

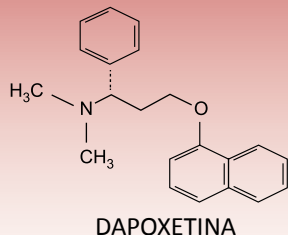


Evaluación FARMACOTERAPÉUTICA - Número 12, año 2010

Dapoxetina (DOE)

Descripción del medicamento.

Principio activo (DCI)



Forma Farmacéutica



Presentaciones

Priligy 60mg:	3 comprimidos:44.99€ 6 comprimidos:89.00€
Priligy 30mg:	3 comprimidos:35.50€ 6 comprimidos:70.00€

Nombre comercial (laboratorio)

Priligy® (Janssen Cilag).

Grupo terapéutico (ATC)

GO4Bx14. Otros Preparados Urológicos.

Excipiente de declaración obligatoria:

Lactosa.

Condiciones de dispensación

Con receta médica. No financiado por Sistema Nacional de Salud.

Procedimiento de autorización

Reconocimiento mutuo

Fecha de autorización

18 de Abril 2009

Fecha de comercialización

Julio 2009

VALORACIÓN

SOLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS.

No implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Escala de Valoración

?	NO VALORABLE: Información insuficiente
✗	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
!	SOLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
✓	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
✓✓	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA

RESUMEN

Dapoxetina es el primer fármaco indicado para el tratamiento de la eyaculación precoz (EP) utilizado "a demanda", patología habitualmente tratada "fuera de indicación" con fármacos anti-depresivos (ISRS). Debido a sus características farmacocinéticas,

puede ser de utilidad en situaciones concretas, en aquellos pacientes diagnosticados de EP, con un tiempo inferior a 2 minutos hasta la eyaculación, mostrándose mas eficaz que placebo en estudios de corta duración.

1. INTRODUCCIÓN

La eyaculación precoz (EP) se define según el Manual de Diagnóstico de los Trastornos Mentales (DSM-IV)¹, como la eyaculación persistente o recurrente en respuesta a una actividad sexual mínima, antes, durante o poco tiempo después de la penetración y antes de lo que la persona lo desee. Esta disfunción sexual conlleva una serie de consecuencias personales negativas, tales como angustia, malestar, frustración y/o rechazo de las relaciones sexuales, siendo una condición infravalorada clínicamente y sujeta a fuertes condicionantes sociales. La EP puede ser primaria, si el varón la presenta desde el comienzo de las relaciones sexuales, o secundaria, si el individuo experimentó un aceptable control eyaculatorio y lo pierde por diferentes causas. Constituye la disfunción sexual más frecuente en varones y no se encuentra relacionada con la edad⁴. La prevalencia global es de un 20-30%, correspondiendo a la forma primaria un 2-5%.

La eyaculación está mediada principalmente por el sistema nervioso simpático, situándose a nivel supraespinal, los mecanismos responsables del control de la misma. En su regulación están implicados varios tipos de receptores serotoninérgicos. La fisiopatología asociada con la EP parece ser que pueda deberse a una reducción de la neurotransmisión serotoninérgica por hiposensibilidad de los receptores 5-HT_{1b}, 5-HT_{2c} e hipersensibilidad del receptor 5-HT_{1a} o bien a una alteración de los niveles centrales de serotonina o a ambas situaciones.

El diagnóstico de la EP se basa fundamentalmente en la historia clínica, siendo los fármacos antidepresivos del tipo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) utilizados fuera de indicación, el tratamiento de elección, ya que han demostrado su efectividad al retrasar la eyaculación.

2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

2.1. Indicaciones clínicas autorizadas en España.

Dapoxetina es un ISRS, autorizado para la eyaculación precoz en varones de 18 a 64 años de edad.

2.2. Mecanismo de acción.

Dapoxetina es un agente inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de serotonina (ISRS), que actúa incrementando los niveles en el espacio sináptico, modulando la vía de la eyaculación, al parecer por acción sobre el reflejo medular y las fibras simpáticas postganglionares del aparato genitourinario.

2.3. Posología y forma de administración.

La administración se realiza a demanda, siendo la dosis recomendada de 30mg/día vía oral, aproximadamente

1 a 3 horas antes de la actividad sexual, como máximo una vez al día. Si el efecto de 30mg es insuficiente y los efectos secundarios son aceptables, puede aumentarse a 60mg/día.

