

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Priligy 30 mg comprimidos recubiertos con película
Priligy 60 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película contiene clorhidrato de dapoxetina equivalente a 30 mg o 60 mg de dapoxetina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Lactosa. Cada comprimido de 30 mg contiene 45,88 mg de lactosa. Cada comprimido de 60 mg contiene 91,75 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos de 30 mg recubiertos con película son de color gris claro, redondos, convexos, de aproximadamente 6,5 mm de diámetro y llevan la inscripción “30” dentro de un triángulo en una cara. Los comprimidos de 60 mg recubiertos con película son de color gris, redondos, convexos, de aproximadamente 8 mm de diámetro y llevan la inscripción “60” dentro de un triángulo en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Priligy está indicado en el tratamiento de la eyaculación precoz (EP) en varones adultos de 18 a 64 años de edad.

Priligy debe prescribirse únicamente a pacientes que cumplan todos los criterios siguientes:

- Un tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal (TLEI) de menos de 2 minutos; y
- Eyaculación con estimulación sexual mínima antes, durante o poco después de la penetración, y antes de lo que le gustaría al paciente, de forma persistente o recurrente; y
- Angustia personal marcada o dificultad interpersonal a consecuencia de la EP; y
- Escaso control de la eyaculación; y
- Antecedentes de eyaculación precoz en la mayor parte de las relaciones sexuales en los 6 últimos meses.

Priligy debe administrarse únicamente como tratamiento a demanda antes de la actividad sexual. Priligy no debe prescribirse para retrasar la eyaculación en varones sin un diagnóstico de EP.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Varones adultos (de 18 a 64 años de edad)

La dosis de inicio recomendada es de 30 mg, tomada en función de las necesidades, aproximadamente 1 a 3 horas antes de la actividad sexual. El tratamiento con Priligy no debe iniciarse con la dosis de 60 mg.

Priligy no está indicado para tratamiento crónico diario. Priligy debe tomarse únicamente cuando se vaya a mantener relaciones sexuales. Priligy no debe tomarse con una frecuencia superior a una vez cada 24 horas.

Si la respuesta individual a la dosis de 30 mg es insuficiente y el paciente no ha experimentado reacciones adversas moderadas o graves o síntomas prodrómicos que sugieran síncope, la dosis puede ser aumentada a una dosis máxima recomendada de 60 mg tomada en función de las necesidades, aproximadamente 1 a 3 horas antes de la actividad sexual. La incidencia y la gravedad de los acontecimientos adversos son mayores con la dosis de 60 mg.

Si el paciente ha experimentado una reacción ortostática con la dosis de inicio, no se realizará un escalado a 60 mg (ver sección 4.4).

El médico deberá realizar una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios de Priligy en cada paciente tras las primeras cuatro semanas de tratamiento (o por lo menos tras 6 dosis de tratamiento) para determinar si es adecuado continuar el tratamiento con Priligy.

Los datos relativos a la eficacia y seguridad de Priligy durante más de 24 semanas son limitados. Al menos una vez cada seis meses se debe evaluar de nuevo la necesidad clínica de continuar con el tratamiento y la relación entre riesgo y beneficio de Priligy.

Pacientes de edad avanzada (65 años en adelante)

No se ha establecido la eficacia y la seguridad de Priligy en pacientes de 65 años en adelante (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Priligy en la población pediátrica para la indicación de eyaculación precoz.

Pacientes con insuficiencia renal

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda utilizar Priligy en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

Priligy está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (Clasificación Child-Pugh B y C) (ver secciones 4.3 y 5.2).

Metabolizadores lentos del CYP2D6 confirmados o pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP2D6

Se deberá tener precaución si se aumenta la dosis de 60 mg en pacientes con un genotipo conocido de metabolizador lento del CYP2D6 o en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores potentes del CYP2D6 (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

Pacientes tratados con inhibidores moderados o potentes del CYP3A4

Está contraindicado el uso concomitante de inhibidores del CYP3A4. La dosis debe restringirse a 30 mg en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores moderados del CYP3A4 y se recomienda tener precaución en este tipo de pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

Forma de administración

Para uso oral. Los comprimidos deben tragarse enteros para evitar el sabor amargo. Se recomienda que los comprimidos sean tragados con al menos un vaso de agua entero. Priligy puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2).

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Antes de iniciar el tratamiento, ver sección 4.4 referente a hipotensión ortostática.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Enfermedades cardíacas significativas como:

- Insuficiencia cardíaca (NYHA clase II-IV)
- Alteraciones de la conducción como bloqueo AV o síndrome de disfunción sinusal
- Cardiopatía isquémica significativa
- Valvulopatía significativa
- Antecedentes de síncope.

Antecedentes de manía o depresión grave.

Tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) 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 Priligy (ver sección 4.5).

Tratamiento concomitante con tioridazina o en los 14 días siguientes al cese del tratamiento con tioridazina. Tampoco se podrá administrar tioridazina en los 7 días siguientes al final del tratamiento con Priligy (ver sección 4.5).

Tratamiento concomitante con inhibidores de la recaptación de serotonina [inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-adrenalina (IRSA), antidepresivos tricíclicos (ATC)] u otros medicamentos/plantas medicinales con efectos serotoninérgicos [p.ej. L-triptófano, triptanos, tramadol, linezolid, litio, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)] o en los 14 días siguientes al cese del tratamiento con estos medicamentos/plantas medicinales. Tampoco se podrán administrar estos medicamentos/plantas medicinales en los 7 días siguientes al final del tratamiento con Priligy (ver sección 4.5).

Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 tales como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazadona, nelfinavir, atazanavir, etc. (ver sección 4.5).

Insuficiencia hepática moderada y grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Recomendaciones generales

Priligy está únicamente indicado en hombres con Eyaculación Precoz que cumplan todos los criterios especificados en las secciones 4.1 y 5.1. Priligy no se debe administrar a varones sin diagnóstico de Eyaculación Precoz. No se ha establecido la seguridad en hombres sin Eyaculación Precoz y no hay datos sobre efectos retardantes de la eyaculación en ellos.

