

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Priligy 30 mg filmsko obložene tablete

Priligy 60 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje dapoksetinijev klorid v količini, ki ustreza 30 mg ali 60 mg dapoksetina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Laktoza. Ena 30 mg tableta vsebuje 45,88 mg laktoze. Ena 60 mg tableta vsebuje 91,75 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

30 mg filmsko obložene tablete so svetlo sive, okrogle in izbočene, premera približno 6,5 mm, z vtisnjenim trikotnikom z oznako "30" na eni strani.

60 mg filmsko obložene tablete so sive, okrogle in izbočene, premera približno 8 mm, z vtisnjenim trikotnikom z oznako "60" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Priligy je indicirano za zdravljenje prezgodnje ejakulacije (PE) pri odraslih moških, starih od 18 do 64 let.

Zdravilo Priligy se sme predpisati samo bolnikom, ki ustrezajo naslednjim kriterijem:

- čas latence intravaginalne ejakulacije (IELT - intravaginal ejaculatory latency time) krajši od dveh minut; in
- perzistentna (vztrajna) ali ponavljajoča se ejakulacija z minimalno spolno stimulacijo pred, ob ali kmalu po penetraciji in preden si to bolnik želi; in
- izrazita osebna stiska ali težave v bolnikovih medosebnih odnosih zaradi prezgodnje ejakulacije; in
- slab nadzor nad ejakulacijo in
- do prezgodnje ejakulacije je prišlo pri večini poskusov spolnih odnosov v zadnjih 6 mesecih.

Zdravilo Priligy se uporablja samo po potrebi pred pričakovanim spolnim odnosom. Zdravila Priligy se za zakasnitev ejakulacije ne sme predpisovati moškim, pri katerih ni bila postavljena diagnoza PE.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli moški (stari od 18 do 64 let)

Priporočeni začetni odmerek za vse bolnike je 30 mg. Bolnik naj ga vzame po potrebi, približno 1 do 3 ure pred spolnim odnosom. Zdravljenja z zdravilom Priligy se ne sme začeti z odmerkom 60 mg.

Zdravilo Priligy ni namenjeno neprekinjeni vsakodnevni uporabi. Jemlje se ga lahko samo pred pričakovanim spolnim odnosom. Vzame se ga lahko največ enkrat na 24 ur.

Če posameznikov odziv na 30 mg odmerek ni zadosten in ni prišlo do pojava zmernih ali hudih neželenih učinkov zdravila ali prodromalnih simptomov, ki kažejo na sinkopo, lahko bolniku odmerek povečate na 60 mg, kar je največji priporočeni odmerek, ki ga vzame po potrebi približno 1 do 3 ure pred spolnim odnosom. Pri uporabi 60 mg odmerka sta pojavnost in jakost neželenih učinkov večji.

Če je ob jemanju začetnega odmerka pri bolniku prišlo do ortostatskih reakcij, mu odmerka ne smete povečati na 60 mg (glejte poglavje 4.4).

Zdravnik mora pri posameznem bolniku po prvih štirih tednih zdravljenja (ali vsaj po uporabi 6 odmerkov zdravila) natančno oceniti tveganja in koristi zdravila, da bo lahko ugotovil, ali je primerno nadaljevati zdravljenje z zdravilom Priligy.

Podatki o uporabi zdravila Priligy za obdobje daljše od 24 tednov so omejeni. Klinično potrebo po nadaljevanju zdravljenja in razmerje med koristmi in tveganji uporabe zdravila Priligy je treba ocenjevati vsaj na vsakih šest mesecev.

Starostniki (stari 65 let in več)

Pri bolnikih, starih 65 let in več, učinkovitost in varnost zdravila Priligy nista bili dokazani (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Ni potrebe po uporabi zdravila Priligy za zdravljenje prezgodnje ejakulacije v tej populaciji.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic svetujemo previdnost. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic uporaba zdravila Priligy ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Uporaba zdravila Priligy je kontraindicirana pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter (razred B ali C po Child-Pughu) (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Slabi presnavljalci s CYP2D6 in bolniki, ki se zdravijo z močnimi zaviralci CYP2D6

Pri povečanju odmerka na 60 mg pri bolnikih, za katere je znano, da imajo genotip slabih presnavljalcev s CYP2D6, ter pri tistih, ki se sočasno zdravijo z močnimi zaviralci CYP2D6, svetujemo previdnost (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

Bolniki, ki se zdravijo z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 je kontraindicirana. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zmernimi zaviralci CYP3A4, naj bo odmerek omejen na 30 mg in pri njih priporočamo previdnost (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

Način uporabe

Za peroralno uporabo. Tablete naj bolnik pogoltne cele, da se izogne grenkemu okusu. Priporočljivo je, da tablete zaužije z najmanj enim polnim kozarcem vode. Zdravilo Priligy se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Pred začetkom zdravljenja glejte poglavje 4.4 za opozorila v primeru ortostatske hipotenzije.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Pomembna patološka stanja srca, na primer:

- srčno popuščanje (razreda II-IV po NYHA),
- motnje prevajanja kot je AV blok druge ali tretje stopnje ali sindrom bolnega sinusa,
- pomembna ishemična srčna bolezen,
- pomembna bolezen zaklopk,
- sinkopa v anamnezi.

Manija ali huda depresija v anamnezi.

