



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE  
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



## INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	<b>DAPOXETINA</b>
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
Código ATC:	G04BX14

### INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>

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

### CONTRAINDICACIONES<sup>1</sup>

- Enfermedades cardíacas: insuficiencia cardíaca (NYHA clase II-IV), alteraciones de la conducción no tratadas con un marcapasos permanente, cardiopatía isquémica significativa, valvulopatía significativa.
- Tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver interacciones).
- Tratamiento concomitante con tioridazina (ver interacciones).
- Tratamiento concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC), u otros medicamentos / plantas medicinales con efectos serotoninérgicos (ver interacciones).
- Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazodona, nelfinavir, atazanavir...).
- Insuficiencia hepática moderada y grave (Clasificación Child-Pugh B o C).

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

La dapoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS). Presumiblemente 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.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1,2</sup>

La dapoxetina se absorbe rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) en 1-2 horas (paroxetina 5h; fluoxetina 6-8h; sertralina 6-8h)<sup>2</sup>. Se une ampliamente a proteínas plasmáticas (más del 99% *in vitro*). Es metabolizada principalmente por la CYP2D6, la CYP3A4 y la flavina monooxigenasa 1 (FMO1) y sus metabolitos activos son la desmetildapoxetina y la didesmetildapoxetina.

La dapoxetina se elimina principalmente por la orina, de forma rápida, siendo su concentración < 5% de la Cmax a las 24 horas después de la administración. La vida media es de 19 horas.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

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. Si el paciente ha tenido una reacción ortostática con la dosis de inicio, no se aumentará la dosis a 60 mg.

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

## EFICACIA CLÍNICA

Para evaluar la eficacia de la dapoxetina en el tratamiento de la eyaculación precoz se han realizado 4 ensayos en fase III pivotaes frente a placebo en los que la administración de la medicación fue a demanda (1-3 horas antes de la actividad sexual), incluidos en el informe de evaluación de la Agencia de Medicamentos de Suecia (país de referencia de la autorización por reconocimiento mutuo en la UE)<sup>3</sup>; 3 de estos ensayos están publicados<sup>4,5</sup>. En dicho informe también se incluye otro ensayo en fase III frente a placebo a dosis de 60 mg de dapoxetina a demanda o pautaada diariamente. También existe un ensayo comparativo frente a paroxetina<sup>6</sup> en el que la administración fue diaria.

Los 4 ensayos<sup>3-5</sup> en fase III fueron aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Participaron 4.414 hombres heterosexuales sanos de  $\geq 18$  años, con una relación estable de al menos 6 meses, 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  $\leq 2$  minutos en al menos el 75 % de las relaciones sexuales. La EP debía ocasionar angustia personal marcada o dificultad interpersonal en las relaciones sexuales.

Se excluyeron los pacientes con otras formas de disfunción sexual, como la disfunción eréctil, o que usaban otros tratamientos farmacológicos para la EP.

En 3 ensayos<sup>3,5</sup> la duración del estudio fue de 12 semanas, mientras que la del cuarto ensayo<sup>4</sup> fue de 24 semanas.

La **variable principal de eficacia** fue la variación del TLEI medio entre la situación basal y el final del estudio. El TLEI lo medía la pareja con un cronómetro.

La mediana del TLEI o su media geométrica se consideran los estadísticos recomendados en los estudios de EP por verse menos afectados por los valores extremos<sup>4,7</sup>.

Como **variables secundarias** se valoraban los siguientes aspectos:

- Perfil de eyaculación precoz (Premature Ejaculation Profile, PEP); valoración por parte del paciente de su situación durante el mes previo, mediante 4 ítems medidos con escalas de 5 puntos cada uno:
  - Control de la eyaculación: 0 (muy malo) a 4 (muy bueno).
  - Satisfacción con la relación sexual: 0 (muy malo) a 4 (muy bueno).
  - Angustia personal por la EP: 0 (ausencia) a 4 (máxima).
  - Dificultad interpersonal por la EP: 0 (ausencia) a 4 (máxima).

Se definió como beneficio clínico valorado por parte del paciente ("paciente respondedor") un aumento de al menos dos puntos en el control de la eyaculación y la reducción de al menos un punto en la angustia relacionada con la eyaculación.