Otras formas de disfunción sexual

Antes del tratamiento, los médicos deben estudiar detenidamente a los pacientes que padecen otras formas de disfunción sexual, como disfunción eréctil. Priligy no está indicado en varones con disfunción eréctil (DE) que estén usando inhibidores de la PDE5 (ver sección 4.5).

Hipotensión ortostática

Antes de iniciar el tratamiento, el médico debe realizar un examen médico detenido, que incluya los antecedentes de episodios ortostáticos. Antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar una prueba ortostática (presión arterial y pulso en posición supina y de pie). En caso de antecedentes de reacciones ortostáticas presuntas o documentadas, se debe evitar el tratamiento con Priligy.

En los ensayos clínicos se ha observado hipotensión ortostática. Los médicos que prescriban este tratamiento deben advertir a los pacientes por adelantado de que si experimentan síntomas posiblemente prodrómicos, como mareo al incorporarse, deberán tumbarse inmediatamente de tal forma que la cabeza esté más baja que el resto del cuerpo o sentarse con la cabeza entre las rodillas hasta que pasen los síntomas. El médico debe advertir al paciente que no se incorpore demasiado deprisa después de haber permanecido tumbado o sentado durante un tiempo prolongado.

Pensamientos suicidas

Los antidepresivos, incluidos los ISRS, aumentaron el riesgo de ideas suicidas y comportamientos suicidas en comparación con placebo en estudios a corto plazo realizados con niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor y otros trastornos psiquiátricos. En los estudios a corto plazo no se apreció un aumento del riesgo de suicidio con antidepresivos al compararlo con placebo en adultos mayores de 24 años. En ensayos clínicos con Priligy para el tratamiento de la eyaculación precoz, no hubo indicios claros de comportamientos suicidas ocurridos durante el tratamiento en la evaluación de acontecimientos adversos posiblemente relacionados con el suicidio utilizando el Algoritmo de Clasificación de Columbia para la Evaluación del Suicidio (C-CASA), la Escala de Valoración de la Depresión de Montgomery y Asberg o el Inventario de Depresión de Beck II.

Síncope

Se debe aconsejar a los pacientes evitar situaciones en las que puedan sufrir lesiones, incluyendo la conducción o el manejo de maquinaria peligrosa, debido a la posibilidad de sufrir síncope o síntomas prodrómicos tales como mareo o vértigo (ver sección 4.8).

Los posibles síntomas prodrómicos tales como náuseas, mareos/vértigo y diaforesis fueron notificados más frecuentemente entre los pacientes tratados con Priligy comparado con placebo.

En ensayos clínicos, los casos de síncope definido como pérdida del conocimiento, con bradicardia o parada sinusal observados en pacientes que llevaban monitores Holter se consideraron de etiología vasovagal, y la mayor parte ocurrieron en las 3 horas siguientes a la administración, después de la primera dosis, o se asociaron a procedimientos relacionados con el estudio en la consulta (como extracción de sangre, o maniobras ortostáticas y medición de la presión arterial). A menudo el síncope fue precedido por pródromos como náuseas, mareo, vértigos, palpitaciones, astenia, confusión y diaforesis y ocurrieron en las 3 horas siguientes a la administración. Es necesario informar a los pacientes de que podrían sufrir un síncope en cualquier momento, con o sin pródromos, durante el tratamiento con Priligy. Los médicos que

lo receten deben advertir a los pacientes de la importancia de mantener una hidratación adecuada y enseñarles a reconocer los signos y síntomas prodrómicos para reducir la probabilidad de que se produzca una lesión grave por la caída que se asocia a la pérdida del conocimiento. Si el paciente experimenta posibles síntomas prodrómicos, deberá tumbarse inmediatamente de tal forma que su cabeza esté más baja que el resto del cuerpo o sentarse con su cabeza entre sus rodillas hasta que pasen los síntomas, y 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 (ver sección 4.7).

Pacientes con factores de riesgo cardiovascular

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes fueron excluidos de los ensayos clínicos de Fase 3. El riesgo de que el síncope tenga consecuencias cardiovasculares adversas (síncope cardíaco y síncope por otras causas) aumenta en pacientes con enfermedades cardiovasculares estructurales subyacentes (p. ej., obstrucción del flujo de salida confirmada, valvulopatía, estenosis carotídea y enfermedad arterial coronaria). Los datos para determinar si este aumento del riesgo se extiende al síncope vasovagal en pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes son insuficientes.

Utilización con drogas

Los pacientes deben ser advertidos sobre la no utilización de Priligy en combinación con drogas.

Las drogas con actividad serotoninérgica tales como ketamina, metilenedióximetanfetamina (MDMA) y dietilamida del ácido lisérgico (LSD) pueden dar lugar a reacciones potencialmente graves si se combinan con Priligy. Estas reacciones incluyen, pero no están limitadas a, arritmia, hipertermia y síndrome serotoninérgico. La utilización de Priligy con drogas con propiedades sedantes tales como narcóticos y benzodiacepinas pueden aumentar adicionalmente la somnolencia y el mareo.

Etanol

Se debe advertir a los pacientes que no tomen Priligy en combinación con alcohol.

La combinación de alcohol con dapoxetina puede aumentar los efectos neurocognitivos relacionados con el alcohol y puede también aumentar los efectos adversos neurocardiogénicos tales como síncope; aumentando por ello el riesgo de lesión accidental; por lo tanto, debe advertirse a los pacientes que eviten el alcohol durante el tratamiento con Priligy (ver secciones 4.5 y 4.7).

Medicamentos con propiedades vasodilatadoras

Priligy se debe prescribir con precaución en pacientes que tomen medicamentos con propiedades vasodilatadoras (tales como antagonistas de receptores alfa adrenérgicos y nitratos) debido a una posible disminución de la tolerancia ortostática (ver sección 4.5).