Sočasno zdravljenje z zaviralci monoamino oksidaze (zaviralci MAO) oziroma v obdobju 14 dni po ukinitvi zdravljenja z zaviralcem MAO. Zaviralca MAO bolniku ne smete predpisati v času 7 dni po ukinitvi zdravila Priligy (glejte poglavje 4.5).

Sočasno zdravljenje s tioridazinom in v obdobju 14 dni po ukinitvi zdravljenja s tioridazinom. Podobno velja tudi, da tioridazina ne smete predpisati 7 dni po ukinitvi zdravila Priligy (glejte poglavje 4.5).

Sočasno zdravljenje s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI - Selective Serotonin Reuptake Inhibitors), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI - Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors), tricikličnimi antidepresivi (TCA) ali drugimi zdravili oziroma zeliščnimi pripravki, ki imajo serotoninergične učinke (npr. L-triptofanom, triptani, tramadolom, linezolidom, litijem, šentjanževko (*Hypericum perforatum*) aliv obdobju 14 dni po ukinitvi zdravljenja s temi zdravili/zeliščnimi pripravki. Podobno velja tudi, da teh zdravil/zeliščnih pripravkov ne smete predpisati v obdobju 7 dni po ukinitvi zdravila Priligy (glejte poglavje 4.5).

Sočasno zdravljenje z močnimi zaviralci CYP3A4, kot so ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, nefazodon, nelfinavir, atazanavir ipd. (glejte poglavje 4.5).

Zmerna in huda okvara jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošna priporočila

Zdravilo Priligy je indicirano samo za zdravljenje moških s prezgodnjo ejakulacijo, ki ustrezajo vsem v poglavjih 4.1 in 5.1 naštetim pogojem. Zdravila Priligy se ne sme predpisovati moškim, pri katerih ni bila postavljena diagnoza prezgodnja ejakulacija. Njegova varnost še ni bila ugotovljena in ni podatkov o podaljšanju časa do ejakulacije pri moških, ki nimajo prezgodnje ejakulacije.

Druge spolne motnje

Pred začetkom zdravljenja je treba moške z drugimi oblikami spolne motnje, vključno z motnjami erekcije, skrbno pregledati. Moški z motnjami erekcije, ki uporabljajo zaviralce PDE5, ne smejo uporabljati zdravila Priligy (glejte poglavje 4.5).

Ortostatska hipotenzija

Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti temeljit zdravstveni pregled, vključno s preverjanjem morebitnega pojava ortostatskih dogodkov v preteklosti. Pred začetkom zdravljenja je treba izvesti ortostatski test (merjenje krvnega tlaka in pulza v ležečem in stoječem položaju). V primeru anamneze dokumentiranih ortostatskih reakcij ali suma nanje se je treba izogibati zdravljenju z zdravilom Priligy.

V kliničnih preskušanjih so poročali o pojavu ortostatske hipotenzije. Zdravnik mora vnaprej poučiti bolnika, naj v primeru pojava prodromalnih simptomov (kot je omotica/vrtoglavica ob vstajanju), takoj uleže tako, da bo glava nižje od ostalega telesa oziroma naj sede in glavo drži med kolena, dokler simptomi ne minejo. Bolniku je treba tudi svetovati, naj po daljšem ležanju ali sedenju ne vstane prehitro.

Samomor/samomorilne misli

V kratkoročnih študijah pri otrocih in mladostnikih z veliko depresivno motnjo in drugimi psihiatričnimi motnjami so antidepresivi, vključno s SSRI, v primerjavi s placebom povečali tveganje za pojav samomorilnih misli in samomorilnosti. Pri odraslih, starejših od 24 let, kratkoročne študije antidepresivov v primerjavi s placebom niso pokazale povečanega tveganja samomorilnosti. V kliničnih preskušanjih zdravljenja prezgodnje ejakulacije z zdravilom Priligy pri ocenjevanju pojava z zdravljenjem povezanih s samomorilnih neželenih učinkov (ovrednotenih s algoritmi C-CASA - Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, ali Beck Depression Inventory-II) ni bilo jasnih znakov pojava z zdravljenjem povezane samomorilnosti.

Sinkopa

Bolnike je treba opozoriti, naj se v primeru pojava sinkope ali njenih prodromalnih simptomov, kot sta omotica ali vrtoglavica, izogibajo situacijam, v katerih bi lahko prišlo do poškodb, vključno z vožnjo in upravljanjem nevarnih strojev (glejte poglavje 4.8).

O morebitnih prodromalnih simptomih sinkope, kot so navzea, omotica/vrtoglavica in diaforeza so poročali pogosteje pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Priligy, kot pri placebo.

