

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Priligy, 30 mg, tabletki powlekane
Priligy, 60 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera chlorowoderek dapoksetyny, odpowiadający 30 mg lub 60 mg dapoksetyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza. Każda tabletki Priligy 30 mg zawiera 45,88 mg laktozy. Każda tabletki Priligy 60 mg zawiera 91,75 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki powlekane 30 mg, jasnoszare, okrągłe, wypukłe, o średnicy około 6,5 mm, oznaczone “30” wewnątrz trójkąta umieszczonego z jednej strony.

Tabletki powlekane 60 mg, szare, okrągłe, wypukłe, o średnicy około 8 mm, oznaczone “60” wewnątrz trójkąta umieszczonego z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Priligy jest wskazany w leczeniu przedwczesnej ejakulacji (ang.: Premature Ejaculation, PE) u dorosłych mężczyzn w wieku od 18 do 64 lat.

Produkt leczniczy Priligy powinien być przepisywany wyłącznie pacjentom spełniającym wszystkie poniższe kryteria:

- czas wewnątrzpochwowego opóźnienia ejakulacji (ang.: Intravaginal Ejaculatory Latency Time, IELT) krótszy niż dwie minuty;
- chroniczna lub nawracająca ejakulacja przy minimalnej stymulacji seksualnej lub krótko po penetracji oraz niezależnie od kontroli mężczyzny;
- znaczny niepokój osobisty lub interpersonalny jako konsekwencja przedwczesnej ejakulacji;
- słaba kontrola nad ejakulacją;
- przedwczesne ejakulacje podczas większości stosunków seksualnych w czasie ostatnich 6 miesięcy w wywiadzie.

Priligy powinien być stosowany wyłącznie jako terapia na żądanie przed rozpoczęciem stosunku seksualnego. Nie powinno się przepisywać produktu Priligy w celu opóźnienia ejakulacji u pacjentów, u których nie zdiagnozowano przedwczesnej ejakulacji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli mężczyźni (w wieku od 18 do 64 lat)

Zalecana dawka początkowa u wszystkich pacjentów wynosi 30 mg, powinna być przyjmowana

w razie potrzeby 1 do 3 godzin przed podjęciem aktywności seksualnej. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Priligy zaczynając od dawki 60 mg.

Priligy nie jest przeznaczony do stałego, codziennego stosowania. Produkt powinien być przyjmowany wyłącznie przed planowanym stosunkiem seksualnym. Priligy nie może być przyjmowany częściej niż jeden raz na 24 godziny.

Jeśli indywidualna odpowiedź pacjenta na dawkę 30 mg jest niewystarczająca, a pacjent nie doświadczył umiarkowanych, ani ciężkich zdarzeń niepożądanych, ani objawów poprzedzających omdlenie, dawka może zostać zwiększona do maksymalnej dawki zalecanej 60 mg, przyjmowanej zgodnie z potrzebą około 1 do 3 godzin przed stosunkiem seksualnym. Częstość występowania oraz stopień ciężkości zdarzeń niepożądanych są większe przy zastosowaniu dawki 60 mg.

Jeśli pacjent miał reakcje ortostatyczne po podaniu dawki początkowej, nie należy zwiększać dawki do 60 mg (patrz punkt 4.4).

Po pierwszych czterech tygodniach leczenia lub co najmniej po podaniu pierwszych 6 dawek produktu, lekarz, powinien przeprowadzić u pacjenta dokładną, indywidualną ocenę korzyści do ryzyka, wynikającą ze stosowania produktu Priligy, w celu stwierdzenia, czy kontynuacja leczenia jest właściwa.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Priligy przez okres ponad 24 tygodni są ograniczone. Potrzeba kliniczna kontynuacji leczenia z zastosowaniem produktu Priligy oraz bilans korzyści i ryzyka powinny być ponownie oceniane przynajmniej co sześć miesięcy.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Priligy u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, nie zostały określone (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Produkt Priligy nie ma odpowiedniego zastosowania w tej populacji, w leczeniu przedwczesnej ejakulacji.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu Priligy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Stosowanie produktu Priligy jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C wg skali Childa–Pugha) (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci słabo metabolizujący w CYP2D6 lub pacjenci leczeni silnymi inhibitorami CYP2D6

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki do 60 mg u pacjentów, u których stwierdzono genotyp wolnych metabolizerów CYP2D6 lub u pacjentów leczonych silnymi inhibitorami CYP2D6 (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Pacjenci leczeni umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A4

Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane. U pacjentów leczonych równocześnie umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 należy zachować ostrożność. Dawka produktu w tej grupie pacjentów powinna zostać ograniczona do 30 mg (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Sposób podawania

Doustnie. Tabletki powinny być połykane w całości w celu uniknięcia gorzkiego smaku. Zalecane jest aby tabletkę popijać przynajmniej jedną, pełną szklanką wody. Produkt Priligy może być przyjmowany niezależnie od posiłku (patrz punkt 5.2).

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Przed rozpoczęciem leczenia, patrz punkt 4.4 dotyczący hipotonii ortostatycznej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotne zaburzenia patologiczne serca, takie jak:

- niewydolność serca (klasy II-IV wg skali NYHA);
- zaburzenia przewodzenia takie jak blok przedsionkowo-komorowy lub zespół chorego węzła zatokowego;
- istotna choroba niedokrwienna serca;
- istotna wada zastawkowa;
- omdlenia w wywiadzie.

Mania lub ciężka depresja w wywiadzie.

Podczas leczenia inhibitorami monoaminooksydazy (MAO-I) lub w ciągu 14 dni od odstawienia MAO-I. Podobnie, MAO-I nie należy stosować w ciągu 7 dni od odstawienia produktu Priligy (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia tiorydazyną, lub w ciągu 14 dni od odstawienia tiorydazyny. Podobnie, tiorydazyny nie należy stosować w ciągu 7 dni od odstawienia produktu Priligy (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny [selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD)] oraz innymi produktami leczniczymi i (lub) preparatami ziołowymi o działaniu serotoninergicznym [np.: L-tryptofan, tryptany, tramadol, linezolid, lit, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)] lub w ciągu 14 dni od odstawienia leczenia wyżej wymienionymi produktami leczniczymi i (lub) preparatami ziołowymi. Podobnie, nie należy stosować ww. produktów leczniczych i (lub) preparatów ziołowych w ciągu 7 dni od odstawienia produktu Priligy (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego leczenia potencjalnymi inhibitorami CYP3A4, w tym ketokonazolem, itrakonazolem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną, nefazadonem, nelfinawirem, atazanawirem (patrz punkt 4.5)

Umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne zalecenia

Priligy jest wskazany do stosowania tylko u mężczyzn z przedwczesną ejakulacją, którzy spełniają wszystkie kryteria wymienione w punktach 4.1 i 5.1. Nie powinno przepisywać się produktu leczniczego Priligy pacjentom, u których nie zdiagnozowano przedwczesną ejakulację. Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania produktu ani działania opóźniającego ejakulację u mężczyzn bez przedwczesnej ejakulacji.