Inhibidores moderados del CYP3A4

Se deberá tener precaución en pacientes tomando inhibidores moderados del CYP3A4 y la dosis se restringirá a 30 mg (ver secciones 4.2 y 4.5).

Inhibidores potentes del CYP2D6

Se recomienda precaución si se aumenta la dosis a 60 mg en pacientes tomando inhibidores potentes del CYP2D6 o si se aumenta la dosis a 60 mg en pacientes que se sabe que presentan un genotipo de metabolizador lento del CYP2D6, ya que puede aumentar los niveles de exposición, pudiendo dar lugar a un aumento de la incidencia y la gravedad de los efectos adversos dosis dependientes (ver sección 4.2, 4.5 y 5.2).

Manía

Priligy no se debe utilizar en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía o de trastorno bipolar, y se suspenderá su administración en los pacientes que presenten síntomas de estos trastornos.

Convulsiones

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

Población pediátrica

Priligy no se debe administrar a personas menores de 18 años.

Depresión y/o trastornos psiquiátricos

Los varones con signos y síntomas subyacentes de depresión deben ser evaluados antes de su tratamiento con Priligy para descartar trastornos depresivos no diagnosticados. Está contraindicado el tratamiento concomitante de Priligy con antidepresivos, incluyendo ISRS y IRSA (ver sección 4.3). No se recomienda la suspensión del tratamiento existente para la depresión o ansiedad con el fin de iniciar el tratamiento para la EP con Priligy. Priligy no está indicado para trastornos psiquiátricos y no se debe utilizar en varones con este tipo de trastornos como la esquizofrenia, o en los que padecen depresión concomitante, porque no se puede descartar un empeoramiento de los síntomas asociados a la depresión. Esto puede ser consecuencia del trastorno psiquiátrico subyacente o del tratamiento con el medicamento. Los médicos deben animar a los pacientes a informar de cualquier tipo de pensamiento o sensación de angustia en cualquier momento y se deberá suspender el tratamiento con Priligy si se desarrollan signos y síntomas de depresión durante el tratamiento.

Hemorragia

Se han comunicado casos de trastornos hemorrágicos con los ISRS. Se aconseja precaución a los pacientes que tomen Priligy, en especial cuando lo usen concomitantemente con medicamentos que afecten a la función plaquetaria (p. ej., antipsicóticos atípicos y fenotiacinas, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos [AINE], antiplaquetarios) o junto con anticoagulantes (p. ej., warfarina), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos o de la coagulación (ver sección 4.5).

Insuficiencia renal

No se recomienda utilizar Priligy en pacientes con insuficiencia renal grave y se deberá tener precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver secciones 4.2 y 5.2).

Efectos de la retirada

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

En un ensayo clínico doble ciego en el que participaron sujetos con EP diseñado para evaluar los efectos de la retirada del tratamiento con 60 mg de Priligy durante 62 días, a diario o en función de las necesidades, se observaron síntomas leves de abstinencia, con un ligero aumento de la incidencia de insomnio y mareo en los pacientes que pasaron a recibir placebo después de la administración diaria (ver sección 5.1).

Trastornos oculares

El uso de Priligy se ha asociado con trastornos oculares tales como midriasis y dolor ocular. Priligy se debe usar con precaución en pacientes con presión intraocular elevada o con riesgo de glaucoma de ángulo cerrado.

Intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Posibilidad de interacción con los inhibidores de la monoaminoxidasa

En pacientes tratados con un ISRS combinado con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) se han comunicado reacciones graves, incluso mortales, incluyendo hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad vegetativa con posibles fluctuaciones rápidas de las constantes vitales y cambios del estado mental como agitación extrema que progresa a delirio y coma. Estas reacciones también se han notificado en pacientes que han dejado de recibir ISRS recientemente y que han empezado a recibir un IMAO. En algunos casos hubo manifestaciones que recordaban al síndrome maligno por neurolépticos. Los datos de los efectos del uso combinado de un ISRS con IMAO en animales indican que estos medicamentos pueden actuar de manera sinérgica para elevar la presión arterial y producir una conducta de excitación. Por consiguiente, Priligy no debe utilizarse en combinación con un IMAO ni en los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un IMAO. Tampoco se podrán administrar IMAO en los 7 días siguientes al cese del tratamiento con Priligy (ver sección 4.3).

Posibilidad de interacción con la tioridazina

La administración de tioridazina sola prolonga el intervalo QTc, lo que se asocia a arritmias ventriculares graves. Parece que los medicamentos que inhiben la isoenzima CYP2D6, como Priligy, inhiben el metabolismo de la tioridazina; y el consiguiente aumento de la concentración de tioridazina aumenta la prolongación del intervalo QTc. Priligy no debe utilizarse en combinación con tioridazina en los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con tioridazina. Tampoco se podrá administrar tioridazina en los 7 días siguientes al cese del tratamiento con Priligy (ver sección 4.3).

Medicamentos/plantas medicinales con efectos serotoninérgicos

Como ocurre con otros ISRS, la administración conjunta con medicamentos/plantas medicinales serotoninérgicos (como IMAO, L-triptófano, triptanos, tramadol, linezolid, ISRS, IRSA, litio y preparados con hipérico (*Hypericum perforatum*)) puede producir efectos asociados a la serotonina. Priligy no debe utilizarse a la vez que otros ISRS, IMAO u otros medicamentos/plantas medicinales serotoninérgicos o en 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con estos medicamentos/plantas medicinales. De manera similar, estos medicamentos/plantas medicinales no deben ser administrados en los 7 días posteriores a la interrupción de Priligy (ver sección 4.3).