V kliničnih preskušanjih so primere sinkope, opredeljene kot izgube zavesti, z bradikardijo ali sinusnim zastojem, opažene pri bolnikih, ki so jih spremljali z napravami Holter, smatrali kot pojave vazovagalne etiologije. Večina teh dogodkov se je zgodila bodisi v prvih 3 urah po jemanju zdravila, po prvem odmerku ali pa v povezavi s postopki v okviru študije, opravljenimi na kliniki (na primer jemanjem krvi in ortostatskimi manevri ter merjenjem krvnega tlaka). Morebitni prodromalni simptomi, na primer navzea, omotica, vrtoglavica, palpitacije, astenija, zmedenost in diaforeza, so se običajno pojavili v prvih 3 urah po jemanju zdravila in pogosto pred sinkopo. Bolnike je treba opozoriti, da se jim lahko med zdravljenjem z zdravilom Priligy kadarkoli pojavi sinkopa, z ali brez prodromalnih simptomov. Bolnike je treba poučiti o pomembnosti vzdrževanja zadostne hidracije in o tem, kako prepoznati prodromalne znake in simptome, da bodo lahko zmanjšali verjetnost resnih poškodb zaradi padca v primeru izgube zavesti. Če se pri bolniku pojavijo morebitni prodromalni simptomi, naj nemudoma leže tako, da bo njegova glava nižje od ostalega telesa, oziroma naj sede in drži z glavo med kolena, dokler simptomi ne minejo. Bolnike tudi opozorite, naj se izogibajo situacijam, v katerih bi lahko prišlo do poškodb, na primer vožnji ali upravljanju nevarnih strojev, za primer da bi prišlo do sinkope ali drugih učinkov na osrednje živčevje (glejte poglavje 4.7).

Preiskovanci s kardiovaskularnimi dejavniki tveganja

Preiskovanci z obstoječo srčnožilno boleznijo so bili izključeni iz kliničnih preskušanj faze III. Tveganje za neželene srčnožilne izide zaradi sinkope (srčna sinkopa ali pa sinkopa iz drugih vzrokov), je povečano pri bolnikih s strukturno srčnožilno boleznijo (npr. dokumentirano iztočno obstrukcijo, bolezen srčnih zaklop, stenoza karotidne arterije ali bolezen koronarnih arterij). Ni še zadostnih

podatkov, na podlagi katerih bi lahko ugotovili, ali povečano tveganje velja tudi za vazovagalno sinkopo pri bolnikih z obstoječo srčnožilno boleznijo.

Sočasna uporaba z rekreacijskimi drogami

Bolnike je treba poučiti, da zdravila Priligy ne smejo uporabljati skupaj z rekreacijskimi drogami.

Ob sočasni uporabi rekreacijskih drog s serotonionergičnim učinkom (kot so ketamin, metilendioksiamfetamin (MDMA) in dietilamid lizergične kisline (LSD)) lahko pride do potencialno hudih reakcij. Te reakcije lahko vključujejo, aritmijo, hipertermijo in serotoninski sindrom, vendar niso omejene le nanje. Sočasna uporaba zdravila Priligy z rekreacijskimi drogami s sedativnim učinkom (npr. narkotiki in benzodiazepini) lahko dodatno okrepi somnolenco in vrtoglavico.

Etanol

Bolnikom je treba svetovati naj ne jemljejo zdravila Priligy sočasno z alkoholom.

Sočasna uporaba alkohola in dapoksetina lahko okrepi z alkoholom povezane nevrokognitivne učinke in tudi nevrokardiogene neželene učinke kot je sinkopa ter tako poveča tveganje za poškodbe. Zato je treba bolnikom svetovati, naj se med uporabo zdravila Priligy izogibajo alkoholu (glejte poglavja 4.5 in 4.7).

Zdravila z vazodilatatornim učinkom

Pri predpisovanju zdravila Priligy bolnikom z vazodilatatornim učinkom (kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa in nitrati) je potrebna previdnost zaradi možne zmanjšane ortostatske tolerance (glejte poglavje 4.5).

Zmerni zaviralci CYP3A4

Pri bolnikih, ki jemljejo zmerne zaviralce izoencima CYP3A4, je potrebna previdnost. Odmerek zdravila naj bo omejen na 30 mg (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Močni zaviralci CYP2D6

Pri povečanju odmerka zdravila na 60 mg pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce CYP2D6, ali pri tistih, za katere je znano, da so slabi presnavljalci s CYP2D6, je potrebna previdnost, saj lahko tako povečamo stopnjo izpostavljenosti zdravilu, kar lahko vodi do večje incidence in jakosti od odmerka odvisnih neželenih učinkov (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2).

Manija

Zdravila Priligy ne smejo uporabljati pri bolnikih z manijo/hipomanijo ali bipolarno motnjo v anamnezi in ga je treba ukiniti pri bolniku, ki se mu pojavijo simptomi teh bolezni.

Epileptični napadi

Zaradi nevarnosti, da bi SSRI znižali prag za epileptične napade, je treba zdravilo Priligy ukiniti pri bolniku, pri katerem se pojavijo epileptični napadi, oziroma se je treba izogibati njegovi uporabi pri bolnikih z nestabilno epilepsijo. Bolnike z nadzorovano epilepsijo je treba skrbno spremljati.

Pediatrična populacija

Zdravila Priligy ne smejo uporabljati pri osebah, mlajših od 18 let.

Depresija in/ali psihiatrične bolezni

Pri moških, ki imajo osnovne znake in simptome depresije, je treba pred zdravljenjem z zdravilom Priligy opraviti ustrezne preglede, da bi izključili nediagnosticirano depresijo. Sočasno zdravljenje z zdravilom Priligy in antidepresivi, vključno s SSRI in SNRI je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Tudi prekinitve zdravljenja depresije ali tesnobe z namenom uvedbe zdravila Priligy za zdravljenje PE ni priporočljiva. Zdravilo Priligy ni indicirano pri psihiatričnih boleznih in ga ne smete uporabljati pri moških s tovrstnimi boleznimi, na primer shizofrenijo ali tistih s komorbidno depresijo, ker ni mogoče izključiti možnosti, da bo prišlo do poslabšanja simptomov depresije. To bi lahko bila bodisi posledica obstoječe psihiatrične bolezni ali pa posledica zdravljenja. Bolnikom je treba naročiti, naj poročajo o neprijetnih mislih ali občutkih, ki se kadarkoli pojavijo. V primeru pojava znakov in simptomov depresije med zdravljenjem je treba zdravilo Priligy ukiniti.