Inne rodzaje zaburzeń seksualnych

Pacjenci mający inne rodzaje zaburzeń seksualnych, w tym zaburzenia erekcji, przed rozpoczęciem terapii powinni zostać dokładnie zbadani przez lekarza. Nie powinno się stosować produktu leczniczego Priligy u pacjentów z zaburzeniami erekcji stosujących inhibitory PDE5 (patrz punkt 4.5).

Hipotonia ortostatyczna

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien zostać dokładnie zbadany przez lekarza, łącznie z zebraniem wywiadu dotyczącego epizodów hipotonii ortostatycznej. Przed rozpoczęciem terapii należy wykonać test pionizacyjny (pomiar ciśnienia tętniczego krwi i tętna w pozycji na wznak oraz po pionizacji). W przypadku podejrzeń lub udokumentowanych informacji na temat reakcji ortostatycznych w wywiadzie, należy unikać leczenia produktem Priligy.

W badaniach klinicznych odnotowano występowanie hipotonii ortostatycznej. Lekarz przepisujący produkt powinien uprzedzić pacjenta, że w przypadku, kiedy wystąpią u niego objawy zwiastujące omdlenie, jak zawroty głowy występujące zaraz po wstaniu, pacjent powinien natychmiast położyć się tak, aby jego głowa znajdowała się poniżej tułowia lub przyjąć pozycję siedzącą, umieszczając głowę między kolanami i poczekać aż objawy ustąpią. Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien także poinformować pacjenta, iż nie należy gwałtownie wstawać, jeśli przez dłuższy czas pacjent leżał lub siedział.

Samobójstwo i (lub) myśli samobójcze

Badania krótkoterminowe przeprowadzone z udziałem dzieci oraz osób dorosłych z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi oraz innymi zaburzeniami psychicznymi wykazały, że w porównaniu z placebo, leki przeciwdepresyjne, włączając inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) zwiększają ryzyko samobójstw oraz myśli samobójczych. Badania krótkoterminowe nie wykazały zwiększenia ryzyka samobójstw u dorosłych w wieku powyżej 24 lat. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Priligy, stosowanego w leczeniu przedwczesnej ejakulacji, w czasie oceny możliwych zdarzeń niepożądanych związanych z samobójstwem ocenianych za pomocą Kolumbijskiego Algorytmu Klasyfikacji Samobójstw (C-CASA), skali depresji Montgomery-Asberg lub skali depresji Becka II, nie zaobserwowano żadnych wyraźnych oznak występowania samobójstw wynikających z prowadzonej terapii.

Omdlenie

Powinno się ostrzec pacjenta by unikał sytuacji, takich jak prowadzenie pojazdu lub obsługiwanie maszyn niebezpiecznych, w czasie których może dojść do urazu w wyniku wystąpienia omdlenia lub jego objawów zwiastunowych, jak zawroty głowy czy uczucie zamroczenia (patrz punkt 4.8).

Możliwe objawy zwiastunowe, takie jak nudności, zawroty głowy i (lub) uczucie oszołomienia oraz obfite pocenie się obserwowano częściej u pacjentów leczonych produktem Priligy w porównaniu z placebo.

W badaniach klinicznych przypadki omdleń, opisywanych jako utrata przytomności z bradykardią lub zahamowaniem zatokowym obserwowanym u pacjentów w czasie badania holterowskiego, miały etiologię wazowagalną. Większość omdleń występowała w ciągu pierwszych 3 godzin po zastosowaniu produktu leczniczego, po podaniu pierwszej dawki produktu lub były to omdlenia związane z procedurami badania klinicznego (jak pobieranie krwi, ortostatyczne zmiany pozycji ciała, pomiary ciśnienia tętniczego krwi). Możliwe objawy zwiastunowe jak nudności, zawroty głowy, zamroczenie, kołatanie serca, osłabienie, splątanie oraz obfite pocenie się, zazwyczaj występują w ciągu pierwszych trzech godzin po przyjęciu produktu i często poprzedzają omdlenie. Należy poinformować pacjentów, iż podczas leczenia może dojść do omdlenia poprzedzonego objawami zwiastunowymi lub bez objawów zwiastunowych. Lekarze przepisujący produkt powinni informować pacjentów o tym jak ważne jest utrzymanie odpowiedniego nawodnienia organizmu oraz jak rozpoznać objawy zwiastunowe omdlenia by zmniejszyć prawdopodobieństwo poważnego urazu w wyniku upadku podczas utraty przytomności. W przypadku wystąpienia objawów zwiastunowych,

pacjent powinien natychmiast położyć się tak, aby jego głowa znajdowała się poniżej reszty ciała lub usiąść z głową umieszczoną pomiędzy kolanami i poczekać aż objawy ustąpią. Powinien także zachować ostrożność unikając sytuacji, takich jak prowadzenie pojazdu lub obsługiwanie maszyn niebezpiecznych, w czasie, których może dojść do urazu w wyniku omdlenia lub wystąpienia innych objawów ze strony OUN (patrz punkt 4.7).

Pacjenci z czynnikami ryzyka chorób sercowo naczyniowych

Pacjenci z chorobami układu krążenia zostali wykluczeni z 3 fazy badań klinicznych. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu krążenia w wyniku omdlenia (omdlenia kardiogenne oraz omdlenia z innych przyczyn) jest większe u pacjentów z anomaliami budowy serca (np.: zdiagnozowane zwężenia drogi odpływu lewej komory, wada zastawkowa serca, zwężenie tętnicy szyjnej oraz choroba wieńcowa). Brak jest wystarczających danych, by określić, czy zwiększone ryzyko omdleń u pacjentów z chorobami układu krążenia dotyczy także omdleń wazowagalnych.

Stosowanie jednocześnie z substancjami psychoaktywnymi

Należy poinformować pacjentów, aby nie stosowali produktu Priligy jednocześnie z substancjami psychoaktywnymi.

Stosowanie substancji psychoaktywnych z aktywnością serotonergiczną, w tym ketaminy, metylenodioksymetamfetaminy (MDMA) i dietyloamidu kwasu lizerginowego (LSD) w skojarzeniu z produktem Priligy może prowadzić do wystąpienia potencjalnie ciężkich reakcji. Reakcje te obejmują, ale nie są ograniczone, do arytmii, hipertermii oraz zespołu serotoninowego. Jednoczesne stosowanie Priligy z substancjami psychoaktywnymi o właściwościach uspokajających, jak narkotyki i benzodiazepiny może prowadzić do nasilenia senności i zawrotów głowy.

Etanol

Należy poinformować pacjentów, aby nie stosowali produktu Priligy w połączeniu z alkoholem.