2.4. Farmacocinética.

Tras la administración oral, se absorbe rápidamente en el intestino, alcanzando la C_{max} de 1 a 2 horas. Tiene una biodisponibilidad del 42%. El metabolito activo demetildapoxetina se une fuertemente a proteínas en un 98,5%, por lo que se distribuye rápidamente en el organismo. Se metaboliza en hígado y riñones a través de reacciones de N-oxidación, N-desmetilación, hidroxilación y posterior conjugación con glucurónido y sulfato. Estas reacciones se catalizan por citocromo P450 (CYP2D6, CYP3A4) y flavina monooxigenasa (FMO1).

Se elimina rápidamente en 24 horas por orina, sobre todo en forma de metabolitos, sin detectarse dapoxetina activa inalterada.

3. EFICACIA

La eficacia de dapoxetina en el tratamiento de la EP se ha comparado en cuatro estudios randomizados, doble ciego y controlados con placebo, en los que fueron aleatorizadas 4.414 varones, mayor de 18 años de edad, con antecedentes de EP de 6 meses previo al reclutamiento, monógamos y heterosexuales. Adicionalmente, durante la fase basal, tuvieron un tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal (TLEI), el tiempo que transcurre entre la penetración vaginal y el momento de la eyaculación intravaginal de ≤ 2 minutos como mínimo en el 75 % de las relaciones sexuales, excluyéndose aquellos pacientes que presentaban otras formas de disfunción sexual. El criterio de valoración principal fue el TLEI medio entre la situación basal y el final del estudio, que fue medido con un cronómetro durante cada episodio de relaciones sexuales. Para medir la eficacia fueron utilizadas también variables secundarias, englobándose todas ellas en el llamado el perfil de eyaculación precoz (PEP), que incluye el control de la eyaculación, el grado de satisfacción con la relación sexual, la angustia personal y la dificultad interpersonal relacionada con la EP. Estas variables fueron subjetivas, relatadas por el paciente y su pareja y se midieron mediante escalas de 5 puntos. Se definió como beneficio clínico, valorado por parte del paciente, el 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. La satisfacción con la relación sexual fue registrada por la pareja del paciente y se definió la existencia de beneficio clínico, con el aumento de al menos un punto.

Otra variable utilizada fue la llamada impresión clínica global de cambio (ICG) con una escala de 7 puntos

(-3=mucho peor hasta +3=mucho mejor), que registra la variación experimentada en la condición general del individuo. La tabla 1, muestra el TLEI medio en el momento basal y al final del estudio en todos los grupos de tratamiento. Los datos aportados del primer estudio³ de 12 semanas de duración y con tratamiento a demanda con dapoxetina 30mg y 60mg versus placebo, mostraron un incremento significativo del TLEI frente a placebo (0.92-278 min, 0.92-3.32min y 0.90-1.75min) respectivamente. El segundo ensayo⁵ realizado con dapoxetina 30mg

administrados a dosis fija frente a placebo, los sujetos tratados con el fármaco incrementaron (media aritmética) 2.9 veces el IELT medio, frente a 1.4 veces con placebo. En el ensayo comparativo con paroxetina⁶ en donde participaron 340 pacientes, se administraron 60mg/día de dapoxetina, 20mg/día de paroxetina y placebo a dosis fijas, demostrando ser más eficaz paroxetina con un IELT que pasó de 31 segundos a 370 segundos. Al final del estudio, el grado de satisfacción sexual relatado por los pacientes aumentó a favor de paroxetina.

Estudio	Tamaño de muestra (N)	Duración (semanas)	Comparación	Variable 1ªTLEI	Placebo	DPX: 30mg	DPX: 60mg	PPX: 20mg
Prior (2006) ³	2614	12	DPX:30,DPX:60 vsPbo A demanda	min	0,90 (b) 1,75 (f)	0.92(b) 2.78*** (f)	0.91(b) 3.32*** (f)	
Safarinejad(2008) ⁵	212	12	DPX:30 vs Pbo Pauta c/12h	seg	0.84 1.63 31 (b) 54 (f)	28 (b) 193*** (f)		
Safarinejad(2006) ⁶	340	12	DPX:30 vs PRX:20mg Pauta c/12h	seg	34 (b) 55 (f)		38(b) 179* (f)	31 (b) 370** (f)
Buvat (2009) ⁴	1162	24	DPX:30,DPX:60 vs Pbo A demanda	min	0.9 (b) 1.9 (f)	0.90 (b) 3.2* (f)	0.90 (b) 3.5** (f)	

* (p<0.01) ** (p<0.001) *** (p< 0.0001) (b)=basal; (f)=final del estudio; DPX:Dapoxetina; Pbo: Placebo; PRX: Paroxetina

Tabla1. Grupos de tratamiento con TLEI medio en el momento basal y al final del estudio.