Medicamentos con actividad en el SNC

No se ha realizado una evaluación sistemática del uso de Priligy con medicamentos activos en el SNC (p. ej., antiepilépticos, antidepresivos, antipsicóticos, ansiolíticos, hipnóticos sedantes) en pacientes con eyaculación precoz. Por eso, se recomienda precaución si resulta necesario utilizar concomitantemente Priligy y este tipo de medicamentos.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de la administración concomitante de medicamentos sobre la farmacocinética de dapoxetina

Los estudios *in vitro* realizados en microsomas hepáticos, renales e intestinales humanos indican que la dapoxetina es metabolizada principalmente por el CYP2D6, el CYP3A4 y la flavina monooxigenasa 1 (FMO1). Por consiguiente, los inhibidores de estas enzimas pueden reducir el aclaramiento de la dapoxetina.

Inhibidores del CYP3A4

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

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

Por lo tanto, está contraindicada la utilización concomitante de Priligy y de inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazodona, nelfinavir y atazanavir. El zumo de pomelo también es un potente inhibidor del CYP3A4 y se debe evitar en las 24 horas previas a la toma de Priligy (ver sección 4.3).

Inhibidores moderados del CYP3A4. El tratamiento concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, claritromicina, fluconazol, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamilo, diltiazem) puede también ocasionar un aumento significativo en la exposición de dapoxetina y desmetildapoxetina, especialmente en metabolizadores pobres del CYP2D6. La dosis máxima de dapoxetina debe ser de 30 mg si dapoxetina se combina con cualquiera de estos fármacos (ver secciones 4.2 y 4.4, y a continuación).

Estas dos medidas aplican a todos los pacientes a menos que se haya verificado mediante genotipificación que el paciente es un metabolizador rápido. En pacientes en los que se ha verificado que son metabolizadores rápidos del CYP2D6, se recomienda una dosis máxima de 30 mg si la dapoxetina se combina con un inhibidor potente del CYP3A4 y se deberá tener precaución si se toma dapoxetina en dosis de 60 mg concomitantemente con un inhibidor moderado de CYP3A4.

Inhibidores potentes del CYP2D6

La C_{max} y el AUC_{inf} de la dapoxetina (dosis única de 60 mg) aumentaron en un 50 % y un 88 %, respectivamente, en presencia de fluoxetina (60 mg/día durante 7 días). Teniendo en cuenta la contribución de tanto la dapoxetina sin unir a proteínas plasmáticas como la desmetildapoxetina, la C_{max} de la fracción activa puede aumentar en aproximadamente un 50 % y la AUC de la fracción activa puede duplicarse si se toma junto con inhibidores potentes del CYP2D6. Estos aumentos de la C_{max} y el AUC de la fracción activa son similares a los esperados para los metabolizadores lentos de CYP2D6 y puede dar lugar a un aumento de la incidencia y la gravedad de los efectos adversos dosis dependientes (ver sección 4.4).

Inhibidores de la PDE5

Priligy no se debe usar en pacientes que estén tomando inhibidores de la PDE5 debido a una posible disminución de la tolerancia ortostática (ver sección 4.4). En un estudio cruzado de dosis única se evaluó la farmacocinética de la dapoxetina (60 mg) combinada con tadalafilo (20 mg) y sildenafil (100 mg). El tadalafilo no afectó a la farmacocinética de la dapoxetina. El sildenafil produjo ligeras variaciones de la farmacocinética de la dapoxetina (aumento del 22 % del AUC_{inf} y del 4 % de la C_{max}), que no se espera que tengan significación clínica.

El uso concomitante de Priligy con inhibidores de la PDE5 puede causar hipotensión ortostática (ver sección 4.4). No se ha establecido la eficacia y seguridad de Priligy en pacientes con eyaculación precoz y disfunción eréctil tratados concomitantemente con Priligy e inhibidores de la PDE5.

Efectos de la dapoxetina sobre la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente

Tamsulosina

La administración concomitante de dosis únicas y múltiples de 30 ó 60 mg de dapoxetina a pacientes recibiendo dosis diarias de tamsulosina no afectó la farmacocinética de tamsulosina. La adición de dapoxetina a la tamsulosina no produjo cambios en el perfil ortostático y no hubo diferencias en los efectos ortostáticos entre la combinación de tamsulosina con dapoxetina 30 ó 60 mg y tamsulosina sola; sin embargo, Priligy debe ser administrado con precaución en pacientes que utilizan antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos debido a la posibilidad de reducir la tolerancia ortostática (ver sección 4.4).

Medicamentos metabolizados por el CYP2D6

La administración de dosis múltiples de dapoxetina (60 mg/día durante 6 días), seguida por una sola dosis de 50 mg de desipramina, aumentó la C_{max} media y el AUC_{inf} de la desipramina en un 11% y un 19%, respectivamente, en comparación con la administración de desipramina sola. Dapoxetina puede ocasionar un aumento similar en las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados por el CYP2D6. No es probable que estas diferencias tengan importancia clínica.

Medicamentos metabolizados por el CYP3A4

La administración de dosis múltiples de dapoxetina (60 mg/día durante 6 días) disminuyó la AUC_{inf} de midazolam (dosis única de 8 mg) en aproximadamente un 20 % (rango -60 a +18 %). La importancia clínica del efecto del midazolam es probablemente pequeña en la mayoría de los pacientes. El aumento de la actividad del CYP3A4 puede tener importancia clínica en algunos pacientes tratados concomitantemente con un medicamento metabolizado principalmente por el CYP3A y con un estrecho margen terapéutico.

Medicamentos metabolizados por el CYP2C19

La administración de dosis múltiples de dapoxetina (60 mg/día durante 6 días) no inhibió el metabolismo de una sola dosis de 40 mg de omeprazol. Es poco probable que la dapoxetina afecte a la farmacocinética de otros sustratos del CYP2C19.

Medicamentos metabolizados por el CYP2C9

La administración de dosis múltiples de dapoxetina (60 mg/día durante 6 días) no afectó a la farmacocinética o la farmacodinamia de una dosis única de 5 mg de gliburida. Es poco probable que la dapoxetina afecte a la farmacocinética de otros sustratos del CYP2C9.