Łączenie alkoholu z dapoksetyną może nasilić neuropoznawcze działanie alkoholu oraz zwiększyć ryzyko neurokardiogennych działań niepożądanych, w tym omdleń, zwiększając w ten sposób ryzyko przypadkowych urazów, w związku z czym należy informować pacjentów, aby unikali alkoholu podczas stosowania produktu Priligy (patrz punkty 4.5 i 4.7).

Produkty lecznicze o właściwościach wazodylatacyjnych

Priligy powinien być przepisywany ostrożnie u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o właściwościach wazodylatacyjnych (jak antagoniści receptora α - adrenergicznego, azotany) ze względu na możliwość zmniejszenia tolerancji ortostatycznej (patrz punkt 4.5).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących umiarkowane inhibitory CYP3A4, dawkę produktu należy ograniczyć do 30 mg (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Silne inhibitory CYP2D6

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki produktu leczniczego Priligy do 60 mg u pacjentów stosujących silne inhibitory CYP2D6 oraz podczas zwiększania dawki do 60 mg u pacjentów, u których stwierdzono genotyp wolnych metabolizerów CYP2D6, gdyż może to prowadzić do nasilenia działania produktu leczniczego Priligy, a w konsekwencji doprowadzić do zwiększenia częstości i nasilenia zależnych od dawki zdarzeń niepożądanych (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2).

Mania

Produktu Priligy nie należy stosować u pacjentów z manią i (lub) hipomanią lub zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi w wywiadzie. Leczenie nie powinno być kontynuowane w przypadku, gdy u pacjenta wystąpią objawy któregośkolwiek z ww. zaburzeń.

Drgawki

Z uwagi na to, że SSRI obniżają próg drgawkowy, należy przerwać leczenie produktem Priligy, jeśli u pacjenta wystąpią drgawki. Należy również unikać stosowania produktu Priligy u pacjentów z niestabilną epilepsją. Należy ściśle monitorować stosowanie produktu Priligy u pacjentów z kontrolowaną epilepsją.

Dzieci i młodzież

Produktu Priligy nie należy stosować u osób w wieku poniżej 18 lat.

Depresja i (lub) zaburzenia psychiczne

Mężczyźni z objawami depresji powinni zostać poddani ocenie przed rozpoczęciem leczenia produktem Priligy, w celu wykluczenia wcześniej niezdiagnozowanych zaburzeń depresyjnych. Jednoczesne stosowanie produktu Priligy z lekami przeciwdepresyjnymi, włączając SSRI i SNRI jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się przerwania leczenia przecidepresyjnego lub przeciwlękowego, w celu rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Priligy z powodu przedwczesnej ejakulacji. Produkt leczniczy Priligy nie jest wskazany do leczenia zaburzeń psychicznych i nie należy go stosować u mężczyzn z tymi zaburzeniami, włączając schizofrenię lub u mężczyzn ze współistniejącą depresją, gdyż nie można wykluczyć możliwości pogorszenia się objawów depresji. Pogorszenie objawów może być wynikiem obecności bezobjawowych zaburzeń psychicznych lub stosowanego leczenia. Lekarze powinni zachęcać pacjentów do zgłaszania jakichkolwiek niepokojących myśli oraz odczuć w każdym momencie leczenia. W przypadku rozwoju objawów depresji podczas leczenia, należy zaprzestać leczenie produktem leczniczym Priligy.

Krwotoki

Zgłaszano anomalie krwawień podczas leczenia SSRI. Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących produkt Priligy, jednocześnie z produktami wpływającymi na czynność płytek krwi (np.: atypowe leki przeciwpyschotyczne, fenotiazyny, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ], leki przeciwkrwotoczne) lub leki przeciwkrzepliwe (np.: warfaryna), jak również u pacjentów z krwawieniami lub zaburzeniami krzepnięcia w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania produktu Priligy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Objawy odstawiennne

Nagłe odstawienie przyjmowanych przewlekłe SSRI w celu leczenia chronicznych zaburzeń depresyjnych powodowało występowanie następujących objawów: zaburzenia nastroju, rozdrażnienie, pobudzenie, zawroty głowy, zaburzenia czucia (np.: parestezje, w tym uczucie porażenia prądem elektrycznym), niepokój, splątanie, bóle głowy, letarg, niestabilność emocjonalna, bezsenność oraz hipomania.

Wyniki badania klinicznego przeprowadzonego z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z przedwczesną ejakulacją, którego celem była ocena objawów odstawiennych po 62 dniach stosowania produktu Priligy w dawce 60 mg, raz na dobę lub w razie potrzeby wykazały łagodne objawy z nieznacznie

częściej występującą bezsennością i zawrotami głowy u pacjentów przestawionych na placebo, po codziennym przyjmowaniu produktu Priligy (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia oka

Podczas stosowania produktu Priligy odnotowano zaburzenia oka takie jak rozszerzenie źrenic i ból oka. Priligy należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem śródgałkowym lub z ryzykiem jaskry z zamkniętym kątem przesączania.

Nietolerancja laktozy

Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Możliwość interakcji z inhibitorami monoaminooksydazy

U pacjentów leczonych SSRI w skojarzeniu z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO-I) zgłaszano występowanie ciężkich, niekiedy śmiertelnych reakcji, włączając hipertermię, sztywność, mioklonie, niestabilność autonomicznego układu nerwowego z gwałtownymi wahaniami funkcji życiowych, zmiany stanu psychicznego od skrajnego pobudzenia do delirium i śpiączki. Opisane reakcje obserwowane były również u pacjentów, którzy w ostatnim czasie odstawili SSRI i rozpoczęli leczenie MAO-I. W niektórych przypadkach obserwowano objawy przypominające złośliwy zespół neuroleptyczny. Dane z badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują, że SSRI stosowane w skojarzeniu z MAO-I mogą działać synergistycznie na zwiększenie ciśnienia krwi oraz wywoływanie pobudzenia behawioralnego. Z tego powodu produkt Priligy nie powinien być stosowany w skojarzeniu z MAO-I lub w ciągu 14 dni od momentu przerywania leczenia MAO-I. Podobnie, MAO-I nie należy stosować w ciągu 7 dni od momentu przerywania leczenia produktem Priligy (patrz punkt 4.3).