En un estudio representativo de 24 semanas⁴ de duración se midió el TLEI como media geométrica, mostrando una diferencia respecto a placebo de 0.7min en el TLEI para dapoxetina 30mg y de 1.2min para dapoxetina de 60mg, mostrando en ambos casos una diferencia significativa (p<0.001).

Aparte del criterio de valoración principal del TLEI promedio, en el estudio anterior se demostró un beneficio significativo del tratamiento para el paciente, utilizando una definición de la respuesta al tratamiento consistente en la combinación de un aumento de al menos dos categorías en el control de la eyaculación y la reducción de al menos una categoría en la angustia relacionada con la eyaculación. Un porcentaje superior estadísticamente significativo de pacientes respondieron en cada uno de los grupos de dapoxetina frente al grupo de placebo desde la semana 4 hasta la 24 (inclusive) (p=0,003) para dapoxetina 30 mg en comparación con placebo en la semana 16, en todas las demás comparaciones (p≤0,001). También se observaron una reducción significativa de la angustia de los pacientes y una mejora significativa de su satisfacción sexual.

En los tres primeros estudios (ver tabla. 1) de 12 semanas de duración, el 29.7% de las mujeres del grupo placebo, el 46.3% del grupo cuya pareja tomaba 30mg de dapoxetina

y el 49.7% con dapoxetina de 60mg, habían aumentado el grado de satisfacción sexual al menos en un punto.

4. SEGURIDAD

4.1. Contraindicaciones.

En individuos con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (lactosa).

Su uso está contraindicado en pacientes con antecedentes de manía, hipomanía, depresión o con trastorno bipolar, en insuficiencia renal grave e insuficiencia hepática moderada o grave, y también en pacientes con epilepsia, ya que al disminuir el umbral convulsivo puede incrementar el riesgo de convulsiones.

No se debe administrar en pacientes con insuficiencia cardíaca, alteraciones en la conducción, valvulopatías y cardiopatía isquémica.

Está contraindicado el tratamiento concomitante en los 14 días siguientes al cese del tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol). con IMAO, antidepresivos, u otros medicamentos o plantas con efecto serotoninérgico (hypericum, triptanes, tramadol, litio), o bien en los 7 días siguientes al final del tratamiento con dapoxetina.

No utilizar en mayores de 65 años y menores de 18 años ya que no se dispone de datos acerca de su seguridad y eficacia.

No se debe prescribir en caso de abuso con drogas, tales como anfetaminas y cocaína, ya que puede producir reacciones potencialmente graves.

4.2. Precauciones

Antes de iniciar el tratamiento con dapoxetina, se debe realizar una prueba ortostática por el posible riesgo de síncope y hay que evitar conducir o utilizar maquinaria peligrosa. Se debe tener 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 como el ácido acetilsalicílico y AINES ya que se han comunicado casos de alteraciones hemorrágicas con los ISRS.

En la insuficiencia renal leve o moderada se debe administrar con precaución.

4.3. Interacciones farmacológicas

El etanol potencia el riesgo de síncope, mareo y somnolencia asociado a dapoxetina, por lo que se

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn. Text revision, Washington DC, 2000:552-4.
2. Ficha técnica de PRILIGY® (Janssen-Cilag). Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/con-saem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>
3. 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;368:929-37.
4. Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, Rivas DA, and Giuliano F. Dapoxetine for the treatment of premature

ejaculation: results from a randomized, double blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *European Urology* 2009, 55:4 (957-68).

5. 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.

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. Erectile Dysfunction Guideline Update Panel. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. Linthicum (MD): American Urological Association, Inc.; 2004. 19 p. [30 references]

Las Evaluaciones Farmacoterapéuticas, editadas por el Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud.

Es de gran importancia que se notifique al Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Para cualquier duda puede dirigirse a:
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).
Teléfono: 968 36 66 45/44
Fax: 968 36 59 40
e-mail: ciemps@listas.carm.es
Dirección: C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.

Los boletines de Evaluación Farmacoterapéutica están disponibles en MurciaSalud:
<http://www.murciasalud.es/ciems>

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, Francisco Martínez Cánovas, Elvira Navarro Pino, Manuel Méndez Romera, Ana M^a Díaz Musso.

ISSN: 1886-533X - D.L.: MU-564-2006