Warfarina y medicamentos que afectan a la coagulación y/o a la función plaquetaria

No hay datos de evaluación del efecto del uso crónico de la warfarina con dapoxetina; por lo tanto, se aconseja precaución si se utiliza dapoxetina en pacientes en tratamiento crónico con warfarina (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético, la dapoxetina (60 mg/día durante 6 días) no afectó a la farmacocinética ni a la farmacodinamia (TP o INR) de la warfarina tras la administración de una dosis única de 25 mg.

Se han comunicado casos de trastornos hemorrágicos con los ISRS (ver sección 4.4).

Etanol

La administración concomitante de una dosis única de etanol de 0,5 g/kg (aproximadamente 2 bebidas) no afectó a la farmacocinética de la dapoxetina (dosis única de 60 mg); sin embargo, la dapoxetina en combinación con etanol aumentó la somnolencia y disminuyó significativamente el estado de alerta del individuo. Las medidas farmacodinámicas del deterioro cognitivo (Digit Vigilante Speed, Digit Symbol Substitution Test) también mostraron un efecto aditivo cuando la dapoxetina se administró concomitantemente con etanol. La utilización concomitante de alcohol y dapoxetina aumenta la probabilidad y la gravedad de las reacciones adversas como mareo, somnolencia, lentitud de reflejos o alteración del juicio. La combinación de alcohol con dapoxetina puede aumentar estos efectos relacionados con el alcohol y también puede aumentar los efectos adversos neurocardiogénicos como síncope, con el consiguiente aumento del riesgo de lesión accidental; por lo tanto, se advertirá a los pacientes que eviten el alcohol mientras estén tomando Priligy (ver secciones 4.4 y 4.7).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Priligy no está indicado en mujeres.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la fertilidad, el embarazo o el desarrollo embrionario/fetal (ver sección 5.3).

Se ignora si la dapoxetina o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Priligy sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han comunicado mareos, alteración de la atención, síncope, visión borrosa y somnolencia en sujetos tratados con dapoxetina en ensayos clínicos. Por eso, se aconsejará a los pacientes que eviten situaciones en las que puedan lesionarse, incluyendo conducir o utilizar maquinaria peligrosa.

La combinación de alcohol con dapoxetina puede aumentar los efectos neurocognitivos relacionados con el alcohol y también puede aumentar los efectos adversos neurocardiogénicos como síncope, con el consiguiente aumento del riesgo de lesión accidental; por lo tanto, se advertirá a los pacientes que eviten el alcohol mientras estén tomando Priligy (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se han notificado síncope e hipotensión ortostática en ensayos clínicos (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas relacionadas con la dosis y notificadas con más frecuencia durante los ensayos clínicos en fase 3 fueron las siguientes: náuseas (11,0% y 22,2% en los grupos que recibieron 30 mg y 60 mg de dapoxetina, tomada según las necesidades, respectivamente), mareos (5,8% y 10,9%), cefaleas (5,6% y 8,8%), diarrea (3,5% y 6,9%), insomnio (2,1% y 3,9%) y cansancio (2,0% y 4,1%). Los acontecimientos adversos más frecuentes que motivaron la interrupción de la administración fueron las náuseas (2,2 % de los sujetos tratados con Priligy) y los mareos (1,2 % de los sujetos tratados con Priligy).

Lista tabulada de reacciones adversas

La seguridad de Priligy se evaluó en 4.224 sujetos con eyaculación precoz que participaron en cinco ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo. De los 4.224 sujetos, 1.616 recibieron Priligy 30 mg

en función de las necesidades y 2.608 tomaron la dosis de 60 mg, tanto en función de las necesidades como una vez al día.

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

Tabla 1: Frecuencia de Reacciones Adversas al Medicamento (MedDRA)

| Clasificación de órgano y sistema | Reacciones Adversas al Fármaco | | | |
|--|--------------------------------|---|--|--|
| | Muy frecuentes (> 1/10) | Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) | Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/ 100) | Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) |
| Trastornos psiquiátricos | | Ansiedad, Agitación, Inquietud, Insomnio, Sueños anómalos, Disminución de la libido | Depresión, Ánimo depresivo, Estado de ánimo eufórico, Alteración del estado de ánimo, Nerviosismo, Indiferencia, Apatía, Estado de confusión, Desorientación, Pensamientos anómalos, Hipervigilancia, Trastorno del sueño, Insomnio de inicio, Insomnio de mantenimiento, Pesadillas, Bruxismo, Pérdida de la libido, Anorgasmia | |
| Trastornos del sistema nervioso | Mareo, Cefalea | Somnolencia, Trastorno de la atención, Temblor, Parestesia | Síncope, Síncope vasovagal, Mareo postural, Acatisia, Disgeusia, Hipersomnio, Letargo, Sedación, Reducción del nivel de consciencia | Mareo de esfuerzo, Ataque repentino de sueño |
| Trastornos oculares | | Visión borrosa | Miđriasis (ver sección 4.4), Dolor ocular, Alteración visual | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | Tinnitus | Vértigo | |
| Trastornos cardíacos | | | Parada sinusal, Bradicardia sinusal, Taquicardia | |
| Trastornos vasculares | | Rubefacción | Hipotensión, Hipertensión sistólica, Sofoco | |
| Trastornos | | Congestión | | |

| | | | | |
|--|---------|---|--|---------------------------|
| respiratorios, torácicos y mediastínicos | | sinusal, Bostezos | | |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas | Diarrea, Vómitos, Estreñimiento, Dolor abdominal, Dolor abdominal superior, Dispepsia, Flatulencia, Molestias gástricas, Distensión abdominal, Sequedad de boca | Molestias abdominales, Molestias epigástricas | Urgencia en la defecación |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Hiperhidrosis | Prurito, Sudoración fría | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | Disfunción eréctil | Insuficiencia eyaculatoria, Trastorno del orgasmo del varón, Parestesia genital masculina | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Fatiga, Irritabilidad | Astenia, Sensación de calor, Sensación de nerviosismo, Sensación anómala, Sensación de borrachera | |
| Exploraciones complementarias | | Elevación de la presión sanguínea | Aumento del latido cardíaco, Elevación de la presión diastólica, Elevación de la presión ortostática | |

Las reacciones adversas al medicamento notificadas en el ensayo de extensión abierto y a largo plazo de 9 meses de duración coincidieron con las notificadas en los estudios doble ciego, sin que se notificaran más reacciones adversas al medicamento.