Możliwość interakcji z tiorydazyną

Stosowanie tiorydazyny w monoterapii prowadzi do wydłużenia odstępu QT, co wiąże się z ciężkimi komorowymi zaburzeniami rytmu serca. Produkty takie jak Priligy, które hamują izoenzym CYP2D6, mogą również hamować metabolizm tiorydazyny, co w rezultacie powoduje zwiększenie stężenia tiorydazyny i dalsze wydłużenie odstępu QT. Produkt Priligy nie powinien być stosowany w skojarzeniu z tiorydazyną lub w ciągu 14 dni od momentu przerywania leczenia tiorydazyną. Podobnie, tiorydazyny nie należy stosować w przeciągu 7 dni od przerywania leczenia produktem Priligy (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze i (lub) preparaty ziołowe o działaniu serotoninergicznym

Podobnie jak w przypadku innych SSRI, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych i (lub) preparatów ziołowych o działaniu serotoninergicznym (włączając MAO-I, L-tryptofan, tryptany, tramadol, linezolid, SSRI, SNRI, lit oraz ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)) może prowadzić do występowania zespołu serotoninowego. Nie należy stosować Priligy w skojarzeniu z innymi SSRI, MAO-I oraz innymi produktami leczniczymi i (lub) preparatami ziołowymi o działaniu serotoninergicznym lub w ciągu 14 dni od momentu przerywania wymienionymi produktami leczniczymi i (lub) preparatami ziołowymi. Podobnie wymienionych produktów leczniczych i (lub) preparatów ziołowych nie należy stosować w przeciągu 7 dni od przerywania leczenia produktem Priligy (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze działające na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

Nie dokonano rutynowej oceny stosowania Priligy w skojarzeniu z produktami leczniczymi

działającymi na OUN (jak leki przeciwpadaczkowe, przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwłękowe, uspokajające i nasenne) u pacjentów z przedwczesną ejakulacją. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących Priligy w skojarzeniu z produktami leczniczymi działającymi na OUN.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ stosowanych jednocześnie produktów leczniczych na farmakokinetykę dapoksetyny

Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkiej wątrobie, nerkach i mikrokosmkach jelitowych wskazują, że dapoksetyna jest metabolizowana głównie przez CYP2D6, CYP3A4 oraz monooksygenazę flawinową 1 (FMO1). W związku z tym, inhibitory ww. enzymów mogą zmniejszać klirens nerkowy dapoksetyny.

Inhibitory CYP3A4

Silne inhibitory CYP3A4

Podawanie ketokonazolu (200 mg dwa razy na dobę, przez 7 dni) prowadziło do zwiększenia C_{max} oraz AUC_{inf} dapoksetyny (60 mg dziennie, dawka jednorazowa) odpowiednio o 35% i 99%.

Biorąc pod uwagę niezwiązaną frakcję dapoksetyny oraz demetylodapoksetyny, C_{max} czynnej frakcji może zwiększyć się o 25% natomiast AUC czynnej frakcji może ulec podwojeniu podczas stosowania silnych inhibitorów CYP3A4.

Zwiększenie C_{max} i AUC czynnej frakcji może być znaczne u części populacji, u której brak działającego enzymu CYP2D6, np.: słabi metabolizerzy CYP2D6 lub w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP2D6.

Z tego powodu, stosowanie Priligy w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4, w tym ketokonazolem, itraconazolem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną, nefazodonem, nelfinawirem i atazanawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4

Skojarzone leczenie z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np.: erytromycyna, klarytromycyna, flukonazol, amprenawir, fosamprenawir, aprepitant, werapamil, diltiazem) może nasilać działanie dapoksetyny i demetylodapoksetyny, w szczególności u wolnych metabolizerów CYP2D6.

Maksymalna dawka dapoksetyny powinna wynosić 30 mg w przypadku skojarzonego leczenia z ww. produktami (patrz punkty 4.2 i 4.4 oraz poniżej).

Powyższe ma zastosowanie do wszystkich pacjentów, jeśli nie stwierdzono u nich fenotypu lub genotypu intensywnych metabolizerów CYP2D6. U pacjentów będących intensywnymi metabolizerami CYP2D6, zaleca się stosowanie maksymalnej dawki dapoksetyny 30 mg w przypadku skojarzonego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 oraz należy zachować ostrożność podczas stosowania dapoksetyny w dawce 60 mg w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.

Silne inhibitory CYP2D6

W obecności fluoksetyny (60 mg na dobę, przez 7 dni), C_{max} i AUC_{inf} dapoksetyny (60 mg, pojedyncza dawka) zwiększały się odpowiednio o 50% i 88%. Biorąc pod uwagę frakcję niezwiązaną dapoksetyny oraz demetylodapoksetyny, C_{max} czynnej frakcji ulegało zwiększeniu o około 50%, natomiast AUC czynnej frakcji może ulec podwojeniu podczas stosowania silnych inhibitorów CYP2D6. Zwiększenie wartości C_{max} oraz AUC czynnej frakcji było zbliżone do wartości przewidywanych u wolnych metabolizerów, co może prowadzić do zwiększenia częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych zależnych od dawki (patrz punkt 4.4).

Inhibitory PDE5

Nie należy stosować produktu Priligy u pacjentów przyjmujących inhibitory PDE5 ze względu na

możliwość obniżenia tolerancji ortostatycznej (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyka dapoksetyny (60 mg) stosowanej w skojarzeniu z tadalafil (20 mg) i sildenafil (100 mg) oceniona została na podstawie badania krzyżowego dawki jednorazowej. Tadalafil nie wpływał na farmakokinetykę dapoksetyny. Sildenafil powodował niewielkie zmiany w farmakokinetyce dapoksetyny (zwiększenie wartości AUC_{inf} o 22% i zwiększenie wartości C_{max} o 4%), co nie miało znaczenia klinicznego.

Skojarzone stosowanie produktu Priligy z inhibitorami PDE5 może prowadzić do hipotonii ortostatycznej (patrz punkt 4.4). Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Priligy, u pacjentów jednocześnie z przedwczesną ejakulacją i zaburzeniami erekcji, leczonych jednocześnie produktem leczniczym Priligy i inhibitorami PDE5.

Wpływ dapoksetyny na farmakokinetykę jednocześnie stosowanych produktów leczniczych

Tamsulosyna

Jednoczesne zastosowanie dawki jednorazowej lub dawek wielokrotnych 30 mg lub 60 mg dapoksetyny pacjentom, którzy stosują codziennie tamsulosynę nie wpływa na farmakokinetykę tamsulosyny. Włączenie dapoksetyny do terapii tamsulosyną nie powoduje zmiany profilu ortostatycznego. Nie zaobserwowano różnic w reakcjach ortostatycznych podczas terapii skojarzonej tamsulosyny z dapoksetyną w dawkach 30 lub 60 mg, a tamsulosyną w monoterapii. Jednakże, należy zachować ostrożność przepisując produkt Priligy pacjentom, którzy stosują antagonistów receptora α - adrenergicznego z uwagi na możliwość zmniejszenia tolerancji ortostatycznej (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2D6

Wielokrotne dawki dapoksetyny (60 mg/dobę przez 6 dni) po podaniu jednorazowej dawki 50 mg dezypraminy prowadziły do zwiększenia średniej wartości C_{max} i AUC_{inf} dezypraminy odpowiednio o 11% i 19%, w porównaniu do monoterapii dezypraminą. Dapoksetyna może powodować zwiększenie stężenia w osoczu innych produktów metabolizowanych przez CYP2D6. Znaczenie kliniczne tego działania jest niewielkie.