No queda explicado por qué se toman únicamente dos de los 4 ítems del PEP y además con distinto peso.

Se registró asimismo la valoración de la satisfacción con la relación sexual por parte de la mujer, también referida al mes previo. Se definió como beneficio clínico valorado por parte de la mujer un aumento de al menos un punto en la satisfacción con la relación sexual.

- Impresión Clínica Global de Cambio (CGI): escala -3 (mucho peor) a +3 (mucho mejor).

Los resultados de todos los estudios fueron similares. El análisis conjunto de los resultados<sup>3</sup> de los cuatro ensayos a las 12 semanas da una diferencia (media aritmética) respecto a placebo de 1,2 min en el TLEI (IC 95%: 0,93 a 1,41;  $p < 0,001$ ) para dapoxetina 30 mg y de 1,6 min (IC 95%: 1,41 a 1,89;  $p < 0,001$ ) para dapoxetina 60 mg.

En el cuarto ensayo<sup>4</sup>, a las 24 semanas, la diferencia (media aritmética) respecto a placebo en el TLEI fue de 1,2 min (IC 95%: 0,59 a 1,72;  $p < 0,001$ ) para dapoxetina 30 mg y de 1,6 min (IC 95%: 1,02 a 2,16;  $p < 0,001$ ) para dapoxetina 60 mg. Se calculó también la **media geométrica**, resultando una diferencia respecto a placebo de **0,7 min** en el TLEI 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 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 de un punto 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)<sup>3</sup>.

Las tasas de **abandono** de los ensayos fueron del 25% en 2 de los ensayos de 12 semanas de duración<sup>5</sup> y del **47%** en el ensayo de 24 semanas<sup>4</sup>.

El 68% (1.774 pacientes) de los participantes en dos de los ensayos<sup>5</sup> se incluyó en un estudio abierto de extensión a 9 meses con dapoxetina 60 mg a demanda, completando el estudio el 54% de los pacientes (el 12,8% de los abandonos fue por falta de efecto); de los que completaron el estudio, un 43-51% consiguió un control de la eyaculación regular, bueno o muy bueno<sup>3</sup>.

Está publicado otro ensayo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron 212 hombres, en el que se evaluó la eficacia de dapoxetina 60 mg/día (no a demanda) a 12 semanas y a los 3 meses tras la finalización del tratamiento. La dapoxetina no se mostró más eficaz que el placebo a los 3 meses tras la finalización del tratamiento<sup>8</sup>.

### Ensayo comparativo frente a paroxetina<sup>6</sup>

Se trata de un ensayo aleatorizado doble ciego con 3 ramas de tratamiento: placebo, dapoxetina 60 mg/día y paroxetina 20 mg/día de 12 semanas de duración. La pauta no se ajustaba a la autorizada ya que los tratamientos se administraban diariamente (en lugar de a demanda). 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 (RAM)<sup>1,3</sup>

En los ensayos en fase II y III 4.536 pacientes fueron expuestos a las dosis de 30-60 mg de dapoxetina. La mayoría (4.034) recibió dapoxetina a demanda mientras que 502 pacientes la recibieron una vez al día (en este caso a dosis de 60 mg)<sup>3</sup>.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los ensayos clínicos fueron<sup>1</sup>:

- muy frecuentes ( $> 1/10$ ): cefaleas, mareos (5,8%-11,7%), náuseas (11%-21,2%);
- frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): diarrea, insomnio, cansancio, ansiedad, disminución de la libido, sueños anómalos, somnolencia, temblor, parestesia, visión borrosa, tinitus, rubefacción, disfunción eréctil, aumento de la tensión arterial.

De todos los pacientes que recibieron dapoxetina en los ensayos en fase III controlados con placebo, 287 (6,8%; rango: 3,5%-10%) interrumpieron el tratamiento por efectos adversos, siendo las náuseas (0,9%-3,4%) y los mareos (0,7%-2,0%) los efectos más frecuentes<sup>3</sup>.