Descripción de algunas reacciones adversas

En ensayos clínicos se han dado casos de síncope caracterizado por pérdida del conocimiento, con bradicardia y parada sinusal en pacientes que llevaban monitores Holter y que se atribuyen a la medicación. La mayor parte ocurrieron en las 3 horas siguientes a la administración, después de la primera dosis, o se asociaron a procedimientos relacionados con el estudio en la consulta (como extracción de sangre, o maniobras ortostáticas y medición de la presión arterial). A menudo, el síncope fue precedido por pródomos (ver sección 4.4).

La frecuencia de síncope y la posibilidad de síntomas prodrómicos parecen dosis dependientes tal y como se demostró en los ensayos clínicos Fase 3 por la mayor incidencia entre los pacientes tratados con dosis superiores a la recomendada.

En ensayos clínicos se ha notificado hipotensión ortostática (ver sección 4.4). La frecuencia de síncope, caracterizado como pérdida del conocimiento, varió en el programa de desarrollo clínico de Priligy dependiendo de la población estudiada, y fue del 0,06 % (30 mg) al 0,23 % (60 mg) entre los sujetos en los ensayos clínicos de Fase 3 controlados con placebo, y del 0,64 % (todas las dosis combinadas) en los estudios de Fase 1 con voluntarios sanos sin EP.

Otras poblaciones especiales

Se recomienda precaución si se aumenta la dosis a 60 mg en pacientes que toman inhibidores potentes del CYP2D6 o si se aumenta la dosis a 60 mg en pacientes que se sabe que son de genotipo metabolizador lento del CYP2D6 (ver secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.2).

Efectos de la retirada

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

Los resultados de un estudio de seguridad demostraron una incidencia ligeramente mayor de síndrome de abstinencia consistente en insomnio y mareo leves a moderados en los sujetos que pasaron a recibir placebo después de la administración diaria de Priligy durante 62 días.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

En un estudio de farmacología clínica sobre la administración diaria de Priligy en dosis de hasta 240 mg (dos dosis de 120 mg administradas con 3 horas de diferencia) no se produjeron acontecimientos adversos inesperados. En general, los síntomas de sobredosis por ISRS consisten en reacciones adversas mediadas por la serotonina como somnolencia, trastornos digestivos como náuseas y vómitos, taquicardia, temblor, agitación y mareo.

En caso de sobredosis se adoptarán las medidas de apoyo habituales que sean necesarias. Como el clorhidrato de dapoxetina se une mucho a las proteínas y tiene un gran volumen de distribución, es improbable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión sean eficaces. No se conocen antídotos específicos de Priligy.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos urológicos, código ATC: G04BX14

Mecanismo de acción

La dapoxetina es un potente inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), con una CI_{50} de 1,12 nM, mientras que sus principales metabolitos humanos, la desmetildapoxetina ($CI_{50} < 1,0$ nM) y la didesmetildapoxetina ($CI_{50} = 2,0$ nM) son equivalentes o menos potentes (dapoxetina-N-óxido ($CI_{50} = 282$ nM)).

La eyaculación humana depende principalmente del sistema nervioso simpático. La vía de la eyaculación se origina en un centro reflejo medular, mediado por el tronco del encéfalo, en el que inicialmente influyen algunos núcleos del encéfalo (los núcleos preóptico medial y paraventricular).

Se supone que el mecanismo de acción de la dapoxetina en la eyaculación precoz está relacionado con la inhibición de la recaptación neuronal de serotonina y con la ulterior potenciación de la acción del neurotransmisor en los receptores pre y postsinápticos.

En ratas, la dapoxetina inhibe el reflejo de expulsión de la eyaculación actuando a un nivel supramedular en el núcleo paragigantocelular externo (LPGi). Las fibras simpáticas posganglionares que inervan las vesículas seminales, los conductos deferentes, la próstata, los músculos bulbouretrales y el cuello de la vejiga hacen que se contraigan de forma coordinada para lograr la eyaculación. La dapoxetina modula este reflejo eyaculador en las ratas.

Efectos farmacodinámicos

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Priligy en el tratamiento de la eyaculación precoz se ha constatado en cinco ensayos clínicos doble ciego y controlados con placebo, en los que fueron aleatorizadas 6.081 personas. Se trataba de personas de 18 años de edad en adelante con antecedentes de EP en la mayor parte de las relaciones sexuales en el período de 6 meses previo al reclutamiento. La eyaculación precoz se definió de acuerdo con los criterios diagnósticos del DSM-IV: tiempo eyaculatorio corto (tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal [TLEI; el tiempo que transcurre entre la penetración vaginal y el momento de la eyaculación intravaginal] de ≤ 2 minutos medido con un cronómetro en cuatro estudios), escaso control de la eyaculación, angustia personal marcada o dificultad interpersonal a consecuencia de la enfermedad.

Se excluyó de todos los estudios a los sujetos que presentaban otras formas de disfunción sexual, como la disfunción eréctil, o que usaban otras formas de farmacoterapia para el tratamiento de la EP.