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP3A4

Wielokrotne dawki dapoksetyny (60 mg na dobę, przez 6 dni) zmniejszały AUC_{inf} midazolamu (dawka jednorazowa 8 mg) o około 20% (zakres -60 do +18%). Znaczenie kliniczne opisanego działania jest niewielkie u większości pacjentów. Zwiększenie aktywności CYP3A4 może mieć znaczenie kliniczne u niektórych osób leczonych produktem z wąskim indeksem terapeutycznym metabolizowanym głównie przez CYP3A4.

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C19

Wielokrotne dawki dapoksetyny (60 mg/dobę przez 6 dni) nie hamowały metabolizmu omeprazolu w dawce jednorazowej 40 mg. Dapoksetyna nie wpływa na farmakokinetykę innych substratów CYP2C19.

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C9

Wielokrotne dawki dapoksetyny (60 mg na dobę, przez 6 dni) nie wpływały na farmakokinetykę lub farmakodynamikę gliburydu w dawce jednorazowej 5 mg. Dapoksetyna nie wpływa na farmakokinetykę innych substratów CYP2C9.

Warfaryna i produkty lecznicze wpływające na krzepliwość krwi i (lub) czynność płytek krwi

Brak danych oceniających wielokrotne podawanie warfaryny z dapoksetyną; dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania dapoksetyny u pacjentów przyjmujących przewlekłe warfarynę (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym, dapoksetyna (60 mg na dobę, przez 6 dni) nie wpływała

na farmakokinetykę lub farmakodynamikę (PT lub INR) warfaryny podawanej w dawce jednorazowej 25 mg.

Podczas stosowania leków z grupy SSRI zaobserwowano wystąpienie zaburzeń krwawienia (patrz punkt 4.4).

Etanol

Skojarzone podanie jednorazowej dawki etanolu 0,5 g/kg (około 2 drinków) nie wpływało na farmakokinetykę dapoksetyny (60 mg w dawce jednorazowej), jednakże dapoksetyna stosowana w skojarzeniu z etanolem nasilała senność oraz zmniejszała czujność (w samoocenie). Pomiarzy farmakodynamiczne zaburzeń funkcji poznawczych (za pomocą: Digit Vigilance Speed, Digit Symbol Substitution Test) również wykazały nasilone działanie podczas stosowania dapoksetyny jednocześnie z etanolem. Skojarzone stosowanie dapoksetyny z alkoholem powodowało zwiększenie ryzyka wystąpienia oraz nasilenie działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy, senność, opóźnione reakcje lub zmiana oceny. Łączenie alkoholu z dapoksetyną może nasilić działanie alkoholu oraz zwiększyć ryzyko neurokardiogennych działań niepożądanych, w tym omdleń, zwiększając w ten sposób ryzyko przypadkowych urazów, w związku z czym należy informować pacjentów, aby unikali alkoholu podczas stosowania produktu Priligy (patrz punkty 4.4 i 4.7).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt Priligy nie jest wskazany do stosowania przez kobiety.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na płodność, ciążę lub na rozwój zarodka i (lub) płodu (patrz punkt 5.3).

Nie wiadomo, czy dapoksetyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Priligy wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W badaniach klinicznych zgłaszano zawroty głowy, trudności z koncentracją, omdlenia, niewyraźne widzenie oraz senność. Dlatego należy ostrzegać pacjentów, aby unikali sytuacji, podczas których może dojść do zranienia, włączając prowadzenie pojazdów i obsługiwanie niebezpiecznych maszyn.

Łączenie alkoholu z dapoksetyną może nasilić neuropoznawcze działanie alkoholu oraz zwiększyć ryzyko neurokardiogennych działań niepożądanych, w tym omdleń, zwiększając w ten sposób ryzyko przypadkowych urazów, w związku z czym należy informować pacjentów aby unikali alkoholu podczas stosowania produktu Priligy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie badań klinicznych stwierdzano przypadki omdleń i niedociśnienia ortostatycznego (patrz punkt 4.4).

W czasie 3 fazy badań klinicznych najczęściej stwierdzano następujące działania niepożądane produktu zależne od dawki: nudności (11% i 22,2% odpowiednio w grupie przyjmującej 30 mg i 60 mg dapoksetyny), zawroty głowy (5,8% i 10,9%), ból głowy (5,6% i 8,8%), biegunka (3,5% i 6,9%), bezsenność (2,1% i 3,9%) oraz zmęczenie (2% i 4,1%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które prowadziły do przerwania leczenia były nudności (2,2% pacjentów leczonych Priligy) oraz zawroty głowy (1,2% pacjentów leczonych Priligy).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu Priligy oceniane było w pięciu badaniach kontrolowanych placebo, z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonych z udziałem 4224 pacjentów z przedwczesną ejakulacją, spośród których 1616 otrzymywało Priligy w dawce 30 mg w razie potrzeby, a 2608 pacjentów otrzymywało w dawce 60 mg w razie potrzeby lub raz na dobę.

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (>1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥1/1000 to <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
Zaburzenia psychiczne		lęk, pobudzenie, niepokój, bezsenność, dziwne sny, zmniejszone libido	depresja, nastrój depresyjny, nastrój euforyczny, zmiany nastroju, nerwowość, obojętność, apatia, stan splątania, dezorientacja, zaburzenia myślenia, wzmożona czujność i podniecenie, zaburzenia snu, trudności z zasypianiem, bezsenność śródnocna, koszmary senne, zgrzytanie zębami, utrata libido, anorgazmia	
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, bóle głowy	senność, zaburzenia uwagi, drżenie, parestezje	omdlenia, omdlenia wazowagalne, ortostatyczne zawroty głowy, niepokój psychoruchowy, zaburzenia smaku, nadmierna senność, letarg, uspokojenie, zaburzenia świadomości	wysiłkowe zawroty głowy, nagłe zapadanie w sen
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie	rozszerzenie źrenic (patrz punkt 4.4), ból oka, zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy w uszach	zawroty głowy	
Zaburzenia serca			zahamowanie zatokowe, bradykardia zatokowa, tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe		nagłe zaczerwienienie twarzy	niedociśnienie, nadciśnienie skurczowe, uderzenia gorąca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		niedrożność zatok, ziewanie		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	biegunka, wymioty, zaparcia, ból brzucha, ból górnej części brzucha, niestrawność, wzdęcia, uczucie dyskomfortu	dyskomfort brzuszny, dyskomfort w nadbrzuszu	nagła potrzeba defekacji

		w żołądku, uczucie dyskomfortu w brzuchu, suchość w jamie ustnej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nadmierne pocenie się	świąd, zimne poty	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		zaburzenia erekcji	brak ejakulacji, parestezje męskich narządów płciowych, zaburzenia orgazmu u mężczyzn	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, rozdrażnienie	osłabienie, uczucie gorąca, uczucie zdenerwowania, dziwne samopoczucie, uczucie upojenia alkoholowego	
Badania diagnostyczne		zwiększenie ciśnienia krwi	przyspieszenie rytmu serca, zwiększenie ciśnienia rozkurczowego, nasilenie hipotonii ortostatycznej	

Działania niepożądane zgłaszane w dziewięciomiesięcznych, otwartych badaniach, były zgodne z tymi zgłaszanymi w badaniach z podwójnie ślełą próbą. Nie zaobserwowano żadnych dodatkowych działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych odnotowano przypadki omdleń, opisywanych jako utrata przytomności z bradykardią lub zahamowaniem zatokowym, obserwowane u pacjentów w czasie badania holterowskiego i uważa się, że są one związane ze stosowaniem produktu leczniczego. Większość przypadków występowała w ciągu pierwszych 3 godzin po podaniu pierwszej dawki produktu lub były to omdlenia związane z procedurami badania klinicznego (jak pobieranie krwi, ortostatyczne zmiany pozycji ciała, pomiary ciśnienia tętniczego krwi). Objawy zwiastunowe często poprzedzały omdlenie (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania omdlenia i możliwych objawów zwiastunowych okazała się zależna od dawki, czego dowiodła większa częstość ich występowania u pacjentów leczonych dawkami wyższymi od zalecanych w III fazie badań.