Krvavitve

Pri uporabi SSRI so poročali o krvavitvah. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Priligy, svetujemo previdnost, še posebej pri sočasni uporabi z zdravili, za katera je znano, da vplivajo na delovanje trombocitov (npr. atipični antipsihotiki, fenotiazini, acetilsalicilna kislina, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID - Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug), protitrombocitna zdravila ali antikoagulanti (npr. varfarin). Enako velja tudi za bolnike s krvavitvami ali motnjami strjevanja krvi v anamnezi (glejte poglavje 4.5).

Okvara ledvic

Uporaba zdravila Priligy pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni priporočljiva. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic svetujemo previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Odtegnitveni učinki

Poročali so, da nagla ukinitve kroničnega jemanja SSRI za zdravljenje kronične depresije vodi do pojava naslednjih simptomov: slabega razpoloženja, razdražljivosti, vznemirjenosti, omotice, senzoričnih motenj (npr. parestezij, kot je občutek električnega šoka), tesnobe, zmedenosti, glavobola, letargije, čustvene nestabilnosti, nespečnosti in hipomanije.

Dvojno slepo klinično preskušanje, načrtovano za oceno odtegnitvenih učinkov, je pri preiskovancih s PE, ki so po 62 dneh vsakodnevnega jemanja 60 mg zdravila Priligy oziroma jemanja po potrebi prešli na jemanje placeba, pokazalo blage odtegnitvene simptome, z malo povečano incidenco nespečnosti in omotice (glejte poglavje 5.1).

Očesne bolezni

Uporabo zdravila Priligy so povezali z učinki na oko, kot sta midriaza in očesna bolečina. Pri bolnikih z zvečanim intraokularnim tlakom ali tveganjem za pojav glavkoma zaprtega zakotja je treba zdravilo Priligy uporabljati previdno.

Laktozna intoleranca

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Možnost medsebojnega delovanja z zaviralci monoaminoooksidaze

Pri bolnikih, ki so jemali SSRI v kombinaciji z zaviralcem monoaminooksidaze (MAO), so poročali o resnih, včasih celo smrtnih reakcijah, vključno s hipertermijo, rigidnostjo, mioklonusom in nestabilnostjo avtonomnega živčevja z možnimi hitrimi nihanjem vitalnih znakov in spremembami v duševnem stanju, med drugim s skrajno vznemirjenostjo, ki je napredovala do delirija in kome. O teh reakcijah so poročali tudi pri bolnikih, ki so jim pred kratkim ukinili SSRI in jim uvedli zaviralec MAO. V nekaterih primerih so bili v klinični sliki prisotni znaki, podobni nevroleptičnemu malignemu sindromu. Podatki o učinkih kombiniranega jemanja SSRI in zaviralca MAO pri živalih kažejo, da lahko ta zdravila delujejo sinergistično in zvišajo krvni tlak ter povzročijo nemirno vedenje, zato zdravila Priligy ne smete predpisovati v kombinaciji z zaviralcem MAO ali v času 14 dni po ukinitvi zdravljenja z zaviralcem MAO. Podobno velja tudi, da tudi zaviralca MAO ne smete predpisovati v roku 7 dni po ukinitvi zdravila Priligy (glejte poglavje 4.3).

Možnost medsebojnega delovanja s tioridazinom

Že uporaba samega tioridazina vodi do podaljšanja intervala QTc, ki je povezano z resnimi ventrikularnimi aritmijami. Videti je, da zdravila, ki zavirajo izoencim CYP2D6, mednje sodi tudi zdravilo Priligy, zavirajo presnovo tioridazina, zato lahko pričakujemo, da bodo posledično zvišane koncentracije tioridazina dodatno podaljšale interval QTc. Zdravila Priligy ne smete predpisovati v kombinaciji s tioridazinom ali v času 14 dni po ukinitvi zdravljenja s tioridazinom. Tioridazina tudi ne smete uporabljati 7 dni po ukinitvi zdravila Priligy (glejte poglavje 4.3).

Zdravila in zeliščni pripravki s serotoninergičnimi učinki

Kot pri drugih SSRI lahko sočasna uporaba zdravila s serotoninergičnimi zdravili ali zeliščnimi pripravki (vključno z zaviralci MAO, L-triptofanom, triptani, tramadolom, linezolidom, SSRI, SNRI, litijem in pripravki iz šentjanževke (*Hypericum perforatum*)) vodi do pojava serotoninergičnih učinkov. Zdravila Priligy ne smete uporabljati v kombinaciji z drugimi SSRI, zaviralci MAO ali drugimi serotoninergičnimi zdravili oziroma zeliščnimi pripravki ali 14 dni po ukinitvi zdravljenja s temi zdravili ali zeliščnimi pripravki. Podobno velja, da tudi tovrstnih zdravil ali zeliščnih pripravkov ne smete predpisovati v času 7 dni po ukinitvi zdravila Priligy (glejte poglavje 4.3).