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% (dosis de 30 mg)-0,23% (dosis de 60 mg) en los pacientes en ensayos en fase III<sup>1,3</sup>. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares fueron excluidos de los ensayos. El riesgo de que el síncope tenga consecuencias cardiovasculares adversas aumenta en pacientes con enfermedades cardiovasculares estructurales subyacentes<sup>1</sup>. La Agencia de Medicamentos de Suecia recomendó la elaboración de un plan de minimización de riesgos postcomercialización para reducir el riesgo de síncope<sup>3</sup>.

En un ensayo que evaluaba los efectos de la retirada del tratamiento, controlado con placebo, doble ciego, en el que se aleatorizaron 1.238 personas en tres grupos: placebo, dapoxetina 60 mg una vez al día y dapoxetina 60 mg a demanda, durante 9 semanas, no se observaron síntomas de síndrome de abstinencia tras la suspensión repentina de dapoxetina<sup>1</sup>.

**Advertencias y precauciones<sup>1</sup>**

- Los pacientes deben ser advertidos sobre la no utilización de dapoxetina en combinación con drogas ni **alcohol**, por aumento de riesgo de arritmia, hipertermia, síndrome serotoninérgico, síncope.
- Es necesario informar al paciente de que podría sufrir un **síncope** en cualquier momento, con o sin pródromos, durante el tratamiento con dapoxetina. La frecuencia parece dosis-dependiente. Se le advertirá de que debe evitar situaciones que puedan producir lesiones si se produce un síncope u otros efectos sobre el SNC, como conducir o utilizar maquinaria peligrosa.
- **Prueba ortostática:** antes de iniciar el tratamiento se debe monitorizar la presión sanguínea y el pulso en posición supina y de pie.
- Precaución en pacientes en tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5; tadalafilo, sildenafilo), y con antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos (tamsulosina) debido a una posible reducción de la tolerancia ortostática.
- Precaución en pacientes en tratamiento con inhibidores moderados del CYP3A4; se restringirá la dosis de dapoxetina a 30 mg (ver interacciones).
- Precaución en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del CYP2D6 con dosis de dapoxetina de 60 mg (ver interacciones).
- 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 presenten convulsiones y evitar en pacientes con epilepsia inestable. Supervisión cuidadosa de los pacientes con epilepsia controlada.
- Los pacientes con signos y síntomas subyacentes 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).
- Precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave.
- Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, con insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Al igual que otros ISRS no hay que descartar la posibilidad de sufrir determinados efectos adversos graves como el síndrome serotoninérgico, auto y heteroagresividad<sup>9</sup>.

**Interacciones<sup>1</sup>**

- La utilización concomitante de alcohol y dapoxetina aumenta el riesgo de síncope, mareo, somnolencia, alteración del juicio.
- Tioridazina: contraindicado el tratamiento concomitante 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. La dapoxetina inhibe el metabolismo de la tioridazina 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): contraindicado el tratamiento concomitante o en los 14 días siguientes al cese del tratamiento con estos medicamentos. Tampoco se podrán administrar éstos en los 7 días siguientes al final del tratamiento con dapoxetina.
- IMAO: contraindicado el tratamiento concomitante o en los 14 días siguientes al cese del tratamiento con IMAO. Tampoco se podrán administrar IMAO en los 7 días siguientes al final del tratamiento con dapoxetina. Riesgo de reacciones graves, incluso mortales.
- Los inhibidores de la CYP3A4, la CYP2D6 (fluoxetina) y la flavina monooxigenasa 1 pueden reducir el aclaramiento de la dapoxetina. Está 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 dapoxetina se combina con inhibidores moderados de la CYP3A4 (eritromicina, claritromicina, fluconazol, fosamprenavir, aprepitant, verapamilo, diltiazem).

**PAUTA**

Un comprimido, 1 a 3 horas antes de la actividad sexual. La máxima frecuencia de administración recomendada es de una vez cada 24 horas.

La dosis recomendada es de 30 mg.

**COSTE**

	<b>COSTE (€)/comp</b>
PRILIGY® 30 mg 3 comprimidos (35,50 €)	11,83 €/comp
PRILIGY® 30 mg 6 comprimidos (70,00 €)	11,67 €/comp
PRILIGY® 60 mg 3 comprimidos (44,99 €)	15,00 €/comp
PRILIGY® 60 mg 6 comprimidos (89,00 €)	14,83 €/comp

**LUGAR EN TERAPÉUTICA**<sup>6,7, 10-12</sup>

La eyaculación precoz es la disfunción sexual más frecuente en varones menores de 40 años. 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 corto<sup>10</sup>.