W badaniach klinicznych odnotowano występowanie hipotonii ortostatycznej (patrz punkt 4.4). Częstość występowania omdleń, opisywanych jako utrata przytomności, w programie rozwoju klinicznego Priligy różniła się w zależności od badanej populacji i wahała się od 0,06% (30 mg) do 0,23% (60 mg), wśród pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych Fazy III z grupą kontrolną, przyjmującą placebo, do 0,64% (dla wszystkich dawek) w badaniach klinicznych Fazy I przeprowadzonych u zdrowych ochotników bez przedwczesnej ejakulacji.

Inne szczególne grupy pacjentów

Zaleca się zachowanie ostrożności w razie zwiększania dawki do 60 mg u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP2D6 lub u pacjentów z genotypem wolnych metabolizerów CYP2D6 (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.2).

Skutki odstawienia

Nagłe odstawienie przyjmowanych przewlekłe SSRI w celu leczenia przewlekłych zaburzeń depresyjnych powodowało występowanie następujących objawów: zaburzenia nastroju, rozdrażnienie, pobudzenie, zawroty głowy, zaburzenia czucia (np.: parestezje, w tym uczucie porażenia prądem

elektrycznym), niepokój, splątanie, bóle głowy, letarg, niestabilność emocjonalna, bezsenność oraz hipomania.

Wyniki badania bezpieczeństwa wykazały nieznacznie większą częstość występowania objawów odstawiennych w postaci łagodnej lub umiarkowanej bezsenności oraz zawrotów głowy u pacjentów przestawionych na placebo, po 62 dniach ciągłego przyjmowania produktu leczniczego.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

Nie zgłaszano żadnych niespodziewanych działań niepożądanych w badaniach klinicznych produktu Priligy podawanego w dawce dobowej do 240 mg (dwie dawki po 120 mg, podawane z przerwą 3 godziną). Ogólnie objawy przedawkowania leków z grupy SSRI to działania niepożądane związane z działaniem serotoniny, takie jak senność, zaburzenia żołądka i jelit do których należą nudności i wymioty, tachykardia, drżenie, pobudzenie oraz zawroty głowy.

W przypadku przedawkowania, należy podjąć standardowy sposób postępowania. Ze względu na wysoki stopień wiązania się z białkami oraz objętość dystrybucji dapoksetyny chlorowodoru, wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja oraz transfuzja wymienna nie są skuteczne. Nie jest znana specyficzna odtrutka na produkt Priligy.

5. WŁACIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki urologiczne, kod ATC : G04BX14.

Mechanizm działania

Dapoksetyna jest silnym wybiórczym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) z IC_{50} 1,12 nM, a jej główne metabolity w organizmie ludzkim demetyldapoksetyna ($IC_{50} < 1$ nM) i didemetyldapoksetyna ($IC_{50} = 2$ nM) są równie silne lub słabsze (tlenek-N-dapoksetyny ($IC_{50} = 282$ nM)).

Do ejakulacji u człowieka dochodzi za pośrednictwem współczulnego układu nerwowego. Szlak odruchu odpowiedzialnego za ejakulację bierze swój początek w rdzeniowym ośrodku odruchu, jest przewodzony przez pień mózgu, będący początkowo pod wpływem wielu jąder mózgu (jądro przedwzrokowe boczne oraz jądro przykomorowe).

Przypuszcza się, że mechanizm działania dapoksetyny w przedwczesnym ejakulacją związany jest z hamowaniem neuronalnego wychwytu zwrotnego serotoniny i wynikającym z tego nasileniem działania neuroprzekaźnika na receptory pre- i postsynaptyczne.

U szczurów dapoksetyna hamuje odruch ejakulacji działając na poziomie ponadrdzeniowym w jądrze przy olbrzymiomórkowym bocznym (LPGi). Współczulne włókna pozazwojowe unerwiające pęcherzyki nasienne, nasieniowody, prostatę, mięsień opuszkowo-cewkowy oraz szyję pęcherza moczowego powodują ich skurcz w odpowiedniej kolejności doprowadzając do ejakulacji. Dapoksetyna wpływa na odruch ejakulacji u szczurów.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w badaniach klinicznych

Skuteczność produktu leczniczego Priligy w leczeniu przedwczesnej ejakulacji określono na podstawie pięciu, randomizowanych badań z grupą kontrolną placebo, z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonych na grupie 6081 pacjentów. W badaniu wzięli udział mężczyźni w wieku 18 lat i powyżej z przedwczesną ejakulacją w wywiadzie, występującą podczas większości stosunków płciowych w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Przedwczesna ejakulacja została

zdefiniowana zgodnie z kryteriami diagnostycznymi DSM-IV: krótki okres ejakulacji (IELT; czas od imisji prącia do wewnątrzpochwowej ejakulacji) wynosił ≤ 2 minuty i był mierzony przy pomocy stopera w czasie czterech badań), słaba kontrola nad ejakulacją, odczuwalny niepokój lub trudności interpersonalne związane z zaburzeniem.

Pacjenci z innymi rodzajami zaburzeń, włączając zaburzenia erekcji, jak również pacjenci stosujący inny rodzaj farmakoterapii z powodu PE byli wykluczani z badań.

Wyniki wszystkich przeprowadzonych badań były zgodne. Wykazano skuteczność produktu leczniczego po 12 tygodniach jego stosowania. W jednym 24 tygodniowym badaniu wzięli udział zarówno pacjenci mieszkający w UE jak i poza nią. W badaniu wzięło udział 1162 pacjentów, spośród których 385 zostało losowo przydzielonych do grupy placebo, 388 do grupy Priligy w dawce 30 mg, stosowanego w razie potrzeby oraz 389 pacjentów do grupy Priligy 60 mg, stosowanego w razie potrzeby. Średnia wartość IELT oraz mediana średniej wartości IELT na końcu badania zostały przedstawione w Tabeli 2 poniżej, a rozdział kumulacyjny osób biorących udział w badaniu, które osiągnęły co najmniej określony poziom średniego IELT na końcu badania został przedstawiony poniżej, w Tabeli 3. Inne badania i analizy zbiorcze danych z tygodnia 12 dały zgodne wyniki.