Los resultados de todos los estudios aleatorizados fueron parecidos. La eficacia quedó demostrada después de 12 semanas de tratamiento. En un estudio participaron pacientes reclutados dentro y fuera de la Unión Europea y el tratamiento tuvo una duración de 24 semanas. En el estudio se aleatorizó a 1.162 varones, 385 a placebo, 388 a Priligy 30 mg en función de las necesidades y 389 a Priligy 60 mg en función de las necesidades. En la tabla 2 siguiente se presentan la media y la mediana del TLEI Promedio al final del estudio, y en la tabla 3 siguiente se presenta la distribución acumulada de los sujetos que consiguieron un cierto valor mínimo del TLEI Promedio al final del estudio. Otros estudios y análisis agregados de los datos en la Semana 12 obtuvieron resultados parecidos.

Tabla 2: Mediana y media de mínimos cuadrados del TLEI Promedio al final del estudio*

| TLEI promedio | Placebo | Priligy 30 mg | Priligy 60 mg |
|----------------------|----------------|----------------------|----------------------|
| Mediana | 1,05 min | 1,72 min | 1,91 min |

| | | | |
|---|---------|---------------------------|---------------------------|
| Diferencia respecto al placebo (IC del 95%) | | 0,6 min** [0,37, 0,72] | 0,9 min** [0,66, 1,06] |
| Media de mínimos cuadrados | 1,7 min | 2,9 min | 3,3 min |
| Diferencia respecto al placebo (IC del 95%) | | 1,2 min** [0,59, 1,72] | 1,6 min** [1,02, 2,16] |

*Valor basal arrastrado para los sujetos sin datos postbasales.

**La diferencia fue estadísticamente significativa (valor $p \leq 0,001$).

Tabla 3: Sujetos que consiguieron un cierto valor mínimo en el TLEI Promedio al final del estudio*

| TLEI (min) | Placebo % | Priligy 30 mg % | Priligy 60 mg % |
|------------|-----------|-----------------|-----------------|
| ≥1,0 | 51,6 | 68,8 | 77,6 |
| ≥2,0 | 23,2 | 44,4 | 47,9 |
| ≥3,0 | 14,3 | 26,0 | 37,4 |
| ≥4,0 | 10,4 | 18,4 | 27,6 |
| ≥5,0 | 7,6 | 14,3 | 19,6 |
| ≥6,0 | 5,0 | 11,7 | 14,4 |
| ≥7,0 | 3,9 | 9,1 | 9,8 |
| ≥8,0 | 2,9 | 6,5 | 8,3 |

*Valor basal arrastrado para los sujetos sin datos post-basales.

La magnitud de la prolongación del TLEI estuvo relacionada con el TLEI basal y fue variable entre los sujetos. Se demostró también la relevancia clínica de los efectos del tratamiento con Priligy en relación con los distintos criterios valorados por los pacientes y un análisis de los pacientes que respondieron al tratamiento.

Un respondedor se definió como un sujeto que presentaba 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 Priligy frente al grupo de placebo al final de la semana 12 o 24 del estudio. Se observó un porcentaje más alto de respuestas en el grupo de dapoxetina 30 mg (11,1% - 95% IC [7,24; 14,87]) y 60 mg (16,4% - 95% IC [13,01; 19,75]) en comparación con placebo en la semana 12 (análisis agregado).

La relevancia clínica de los efectos del tratamiento con Priligy está representada por el grupo de tratamiento para las medidas de la Impresión Clínica Global de Cambio (Clinical Global Impression of Change (CGIC)) del paciente, en las que se les solicitó a los pacientes que compararan su eyaculación precoz desde el inicio del estudio, con opciones de respuesta que van desde mucho mejor hasta mucho peor. Al final del estudio (Semana 24), el 28,4% (grupo de 30 mg) y el 35,5% (grupo de 60 mg) de los sujetos declararon que su estado era “mejor” o “mucho mejor”, en comparación con el 14% de los que recibieron placebo, mientras que el 53,4% y el 65,6% de los sujetos tratados con dapoxetina 30 mg y 60 mg, respectivamente, declararon que su estado era por lo menos “ligeramente mejor”, en comparación con el 28,8% de los que recibieron placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La dapoxetina se absorbe rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) en 1-2 horas tras la ingesta del comprimido. La biodisponibilidad absoluta es del 42% (rango 15-76%) y se observan incrementos proporcionales a la dosis en la exposición (AUC y C_{max}) entre las dosis de 30 y 60 mg. Tras la administración de dosis múltiples, los valores de AUC tanto de la dapoxetina como del metabolito activo desmetildapoxetina (DMD) aumentaron en aproximadamente un 50%, en comparación con los valores de AUC con dosis únicas.

La ingestión de una comida rica en grasas redujo de manera moderada la C_{max} (en un 10%) y aumentó moderadamente la AUC (en un 12%) de dapoxetina y retrasó ligeramente el tiempo para alcanzar la concentración máxima. Estos cambios carecen de significación clínica. Priligy puede tomarse con o sin alimentos.

Distribución

Más del 99% de la dapoxetina se une *in vitro* a las proteínas del suero humano. El metabolito activo desmetildapoxetina (DMD) está unido en un 98,5% a las proteínas plasmáticas. La dapoxetina tiene un volumen de distribución en estado de equilibrio medio de 162 litros.

Metabolismo o Biotransformación

Los estudios *in vitro* indican que la dapoxetina es eliminada por varios sistemas enzimáticos del hígado y los riñones, principalmente CYP2D6, CYP3A4 y flavina monooxigenasa (FMO1). Tras la administración oral de dapoxetina marcada con ^{14}C , la dapoxetina fue ampliamente metabolizada a múltiples metabolitos, principalmente a través de las siguientes vías de biotransformación: N-oxidación, N-desmetilación, naftil hidroxilación, glucuronidación y sulfatación. Hubo datos de metabolismo presistémico de primer paso tras la administración por vía oral.