Zdravila, ki delujejo na osrednje živčevje

Uporabe zdravila Priligy v kombinaciji z zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje (npr. antiepileptiki, antidepresivi, antipsihotiki, anksiolitiki, uspavala s sedativnim učinkom), niso sistematično ovrednotili pri bolnikih s prezgodnjo ejakulacijo, zato svetujemo previdnost, kadar je potrebna sočasna uporaba zdravila Priligy in tovrstnih zdravil.

Farmakokinetične interakcije

Učinki sočasno danih zdravil na farmakokinetiko dapoksetina

Študije *in vitro* na mikrosomih človeških jetrnih, ledvičnih in črevesnih celic so pokazale, da se dapoksetin presnavlja z izoencimoma CYP2D6 in CYP3A4 ter s flavinsko monoooksigenazo 1 (FMO1), zato lahko vsi zaviralci teh encimov zmanjšajo očistek dapoksetina.

Zaviralci CYP3A4

Močni zaviralci CYP3A4. Jemanje ketokonazola (200 mg dvakrat na dan, 7 dni) je vodilo do povečanja vrednosti C_{max} dapoksetina (pri enkratnem odmerku 60 mg) za 35% in vrednosti AUC_{inf} za 99%. Če bolnik zdravilo Priligy jemlje skupaj z močnimi zaviralci CYP3A4, se lahko, ob upoštevanju prispevka nevezanega dapoksetina in desmetildapoksetina, C_{max} aktivne frakcije poveča za približno 25%, AUC aktivne frakcije pa se lahko podvoji.

Povečanje C_{max} in AUC aktivne frakcije je lahko izrazito okrepljeno v tistem delu populacije, ki nima funkcionalnega izoencima CYP2D6, t.j. pri slabih presnavljalcih s CYP2D6, ter tudi v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP2D6.

Sočasna uporaba zdravila Priligy in močnih zaviralcev izoencima CYP3A4, kot so ketokonazol, itraconazol, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, nefazodon, nelfinavir in atazanavir, je kontraindicirana. Tudi sok grenivke je močan zaviralec CYP3A4, zato ga ne uživajte v 24 urah pred jemanjem zdravila Priligy (glejte poglavje 4.3).

Zmerni zaviralci CYP3A4. Sočasno zdravljenje z zmernimi zaviralci izoencima CYP3A4 (npr. z eritromicinom, klaritromicinom, flukonazolom, amprenavirjem, fosamprenavirjem, aprepitantom, verapamilom in diltiazemom) lahko vodi do bistvenega povečanja stopnje izpostavljenosti dapoksetinu in desmetildapoksetinu, še posebej pri slabih presnavljalcih CYP2D6. Če dapoksetin kombinirate s katerimkoli od teh zdravil, odmerki dapoksetina ne sme biti večji od 30 mg (glejte poglavja 4.2, 4.4 in spodaj).

Ta dva ukrepa veljata za vse bolnike, razen če ste pri posameznem bolniku s pomočjo genotipizacije ali fenotipizacije potrdili, da je zelo dober presnavljalec CYP2D6. Pri bolnikih, ki so potrjeno dobri presnavljevalci s CYP2D6, svetujemo, naj bo v primeru, da dapoksetin kombinirate z močnim zaviralcem izoencima CYP3A4, njegov največji odmerek 30 mg. Poleg tega priporočamo previdnost, če bolnik jemlje dapoksetin v odmerku 60 mg sočasno z zmernim zaviralcem CYP3A4.

Močni zaviralci CYP2D6

V navzočnosti fluoksetina (60 mg/dan, 7 dni) se je C_{max} dapoksetina (pri enkratnem odmerku 60 mg) povečala za 50%, AUC_{inf} pa za 88%. Če bolnik zdravilo jemlje skupaj z močnimi zaviralci CYP2D6, se lahko, ob upoštevanju prispevka nevezanega dapoksetina in desmetildapoksetina, C_{max} aktivne frakcije poveča za približno 50% in AUC aktivne frakcije se lahko podvoji. Omenjeno povečanje C_{max} in AUC aktivne frakcije je podobno pričakovanemu povečanju teh vrednosti pri slabih presnavljevalcih s CYP2D6, ter lahko vodi do večje incidence in jakosti od odmerka odvisnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci PDE5

Zaradi možne zmanjšane ortostatske tolerance se zdravila Priligy ne sme uporabljati skupaj z zaviralci PDE5 (glejte poglavje 4.4). Farmakokinetiko dapoksetina (60 mg) v kombinaciji s tadalafilom (20 mg) in sildenafilom (100 mg) so ovrednotili v navzkrižni študiji uporabe enkratnega odmerka. Tadalafil ni vplival na farmakokinetiko dapoksetina, sildenafil pa je povzročil rahle spremembe v njegovi farmakokinetiki (22% povečanje AUC_{inf} in 4% povečanje C_{max}), za katere ni pričakovati, da bi bile klinično pomembne.

Sočasna uporaba zdravila Priligy in zaviralcev PDE5 lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih s prezgodnjo ejakulacijo in motnjami erekcije, ki se zdravijo z zaviralci PDE5 varnosti in učinkovitosti zdravila Priligy niso dokazali.