Tabela 2: Średnia wartość IELT oraz mediana średniej wartości IELT na końcu badania wyliczone metodą najmniejszych kwadratów*

Średnia wartość IELT	Placebo	Priligy 30 mg	Priligy 60 mg
Mediana	1,05 minut	1,72 minut	1,91 minut
Różnica w stosunku do placebo [95% CI]		0,6 minut** [0,37; 0,72]	0,9 minut** [0,66; 1,06]
Średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	1,7 minut	2,9 minut	3,3 minut
Różnica w stosunku do placebo [95% CI]		1,2 minut** [0,59; 1,72]	1,6 minut** [1,02; 2,16]

*Ekstrapolacja wartości wyjściowej dla osób biorących udział w badaniu dla których brak danych późniejszych niż wyjściowe.

**Różnice były istotne statystycznie (wartość $p \leq 0,001$).

Tabela 3: Osoby biorące udział w badaniu, które osiągnęły co najmniej określony poziom średniej wartości IELT na końcu badania*

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

* Ekstrapolacja wartości wyjściowej dla osób biorących udział w badaniu, dla których brak danych późniejszych niż wyjściowe.

Stopień wydłużenia IELT związany był z wyjściowym IELT i był różny u różnych pacjentów biorących udział w badaniach. Istotność kliniczną skutków działania produktu Priligy wykazano dalej za pomocą zgłaszanych przez pacjentów różnych pomiarów wyników i analiz respondentów.

Respondenta zdefiniowano jako pacjenta biorącego udział w badaniu, który wykazał co najmniej 2-kategoryjną poprawę kontroli ejakulacji oraz co najmniej 1-kategoryjny spadek zdenerwowania związanego z ejakulacją. Odpowiedź stwierdzono u statystycznie większego odsetka pacjentów z grup Priligy w porównaniu do placebo na końcu badania, w tygodniu 12 lub 24. W grupach z dapoksetyną w dawce 30 mg (11,1% - 95% CI [7,24; 14,87]) i 60 mg (16,4% - 95% CI [13,01; 19,75]) obserwowano większy odsetek respondentów w Tygodniu 12 (analiza zbiorcza) w porównaniu z placebo.

Istotność kliniczna rezultatów leczenia produktem leczniczym Priligy została oceniona przez pacjentów biorących udział w badaniu za pomocą Skali Zmiany Ogólnego Wrażenia Klinicznego (ang.: Clinical Global Impression of Change, CGIC), w której pacjenci zostali poproszeni o porównanie ich przedwczesnej ejakulacji na początku badania i po jego zakończeniu oraz udzielenie odpowiedzi w zakresie: „dużo lepiej”, „dużo gorzej”. Na końcu badania (Tydzień 24.) 28,4% (grupa 30 mg) i 35,5% (grupa 60 mg) pacjentów biorących udział w badaniu oceniło swój stan jako „lepszy” lub „dużo lepszy” w porównaniu z 14% w grupie placebo, a 53,4% i 65,6% pacjentów biorących udział w badaniu stosujących dapoksetynę w dawce odpowiednio 30 mg i 60 mg oceniło swój stan jako „nieznacznie lepszy”, w porównaniu z 28,8% w grupie placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dapoksetyna wchłania się szybko po podaniu doustnym, największe stężenie w osoczu (C_{max}) osiąga średnio po 1-2 godzinach od momentu przyjęcia tabletki. Całkowita biodostępność wynosi 42% (zakres 15–76%), a proporcjonalny do dawki wzrost narażenia (AUC and C_{max}) obserwowano pomiędzy dawkami o mocy 30 mg i 60 mg. Przy zastosowaniu kolejnych wielokrotnych dawek, wartość AUC zarówno dla dapoksetyny, jak i jej aktywnego metabolitu demetylodapoksetyny (DED) zwiększają się o około 50% w porównaniu z wartościami AUC, przy zastosowaniu pojedynczej dawki.

Spożycie z wysokotłuszczowym posiłkiem w umiarkowanym stopniu zmniejsza C_{max} (o 10%) oraz umiarkowanie zwiększa AUC (o 12%) dapoksetyny oraz w niewielkim stopniu opóźnia czas, po którym dapoksetyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu. Zmiany te nie mają klinicznego znaczenia. Priligy może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Ponad 99% ilości dapoksetyny ulega w warunkach *in vitro* związaniu z ludzkimi białkami osocza. 98,5% metabolitu dapoksetyny, demetylodapoksetyny (DED) zostaje związana z białkami osocza. Objętość dystrybucji dapoksetyny w stanie stacjonarnym wynosi 162 L.

Metabolizm

Badania *in vitro* wykazały, że dapoksetyna jest metabolizowana przez złożony system enzymatyczny w wątrobie i nerkach, głównie CYP2D6, CYP3A4 oraz monooksygenazę flawinową (FMO1). Po podaniu doustnym dapoksetyny, dapoksetyna była w dużym stopniu metabolizowana do wielu metabolitów, głównie za pośrednictwem następujących ścieżek biotransformacji: N-oksydacji, N-demetylacji, hydroksylacji pierścieniem naftyłowym, glukuronizacji oraz siarczanowania. Zaobserwowano metabolizm pierwszego przejścia po podaniu doustnym.

Dapoksetyna w postaci niezmienionej i N-tlenek dapoksetyny są głównymi substancjami krążącymi w osoczu. Badania *in vitro* nad wiązaniem i transportem z białkami osocza wykazały, że N-tlenek dapoksetny jest nieaktywny. Innymi obecnymi w osoczu metabolitami były demetylodapoksetyna oraz

didemetylodapoksetyna, które stanowiły mniej niż 3% materiału związanego z dapoksetyną w osoczu. Badania *in vitro* dotyczące wiązania z białkami osocza wykazały, że działanie DED jest porównywalne z działaniem dapoksetyny oraz siła działania demetylodapoksetyny odpowiada 50% aktywności dapoksetyny (patrz punkt 5.1). Oddziaływanie na organizm niezwiązanej frakcji DED (AUC i C_{max}) stanowi odpowiednio 50% i 23% oddziaływania niezwiązanej frakcji dapoksetyny.

Eliminacja

Metabolity dapoksetyny wydalone są głównie z moczem w postaci sprzężonej. Substancja czynna w postaci niezmienionej nie została wykryta w moczu. Po podaniu doustnym początkowy okres półtrwania dapoksetyny wynosi około 1,5 godziny, ze stężeniem w osoczu poniżej 5% w czasie najwyższego stężenia 24 godziny po podaniu i końcowy okres półtrwania około 19 godzin. Ostateczny okres półtrwania DED wynosi około 19 godzin.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Metabolit DED wpływa na działanie farmakologiczne produktu Priligy, w szczególności w sytuacjach zwiększonego całkowitego wpływu DED na organizm. Poniżej przedstawiono parametry zwiększenia frakcji aktywnej w niektórych populacjach. Jest to suma wyniku aktywności dapoksetyny w postaci frakcji niezwiązanej i DED. Aktywność DED jest porównywalna do działania dapoksetyny. Dane szacunkowe zakładają równoważne z dapoksetyną przenikanie DED do OUN, ale nie wiadomo czy nie jest to przypadek.