La dapoxetina intacta y el N-óxido de dapoxetina fueron los principales metabolitos circulantes en el plasma. En los estudios de unión y transporte *in vitro* se demuestra que el N-óxido de dapoxetina es inactivo. Otros metabolitos como desmetildapoxetina y didesmetildapoxetina suponen menos de un 3% de los materiales totales circulantes relacionados con el medicamento. Los estudios de unión *in vitro* indican que la DMD es equipotencial a la dapoxetina y que la didesmetildapoxetina tiene aproximadamente un 50% de potencia que la dapoxetina (ver sección 5.1) Las exposiciones a la fracción no unida (AUC y C_{max}) de la DMD son aproximadamente del 50% y el 23%, respectivamente, de la exposición a la fracción no unida de dapoxetina.

Eliminación

La dapoxetina fue eliminada principalmente por la orina, sobre todo en forma de metabolitos conjugados. No se detectó sustancia activa intacta en la orina. Tras la administración oral, la dapoxetina tuvo una semivida inicial (eliminación) de aproximadamente 1,5 horas, con unas concentraciones plasmáticas inferiores al 5% de las concentraciones máximas 24 horas después de la dosis, y una semivida terminal de aproximadamente 19 horas. La semivida terminal de la DMD es de aproximadamente 19 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

El metabolito DMD contribuye al efecto farmacológico de Priligy, particularmente cuando la exposición a DMD está aumentada. A continuación se presentan los parámetros de aumento de la fracción activa en algunas poblaciones. Estos son la suma de la exposición a dapoxetina y DMD no unidas. DMD es

equipotencial a dapoxetina. La estimación supone una distribución equivalente a la DMD en el SNC pero se desconoce si este es el caso.

Raza

Los análisis de los estudios de farmacología clínica con una dosis única de 60 mg de dapoxetina indicaron que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las personas de raza blanca, negra, hispana y asiática. En un estudio clínico realizado para comparar la farmacocinética de la dapoxetina en sujetos japoneses y de raza blanca se observaron concentraciones plasmáticas (AUC y concentración máxima) un 10% a un 20% superiores de dapoxetina en los japoneses, por ser menor su peso corporal. No se espera que la exposición ligeramente superior tenga un efecto clínico significativo.

Ancianos (65 años en adelante)

Los análisis de un estudio de farmacología clínica con una dosis única de 60 mg de dapoxetina no mostraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos (C_{max} , AUC_{inf} , T_{max}) entre los varones ancianos sanos y los varones adultos jóvenes sanos. No se han establecido la eficacia y la seguridad en esta población (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Se realizó un estudio de farmacología clínica con una dosis única de 60 mg de dapoxetina en sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a < 50 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y en sujetos con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min). No se observó ninguna tendencia clara hacia un aumento de la AUC de la dapoxetina con el deterioro de la función renal. El AUC en los sujetos con insuficiencia renal grave fue casi el doble que en los sujetos con función renal normal, aunque los datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave son limitados. No se ha evaluado la farmacocinética de la dapoxetina en pacientes que requieren diálisis renal (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve, la C_{max} de dapoxetina no unida está disminuida un 28% y la AUC, de dapoxetina no unida, permaneció inalterada. La C_{max} y la AUC de la fracción activa no unida (suma de la exposición de dapoxetina y desmetildapoxetina no unidas) disminuyeron un 30% y un 5%, respectivamente. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la C_{max} de dapoxetina no unida permanece fundamentalmente inalterada (disminución de un 3%) y la AUC de dapoxetina no unida aumentó un 66%. La C_{max} y la AUC de la fracción activa no unida permanecieron fundamentalmente inalterada y duplicada, respectivamente.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, la C_{max} de la fracción no unida de la dapoxetina disminuyó un 42% pero la AUC de la fracción no unida aumentó aproximadamente un 223%. La C_{max} y la AUC de la fracción activa tuvieron cambios parecidos (ver secciones 4.2 y 4.3).

Polimorfismo del CYP2D6

En un estudio de farmacología clínica con una dosis única de 60 mg de dapoxetina, las concentraciones plasmáticas de los metabolizadores lentos del CYP2D6 fueron superiores que las de los metabolizadores rápidos del CYP2D6 (aproximadamente un 31% superior para la C_{max} y un 36% superior para la AUC_{inf} de dapoxetina y un 98% superior para la C_{max} y un 161% superior para la AUC_{inf} de la desmetildapoxetina). La fracción activa de Priligy puede verse aumentada en aproximadamente un 46% de la C_{max} y en aproximadamente un 90% de la AUC. Este aumento puede dar lugar a un aumento de la incidencia y gravedad de los efectos adversos dosis dependientes (ver sección 4.2). La seguridad de Priligy en metabolizadores lentos del CYP2D6 resulta particularmente preocupante con la administración concomitante de otros medicamentos que pueden inhibir el metabolismo de la dapoxetina tales como inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 (ver secciones 4.2 y 4.3).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

En estudios con administración oral, la dapoxetina no fue carcinógena en ratas tratadas a diario durante dos años aproximadamente con dosis de hasta 225 mg/kg/día, lo que supone una exposición (AUC) aproximadamente doble a la observada en varones tratados con la Dosis Máxima Humana Recomendada (DMHR) de 60 mg. La dapoxetina tampoco causó tumores en ratones Tg.rasH2 cuando se administró la dosis máxima posible de 100 mg/kg durante 6 meses y 200 mg/kg durante 4 meses. La exposición en estado de equilibrio de dapoxetina en ratones tras 6 meses de administración oral de 100 mg/kg/día fue menor que la exposición de dosis únicas observada clínicamente con 60 mg.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos:

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Sílice anhidra coloidal
Estearato de magnesio

Recubrimiento de los comprimidos:

Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC-PE-PVDC/Alu adaptado a un envase a prueba de niños multi-plegüe de 1, 2, 3 y 6 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Menarini, S.A.

Alfons XII, 587 – E 08918 Badalona (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Priligy 30 mg comprimidos recubiertos con película, N° de registro: 70.874

Priligy 60 mg comprimidos recubiertos con película, N° de registro: 70.875

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 de abril de 2009

Fecha de la última renovación: 21 de enero de 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2019