Učinki dapoksetina na farmakokinetiko sočasno danih zdravil

Tamsulozin

Sočasno jemanje enkratnih ali večkratnih 30 mg ali 60 mg odmerkov dapoksetina pri bolnikih, ki so prejeli dnevne odmerke tamsulozina, ni povzročilo sprememb v farmakokinetiki tamsulozina. Dodatek dapoksetina k zdravljenju s tamsulozinom ni povzročil sprememb v ortostatskem profilu in ni bilo razlik v ortostatskih učinkih med uporabo tamsulozina skupaj s 30 mg ali 60 mg dapoksetina in uporabo samega tamsulozina. Zaradi možnosti zmanjšane ortostatske tolerance je zdravilo Priligy treba predpisovati previdno pri bolnikih, ki jemljejo antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki se presnavljajo z izoencimom CYP2D6

Jemanje večkratnih odmerkov dapoksetina (60 mg/dan, 6 dni), ki mu je sledilo jemanje enkratnega 50 mg odmerka dezipramina, je povečalo srednjo vrednost C_{max} dezipramina za približno 11%, srednjo

vrednost AUC_{inf} pa za 19% v primerjavi z jemanjem samega dezipramina. Jemanje dapoksetina lahko vodi tudi do podobnega povečanja plazemske koncentracije drugih zdravil, ki se presnavljajo z izoencimom CYP2D6, vendar je klinični pomen tega učinka verjetno majhen.

Zdravila, ki se presnavljajo z izoencimom CYP3A4

Jemanje večkratnih odmerkov dapoksetina (60 mg/dan, 6 dni) je zmanjšalo vrednost AUC_{inf} midazolama (8 mg v enkratnem odmerku) za približno 20% (razpon od - 60 do +18%), vendar je pri večini bolnikov klinični pomen tega vpliva na midazolam verjetno majhen. Povečanje aktivnosti CYP3A je lahko klinično pomembno pri posameznikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki se presnavljajo predvsem z izoencimom CYP3A in imajo ozko terapevtsko okno.

Zdravila, ki se presnavljajo z izoencimom CYP2C19

Jemanje večkratnih odmerkov dapoksetina (60 mg/dan, 6 dni) ni zavrlo presnove enkratnega 40 mg odmerka omeprazola, poleg tega pa je malo verjetno, da bi dapoksetin vplival na farmakokinetiko drugih substratov za izoencim CYP2C19.

Zdravila, ki se presnavljajo z izoencimom CYP2C9

Jemanje večkratnih odmerkov dapoksetina (60 mg/dan, 6 dni) ni vplivalo na farmakokinetiko ali farmakodinamiko enkratnega 5 mg odmerka glibenklamid. Malo je tudi verjetno, da bi dapoksetin vplival na farmakokinetiko drugih substratov za izoencim CYP2C9.

Varfarin in zdravila z znanim učinkom na strjevanje krvi in/ali delovanje trombocitov

Podatkov, ki bi vrednotili vpliv kronične sočasne uporabe varfarina z dapoksetinom ni, zato svetujemo previdnost pri uporabi dapoksetina pri tistih bolnikih, ki jemljejo varfarin kronično (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji pa dapoksetin (60 mg/dan, 6 dni) ni vplival na farmakokinetiko ali farmakodinamiko (vrednosti PT ali INR) varfarina po zaužitju enkratnega 25 mg odmerka.

Pri uporabi SSRI so poročali o nenormalnih krvavitvah (glejte poglavje 4.4).

Etanol

Sočasno uživanje enkratnega odmerka etanola 0,5 g/kg (približno 2 pijači) ni vplivalo na farmakokinetiko dapoksetina (v enkratnem 60 mg odmerku), vendar je sodeč po ocenah samih preiskovancev dapoksetin v kombinaciji z etanolom okrepil somnolenco in bistveno zmanjšal njihovo stopnjo pozornosti. Tudi farmakodinamična merila kognitivnih motenj (test ohranjanja pozornosti in psihomotorične hitrosti (Digit Vigilance Speed), test zamenjave cifre s simboli (Digit Symbol Substitution Test)) so pokazala aditivne učinke pri sočasnem jemanju dapoksetina z alkoholom. Sočasno uživanje alkohola in dapoksetina poveča verjetnost ali jakost neželenih učinkov, kot so omedlevica, zaspanost, počasni refleksi ali spremenjena presoja. Kombinacija alkohola in dapoksetina lahko torej okrepi omenjene učinke alkohola ter tudi nevrokardiogene neželene učinke, kot je sinkopa, ter tako poveča tveganje za nezgodne poškodbe, zato je treba bolnikom svetovati, naj se med jemanjem zdravila Priligy izogibajo uživanju alkohola (glejte poglavji 4.4 in 4.7).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Priligy ni indicirano za uporabo pri ženskah.

Študije pri živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost, nosečnost ali embrionalni/fetalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Ni znano, ali se dapoksetin in njegovi presnovki izločajo v materino mleko pri človeku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Priligy ima majhen ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri preiskovancih, ki so v kliničnih preskušanjih jemali dapoksetin, so poročali o omotici, motnjah pozornosti, sinkopi, zamegljenem vidu in somnolenci. Bolnika je treba opozoriti, naj se izogiba situacijam, v katerih bi lahko prišlo do poškodb, vključno z vožnjo ali upravljanjem z nevarnimi stroji.