Se ha propuesto la existencia de 4 síndromes de eyaculación precoz: EP a lo largo de la vida, EP adquirida, EP natural variable y la disfunción eyaculatoria parecida a la precoz. La alta prevalencia de EP (20-40%) encontrada en estudios epidemiológicos probablemente no refleje el porcentaje real de hombres que necesiten un tratamiento farmacológico, al tratarse en muchos casos de una EP natural variable o de una disfunción eyaculatoria parecida a la EP. El tratamiento farmacológico en su caso estaría 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<sup>7</sup>.

Un porcentaje mucho mayor de hombres puede estar interesado en retrasar la eyaculación por razones no médicas como por ejemplo mejorar la satisfacción sexual<sup>7</sup>.

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). Las técnicas conductistas 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 a través de la educación y de la práctica de las técnicas conductistas citadas<sup>10,11</sup>.

Medidas farmacológicas: 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. Se han utilizado también inhibidores de la PDE5 (tadalafilo, sildenafil) a demanda, aunque su uso en EP es discutible. Asimismo se ha estudiado el uso a demanda de tramadol. En la actualidad el tratamiento diario con ISRS o combinado con uso a demanda es la primera línea de tratamiento farmacológico de la EP. 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 antidepresivos<sup>7</sup>.

La dapoxetina es el primer fármaco comercializado para la indicación de eyaculación precoz en algunos países de Europa. En 2005, en EEUU, la FDA no autorizó su comercialización, sin hacerse públicas las razones de esta denegación<sup>7</sup>. Su farmacocinética permite su utilización a demanda.

Tratamiento diario vs a demanda: no hay estudios sobre las preferencias de los pacientes al respecto. Considerar que es mejor la utilización a demanda de un medicamento para la EP podría derivar del marketing de algunas compañías farmacéuticas interesadas en comercializar medicamentos a demanda para esta indicación. El uso a demanda puede interferir negativamente con la espontaneidad de la relación sexual<sup>7</sup>. Por otra parte, los estudios en animales y en humanos indican que el uso a demanda de los ISRS no consigue un retraso en la eyaculación como el inducido por el tratamiento diario. En estudios en humanos se ha mostrado un retraso en la eyaculación clínicamente muy relevante con el tratamiento diario con paroxetina, sertralina y clomipramina<sup>7</sup>. 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 sexual<sup>6</sup>.

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 pareja<sup>12</sup>.

## CONCLUSIÓN

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 EP). 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.

**FRASE RESUMEN: No utilizar dapoxetina en el tratamiento de la eyaculación precoz puesto que no parece razonable exponer a los hombres a un riesgo de efectos adversos potencialmente graves (síncope) por un beneficio sintomático tan modesto.**

## CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ??

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.*

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

**COMITÉ DE REDACCIÓN**

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellanad. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Ficha técnica de PRILIGY® (Janssen-Cilag). Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new> [consultado: 23/12/09].
2. DeVane CL. Metabolism and pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Cell Mol Neurobiol.* 1999 Aug;19(4):443-66.
3. Public Assessment Report: Scientific discussion for PRILIGY. Läkemedelsverket Medical Products Agency. Mutual Recognition Procedure. SE/H/718/01/DC. 2008-12-17. Disponible en: <http://www.lakemedelsverket.se> [consultado: 15/01/10].
4. Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, Rivas DA, Giuliano F. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *Eur Urol.* 2009;55(4):957-68.
5. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, Hellstrom WJ, Shabsigh R, et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet.* 2006;368(9539):929-37.
6. Safarinejad MR. Comparison of dapoxetine versus paroxetine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29(5):243-52.
7. Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs.* 2007;67(4):547-68.
8. Safarinejad MR. Safety and efficacy of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(6):1259-65.
9. Dapoxétine (PRILIGY®) Éjaculation prématurée, le jeu n'en vaut pas la chandelle. *Rev Prescrire.* 2009; 29(313):811-4.
10. Álvarez JC, Calvo L, Chantada V, Díaz MJ, Docampo G, González E, et al. Eyaculación precoz. *Guía Fisterra.* Disponible en: <http://www.fisterra.com/fisterrae/> [consultado: 04/11/09].
11. Eyaculación Precoz. En Medline Plus. National Library of Medicine and National Institute of Health. EEUU. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001524.htm>. [consultado: 15/01/10].
12. Riley A, Segraves RT. Treatment of premature ejaculation. *Int J Clin Pract.* 2006;60(6):694-7.

