración si se presentan síntomas.
- Suspender la administración de dapoxetina en los pacientes que pre-

senten convulsiones y evitar en pacientes con epilepsia inestable. Supervisión cuidadosa de los pacientes con epilepsia controlada.

- Los pacientes con signos y síntomas de depresión deben ser evaluados antes de su tratamiento con dapoxetina para descartar trastornos depresivos no diagnosticados. No utilizar en pacientes con trastornos psiquiátricos.
- Precaución en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos o de la coagulación, así como en pacientes en tratamiento con anticoagulantes (warfarina, acenocumarol) o medicamentos que afecten a la función plaquetaria (antipsicóticos atípicos y fenotiacinas, ácido acetilsalicílico, AINE, antiplaquetarios).

Interacciones¹

- La utilización concomitante de alcohol y dapoxetina aumenta el riesgo de síncope, mareo, somnolencia, alteración del juicio.
- Tioridazina: la dapoxetina inhibe su metabolismo al inhibir la isoenzima CYP2D6, con el consiguiente aumento de la concentración de tioridazina, que prolonga el intervalo QTc.
- ISRS, IRSN, ATC u otros medicamentos o plantas medicinales con efectos serotoninérgicos (L-triptófano, triptanos, tramadol, linezolid, litio, hipérico).
- IMAO: riesgo de reacciones graves, incluso mortales.
- Contraindicado el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nelfinavir, atazanavir...). La dosis máxima de dapoxetina debe ser de 30 mg si se combina dapoxetina con inhibidores moderados de la CYP3A4 (eritromicina, claritromicina, fluconazol, fosamprenavir, aprepitant, verapamilo, diltiazem).

LUGAR EN TERAPÉUTICA^{6,7,10-12}

La eyaculación precoz se define como la dificultad para ejercer un adecuado control sobre el reflejo de la eyaculación, aunque los criterios científicos y diagnósticos de la eyaculación precoz son poco exactos y confusos. El tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal presenta una gran variabilidad entre diferentes hombres y también en el mismo hombre de un acto sexual a otro por lo que fijar una normalidad en este campo es discutible. Sin embargo, esto no impide que algunos hombres sufran psicológicamente debido a que el tiempo hasta la eyaculación les parezca excesivamente corto¹⁰.

En el tratamiento de la EP se utilizan medidas no farmacológicas como la psicoterapia y técnicas conductistas (técnica de compresión del glande, técnica de parada, técnica de focalización sensorial) que requieren una motivación y un esfuerzo considerables por parte del paciente y de su pareja. En la mayoría de los casos, el hombre es capaz de aprender a controlar la eyaculación con dichas técnicas^{10,11}.

El tratamiento farmacológico debe estar dirigido a quienes presentan EP a lo largo de la vida y EP adquirida, que se estima en un 1-8% de la población masculina general. No hay un tratamiento farmacológico óptimo para la EP. Los tratamientos más utilizados han sido ISRS diarios, el uso a demanda de ATC como la clomipramina y los anestésicos de uso tópico. En la actualidad el tratamiento diario con ISRS o combinado con uso a demanda es la primera línea de tratamiento farmacológico. Estos medicamentos no tienen autorizada esta indicación, por falta de interés de las compañías farmacéuticas, ya que se resaltaría el efecto adverso de retraso de la eyaculación, perjudicando las estrategias de marketing de los ISRS como antidepresivos⁷.

La dapoxetina es el primer fármaco comercializado para la indicación de eyaculación precoz en algunos países de Europa. Su farmacocinética permite su utilización a demanda. No hay estudios sobre las preferencias de los pacientes sobre la utilización diaria o a demanda. El uso a demanda puede interferir negativamente con la espontaneidad de la relación sexual. Por otra parte, se ha mostrado un retraso en la eyaculación clínicamente muy relevante con el tratamiento diario con paroxetina, sertralina y clomipramina, mientras que el uso a demanda de los ISRS no consigue un retraso en la eyaculación como el inducido por el tratamiento diario⁷. En el único ensayo comparativo de dapoxetina con otro ISRS, ambos en administración diaria, paroxetina mostró ser más eficaz que dapoxetina a dosis máximas en el aumento del TLEI, así como en la satisfacción en la relación sexual⁶.

Por último, el tratamiento de la eyaculación precoz no debería solamente prolongar el tiempo de latencia eyaculatoria a corto plazo, sino proporcionar al paciente y su pareja estrategias para prevenir la recaída y reforzar la satisfacción de la relación a largo plazo. Esto no siempre se consigue con un medicamento sino que se requiere terapia sexual y de pareja¹².

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE DAPOXETINA en: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es>