Uživanje alkohola ob jemanju dapoksetina lahko okrepi z alkoholom povezane nevrokognitivne učinke, lahko pa tudi nevrokardiogene neželene učinke, kot je sinkopa, ter tako poveča tveganje za nezgodne poškodbe. Bolnikom svetujte, naj se med jemanjem zdravila Priligy izogibajo uživanju alkohola (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnosti zdravila

V kliničnih preskušanjih so poročali o sinkopi in ortostatski hipotenziji (glejte poglavje 4.4).

Med kliničnimi preskušanji faze III so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki so bili odvisni od odmerka: navzea (11,0% pri skupini, ki je prejela 30 mg in 22,2% pri skupini, ki je prejela 60 mg dapoksetina), omotica (5,8% in 10,9%), glavobol (5,6% in 8,8%), driska (3,5% in 6,9%), nespečnost (2,1% in 3,9%) in utrujenost (2,0% in 4,1%). Najpogostejši neželeni učinki, ki so vodili do ukinitve zdravila, pa so bili navzea (pri 2,2% bolnikov, zdravljenih z zdravilom Priligy) in omotica (pri 1,2% bolnikov, zdravljenih z zdravilom Priligy).

Preglednica neželenih učinkov

Varnost zdravila Priligy so ovrednotili pri 4224 preiskovancih s prezgodnjo ejakulacijo, ki so sodelovali v petih dvojno slepih in s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih. Od 4224 preiskovancev jih je 1616 prejelo zdravilo Priligy v odmerku 30 mg po potrebi, 2608 pa v odmerku 60 mg, bodisi po potrebi ali pa enkrat na dan.

V preglednici 1 so predstavljeni poročani neželeni učinki.

Preglednica 1: Pogostnost neželenih učinkov (MedDRA)

Razvrstitev po organskih sistemih	Zelo pogosti (> 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)
Psihiatrične motnje		tesnoba, agitacija, nemir, nespečnost, nenormalne sanje, zmanjšan libido	depresija, depresivno razpoloženje, evforično razpoloženje, spremenjeno razpoloženje, živčnost, nezainteresiranost, apatija, stanje zmedenosti, dezorientacija, nenormalno mišljenje, hipervigilnost, motnje spanja, težave zaspati, težave vzdrževati spanec, nočne more, bruksizem, izguba libida, anorgazmija	
Bolezni živčevja	omotica, glavobol	somnolenca, motnje pozornosti, tremor, parestezije	disgevizija, hipersomnija, letargija, sedacija, zmanjšana stopnja zavesti, sinkopa, vazovagalna sinkopa, posturalna omotica, akatizija	omotica pri naporu, nenaden nastop spanca
Očesne bolezni		zamegljen vid	midriaza (glejte poglavje 4.4), očesna bolečina, motnje vida	
Ušesne bolezni,		tinitus	vertigo	

 vključno z motnjami labirinta				
 Srčne bolezni			sinusni zastoj srca, sinusna bradikardija, tahikardija	
 Žilne bolezni		pordelost	hipotenzija, sistolična hipertenzija, navali vročine	
 Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		sinusna kongestija, zehanje		
 Bolezni prebavil	navzea	diareja, bruhanje, zaprtje, trebušne bolečine, bolečine v zgornjem delu trebuha, dispepsija, napenjanje, neprijeten občutek v želodcu, napihnjenost trebuha, suha usta	neprijeten občutek v trebuhu, neprijeten občutek v epigastriju	nujnost odvajanja blata
 Bolezni kože in podkožja		hiperhidroza	pruritus, mrzel pot	
 Motnje reprodukcije in dojk		erektilna disfunkcija	odsotnost ejakulacije, motnje orgazma pri moških, parestezije v moških spolovilih	
 Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, razdražljivost	astenija, občutek vročine, občutek živčnosti, nenormalen občutek, občutek pijanosti	
 Preiskave		zvišan krvni tlak	zvišana srčna frekvenca, povišan diastolični krvni tlak, povišan ortostatski krvni tlak	

Neželeni učinki zdravila, poročani v 9-mesečnem dolgoročnem odprtem podaljšanju preskušanja, so bili skladni s tistimi, o katerih so poročali v dvojno slepih študijah. O dodatnih neželenih učinkih niso poročali.

Opis izbranih neželenih učinkov

V kliničnih preskušanjih so poročali o sinkopi, za katero je značilna izguba zavesti z bradikardijo ali sinusnim zastojem, ki so jo opazili pri bolnikih spremljanih s Holter napravami in so jo opredelili kot povezano z zdravilom. Do večine primerov je prišlo prvih 3 urah po odmerjanju, po prvem odmerku ali v povezavi s študijo povezanimi postopki (npr. odvzem krvi, ortostatski test in meritve krvnega tlaka). Pred sinkopo so se pogosto pojavili prodromalni simptomi (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah faze III je bila pojavnost pojavnost sinkope in prodromalnih simptomov pri bolnikih, ki so prejeli odmerke, večje od priporočenih, večja. Zato sklepajo, da je pojavnost sinkope in prodromalnih simptomov odvisna od odmerka.