**OTRA BIBLIOGRAFÍA DE INTERÉS:**

13. Kaufman JM, Rosen RC, Mudumbi RV, Tesfaye F, Hashmonay R, Rivas D. Treatment benefit of dapoxetine for premature ejaculation: results from a placebo-controlled phase III trial. *BJU Int.* 2008;103(5):651-8.
14. Dapoxetina. *Informazioni sui farmazi.* 2009;33(3):58-60.
15. Dapoxetina. *Dialogo sui farmazi.* 2009;5(5):232-3.
16. Waldinger MD, Schweitzer DH. Premature ejaculation and pharmaceutical company-based medicine: the dapoxetine case. *J Sex Med.* 2008 Apr;5(4):966-97.



Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)																												
<p><b>Pryor JL, et al. Lancet. 2006;368:929-37.</b> Ref. 5.</p> <p>Financiado por Johnson &amp; Johnson</p>	<p>Análisis integrado de 2 ensayos clínicos con idéntico diseño, multicéntricos, aleatorizados, doble-ciego, fase III, controlados frente a placebo.</p> <p>Duración 12 semanas.</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar la eficacia y seguridad de dapoxetina en el Tto de la EP.</p>	<p>2.614 hombres aleatorizados</p> <p><b>Inclusión:</b> hombres mayores de 18 años con EP durante al menos 6 meses con un TLEI <math>\leq</math> 2 minutos en <math>\geq</math>75% de las relaciones sexuales durante 2 semanas, con pareja estable.</p> <p><b>Exclusión:</b> historia de enfermedad psiquiátrica, disfunción eréctil u otras formas de disfunción sexual propias o de la pareja, tto con ISRS o ATC.</p> <p><b>Características basales:</b> edad media 40,5 años y duración de la EP 16 años. Los pacientes estuvieron en observación 2 semanas antes del inicio del ensayo para calcular el estado basal de su EP.</p>	<p>- Dapoxetina 30 mg a demanda (n=874)</p> <p>- Dapoxetina 60 mg a demanda (n=870)</p> <p>- Placebo (n=870)</p> <p>El tto era administrado 1-3h antes de la relación sexual.</p> <p>75% de los pacientes finalizaron los estudios.</p>	<p><b>Eficacia:</b> <b>Variable primaria:</b> TLEI medio</p> <p><b>Seguridad:</b></p>	<p>Media aritmética:</p> <p>Basal: 0,9 min DA 30: 2,78 min (SD=3,48) DA 60: 3,32 min (SD=3,68) Placebo: 1,75 min (SD=2,21) P&lt;0,0001 respecto a placebo P&lt;0,0007 DA 60 vs DA 30</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>P</th> <th>DA 30</th> <th>DA 60</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Abandonos por RAM %</td> <td>0.9</td> <td>4</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Náuseas (%)</td> <td>1,9</td> <td>8,7</td> <td>20,1</td> </tr> <tr> <td>Cefalea (%)</td> <td>4,0</td> <td>5,9</td> <td>6,8</td> </tr> <tr> <td>Diarrea (%)</td> <td>1,4</td> <td>3,9</td> <td>6,8</td> </tr> <tr> <td>Mareo (%)</td> <td>0,8</td> <td>3,0</td> <td>6,2</td> </tr> <tr> <td>RAM función sexual (%)</td> <td>1,9</td> <td>4,5</td> <td>5,4</td> </tr> </tbody> </table>		P	DA 30	DA 60	Abandonos por RAM %	0.9	4	10	Náuseas (%)	1,9	8,7	20,1	Cefalea (%)	4,0	5,9	6,8	Diarrea (%)	1,4	3,9	6,8	Mareo (%)	0,8	3,0	6,2	RAM función sexual (%)	1,9	4,5	5,4	<p>DC: 1 Aleat: 1 Pérd: 1 DC OK: 1 Aleat OK: 1</p> <p>TOTAL : 5 puntos</p>
	P	DA 30	DA 60																															
Abandonos por RAM %	0.9	4	10																															
Náuseas (%)	1,9	8,7	20,1																															
Cefalea (%)	4,0	5,9	6,8																															
Diarrea (%)	1,4	3,9	6,8																															
Mareo (%)	0,8	3,0	6,2																															
RAM función sexual (%)	1,9	4,5	5,4																															