Rasa

Analiza badań farmakologicznych dapoksetyny, stosowanej w dawce jednorazowej 60 mg, wykazała brak statystycznie znaczących różnic pomiędzy rasami kaukaską, czarną, latynoską i azjatycką. Badanie kliniczne przeprowadzone w celu porównania farmakokinetyki dapoksetyny u pacjentów z Japonii i rasy kaukaskiej wykazało wyższe o 10% i 20% stężenie w osoczu (AUC oraz maksymalne stężenie) dapoksetyny u pacjentów z Japonii, spowodowane mniejszą masą ciała. Nieco większy całkowity wpływ nie powinien mieć znaczącego działania klinicznego.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

W badaniu farmakologicznym dapoksetyny w dawce jednorazowej 60 mg, nie wykazano znaczących różnic w parametrach farmakokinetycznych (C_{max} , AUC_{inf} , T_{max}) pomiędzy zdrowymi pacjentami w podeszłym wieku, a zdrowymi młodymi mężczyznami. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dla tej populacji (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie farmakologii klinicznej z zastosowaniem pojedynczej dawki 60 mg dapoksetyny u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 do <50 ml/min) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) oraz u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >80 ml/min). Nie zaobserwowano ewidentnej skłonności do zwiększenia AUC dapoksetyny przy pogorszeniu czynności nerek. AUC u pacjentów biorących udział w badaniu z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek był około 2 razy większe w porównaniu z pacjentami o prawidłowej czynności nerek, choć dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. Nie oceniono farmakokinetyki dapoksetyny u pacjentów wymagających dializoterapii (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, wartość C_{max} niezwiązanej dapoksetyny uległa zwiększeniu o 28%, natomiast wartość AUC nie zmieniła się. Wartości C_{max} oraz AUC niezwiązanej czynnej frakcji (suma ekspozycji na niezwiązaną dapoksetynę i demetylodapoksetynę) zmniejszyły się odpowiednio o 30% i 5%. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, wartość C_{max} niezwiązanej dapoksetyny zasadniczo nie uległa zmianie (zmniejszenie o 3%)

natomiast wartość AUC uległa zwiększeniu o 66%. Wartość $C_{\max}$ czynnej frakcji zasadniczo nie uległa zmianie a wartość AUC czynnej frakcji zwiększyła się dwukrotnie.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, wartość $C_{\max}$ niezwiązanej dapoksetyny zmniejszyła się o 42%, lecz wartość AUC zwiększyła się o około 223%. Wartości $C_{\max}$ i AUC czynnej frakcji zmieniały się podobnie (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Polimorfizm CYP2D6

W farmakologicznych badaniach klinicznych dapoksetyny stosowanej w dawce jednorazowej 60 mg, stężenie dapoksetyny i demetylodapoksetyny w osoczu u wolnych metabolizerów CYP2D6 było większe, niż u intensywnych metabolizerów CYP2D6 (stężenie $C_{\max}$ było zwiększone o 31%, natomiast $AUC_{\inf}$ było zwiększone o 36% dla dapoksetyny oraz stężenie $C_{\max}$ było zwiększone o 98%, podczas gdy $AUC_{\inf}$ uległo zwiększeniu o 161% dla demetylodapoksetyny). Frakcja czynna produktu Priligy może ulec zwiększeniu o około 46% stężenia $C_{\max}$ oraz o około 90% wartości AUC. Wzrost ten może wpływać na zwiększoną częstość występowania zależnych od dawki zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 4.2). Należy zwracać szczególną uwagę na bezpieczeństwo Priligy u wolnych metabolizerów CYP2D6, jednocześnie stosujących inne produkty, które mogą hamować metabolizm dapoksetyny, takie jak umiarkowane lub silne inhibitory CYP3A4 (patrz punkty 4.2 i 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Pełnej farmakologicznej oceny bezpieczeństwa, oceny toksykologicznej dawki wielokrotnej, toksykologii genetycznej, rakotwórczości, uzależnienia i (lub) skutków odstawienia, fototoksyczności, oraz toksycznego wpływu na reprodukcję dapoksetyny dokonano w oparciu o badania na zwierzętach (myszy, szczury, króliki, psy i małpy) stosując najwyższe tolerowane dawki u każdego z gatunków. Z powodu szybszej biokonwersji dapoksetyny u gatunków zwierząt, na których prowadzono badania przedkliniczne, niż u człowieka, farmakokinetyczne wskaźniki oddziaływania produktu na organizm ($C_{\max}$ oraz $AUC_{0-24\text{ h}}$) w maksymalnych dawkach tolerowanych, były w niektórych z badań zbliżone do maksymalnych dawek tolerowanych u człowieka. Jednakże, wielokrotność znormalizowanej względem masy ciała dawki była większa od jej 100-krotności. W żadnym z przeprowadzonych badań nie stwierdzono klinicznie istotnych zagrożeń bezpieczeństwa.

W badaniach, w których dapoksetynę podawano doustnie szczurom, nie wykazano jej działania rakotwórczego, po dwóch latach codziennego stosowania dawki do 225 mg/kg/dobę, co stanowiło dwukrotnie większe narażenie na produkt (AUC) w porównaniu do narażenia u ludzi, ocenionego na podstawie Maksymalnej Zalecanej Dawki u Człowieka (MRHD), która wynosi 60 mg. Dapoksetyna nie powodowała również rozwoju nowotworów u myszy Tg.rasH2, którym podawano doustnie maksymalne dawki 100 mg/kg/dobę, przez okres 6 miesięcy oraz 200 mg/kg/dobę, przez 4 miesiące. Całkowity wpływ dapoksetyny w stanie stacjonarnym na organizm myszy w wyniku 6-miesięcznego stosowania dawki 100 mg/kg/dobę był mniejszy niż narażenie człowieka na dapoksetynę stosowaną w dawce jednorazowej 60 mg w badaniach klinicznych.

Nie stwierdzono wpływu na płodność, rozrodczość, morfologię organów rozrodczych u szczurów płci męskiej i żeńskiej oraz żadnych objawów embriotoksyczności, fetotoksyczności zarówno u szczurów jak i u królików. Badania toksyczności reprodukcyjnej nie obejmowały badań oceniających ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych w okresie około- i poporodowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Coating Powder Grey 3:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza 15 cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń. Produkt nie jest wrażliwy na światło i wilgoć.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezpieczny dla dzieci blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym opakowaniu.
1, 2, 3, 6 szt.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Tego produktu nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20412/20413

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**