TLEI: tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ATC: antidepresivos tricíclicos

P=placebo; DA 30= dapoxetina 30 mg; DA 60= dapoxetina 60 mg

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)																																
<b>Safarinejad MR, et al. Clin Neuropharmacol. 2006;29:243-52</b>  Ref. 6.	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, controlado frente a placebo y paroxetina.</p> <p>Duración 12 semanas.</p> <p><b>Objetivo:</b> comparar la eficacia y seguridad de dapoxetina con paroxetina en el Tto de la EP.</p>	<p>340 hombres aleatorizados</p> <p><b>Inclusión:</b> hombres mayores de 18 años con EP durante al menos 6 meses con un TLEI <math>\leq</math> 2 minutos en 90% de las relaciones sexuales, durante 4 semanas, con pareja estable. <math>\geq</math> 1 relación sexual posible/semana.</p> <p><b>Exclusión:</b> historia de enfermedad psiquiátrica o física, disfunción eréctil, causa orgánica de EP.</p> <p><b>Características basales:</b> edad media 31 años. Los pacientes estuvieron en observación 4 semanas antes del inicio del ensayo para calcular el estado basal de su EP.</p>	<p>- Dapoxetina 60 mg/día (en 2 dosis) (n=115)</p> <p>- Paroxetina 20 mg/día (en 2 dosis) (n=113)</p> <p>- Placebo (n=112)</p> <p>91% de los pacientes finalizaron el estudio.</p>	<p><b>Eficacia:</b> <b>Variable primaria:</b> TLEI medio</p> <p><b>Seguridad:</b></p>	<p>Basal: 0,5 min Placebo: 0,9 min DA 60: 3 min (p=0,01 vs placebo y p=0,01 vs PA) PA 20: 6,2 min (p=0,001 vs placebo)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>P</th> <th>DA 60</th> <th>PA 20</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RAM %</td> <td>7,1</td> <td>16,5</td> <td>18,6</td> </tr> <tr> <td>Abandonos por RAM %</td> <td>0</td> <td>3,5</td> <td>4,4</td> </tr> <tr> <td>Náuseas (%)</td> <td>1</td> <td>9,6</td> <td>7,6</td> </tr> <tr> <td>Diarrea (%)</td> <td>0</td> <td>5,4</td> <td>7,7</td> </tr> <tr> <td>Cefalea (%)</td> <td>1</td> <td>5,7</td> <td>1,9</td> </tr> <tr> <td>Insomnio (%)</td> <td>1</td> <td>4,3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Mareo (%)</td> <td>0</td> <td>3,8</td> <td>1,9</td> </tr> </tbody> </table>		P	DA 60	PA 20	RAM %	7,1	16,5	18,6	Abandonos por RAM %	0	3,5	4,4	Náuseas (%)	1	9,6	7,6	Diarrea (%)	0	5,4	7,7	Cefalea (%)	1	5,7	1,9	Insomnio (%)	1	4,3	0	Mareo (%)	0	3,8	1,9	<p>DC: 1 Aleat: 1 Pérd: 1 DC OK: 1 Aleat OK: 1</p> <p>TOTAL : 5 PUNTOS</p>
	P	DA 60	PA 20																																			
RAM %	7,1	16,5	18,6																																			
Abandonos por RAM %	0	3,5	4,4																																			
Náuseas (%)	1	9,6	7,6																																			
Diarrea (%)	0	5,4	7,7																																			
Cefalea (%)	1	5,7	1,9																																			
Insomnio (%)	1	4,3	0																																			
Mareo (%)	0	3,8	1,9																																			

TLEI: tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal

P=placebo; DA 60= dapoxetina 60 mg; PA 20= paroxetina 20 mg.