V kliničnih preskušanjih so poročali o pojavu ortostatske hipotenzije (glejte poglavje 4.4). Pogostnost sinkope, za katero je značilna izguba zavesti, je bila v kliničnem razvojnem programu zdravila Priligy različna glede na preizkušano populacijo in je bila v razponu od 0,06% (30 mg) do 0,23% (60 mg) pri bolnikih, vključenih v s placebom nadzorovana preskušanja faze III, in do 0,64% (za vse odmerke) v preskušanjih faze I pri zdravih prostovoljcih brez PE.

Druge posebne populacije

Pri povečevanju odmerka na 60 mg pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce CYP2D6 ali pri bolnikih ki so slabi presnavljalci s CYP2D6 (glejte poglavja 4.2, 4.4, in 5.2) svetujemo previdnost.

Odtegnitveni simptomi

Poročali da nenadna prekinitve kroničnega jemanja SSRI za zdravljenje kroničnih depresivnih motenj povzroči naslednje simptome: disforično razpoloženje, razdražljivost, agitacija, omotica, senzorične motnje (npr. parestezije kot občutek električnega šoka), tesnoba, zmedenost, glavobol, letargija, emocionalna labilnost, nespečnost in hipomanija.

Rezultati študije varnosti zdravila so pokazali nekoliko večjo incidenco odtegnitvenih simptomov blage ali zmerne nespečnosti in omotice pri bolnikih, ki so jim po 62 dneh zdravljenja začeli dajati placebo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročan ni bil noben primer prevelikega odmerjanja zdravila.

V klinični farmakološki študiji uporabe zdravila Priligy v dnevni odmerkih do 240 mg (dva odmerka po 120 mg, dana v razmiku 3 ur) ni bilo nobenih nepričakovanih neželenih učinkov. Na splošno sodijo med simptome prevelikega odmerjanja SSRI serotoninergični neželeni učinki, na primer somnolenca, gastrointestinalne motnje, kot so navzea in bruhanje, tahikardija, tremor, agitacija in omotica.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti običajne podporne ukrepe glede na bolnikove potrebe. Zaradi velike stopnje vezave dapoksetinjevega klorida na beljakovine in njegovega velikega porazdelitvenega volumna, pri zdravljenju prevelikega odmerjanja metode forsirane diureze, dialize, hemoperfuzije ali izmenjalne transfuzije verjetno ne bodo učinkovite. Specifičen antidot za zdravilo Priligy ni znan.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga urološka zdravila, oznaka ATC: G04BX14

Mehanizem delovanja

Dapoksetin je močan zaviralec ponovnega privzema serotonina (SSRI) z IC_{50} 1,12 nM (nmol/l). Njegovi najpomembnejši presnovki (desmetildapoksetin ($IC_{50} < 1,0$ nM) in didesmetildapoksetin ($IC_{50} = 2,0$ nM)) so primerljivo ali manj močni (dapoksetinjev-N-oksidi ($IC_{50} = 282$ nM)).

Na ejakulacijo pri človeku vpliva predvsem simpatični živčni sistem. Ejakulatorna pot se začne v spinalnem refleksnem centru s posredovanjem možganskega debla, na kar pa na začetku vpliva več možganskih jeder (medialna preoptična in paraventrikularna jedra).

Predpostavljajo, da mehanizem delovanja dapoksetina pri prezgodnji ejakulaciji temelji na zaviranju ponovnega privzema serotonina v nevronske in poznejši okrepitevi delovanja tega živčnega prenašalca na pred in posinaptične receptorje.

Pri podganah dapoksetin zavira refleks ejakulatornega izbrizganja semena z delovanjem na supraspinalni ravni, v lateralnem paragigantocelularnem jedru (LPGi) Postganglijska simpatična vlakna, ki oživčujejo semenske vezikle, *vas deferens*, prostato, bulbouretralne mišice in vrat sečnega mehurja, povzročajo koordinirano krčenje teh mišic za doseganje ejakulacije. Pri podganah dapoksetin vpliva na ta ejakulatorni refleks.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Priligy pri zdravljenju prezgodnje ejakulacije je bila ugotovljena v petih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katera je bilo randomiziranih skupaj 6081 preiskovancev. Preiskovanci so bili stari 18 let ali več in so imeli v pretekli anamnezi prezgodnjo ejakulacijo pri večini spolnih odnosov v času 6 mesecev pred vključitvijo v omenjene študije. Prezgodnja ejakulacija je bila definirana na osnovi diagnostičnih kriterijev DSMV-IV: kratek čas do ejakulacije (čas latence intravaginalne ejakulacije [IELT - čas od penetracije v nožnico do trenutka intravaginalne ejakulacije] ≤ 2 min, so v štirih študijah merili s štoparico), slab nadzor nad ejakulacijo, izražena stiska ali medosebne težave zaradi motnje.

Preiskovanci z drugimi oblikami spolnih motenj, vključno z motnjami erekcije, ter preiskovanci, ki so uporabljali druge oblike farmakoterapije za zdravljenje prezgodnje ejakulacije, so bili izključeni iz vseh študij.

Rezultati vseh omenjenih randomiziranih študij so bili primerljivi. Učinkovitost je bila dokazana po 12 tednih zdravljenja. V študiji, ki je vključevala bolnike iz EU in izven EU je zdravljenje trajalo 24 tednov. V to študijo z je bilo randomiziranih 1162 preiskovancev. 385 preiskovancev je prejelo placebo, 388 preiskovancev 30 mg zdravila Priligy po potrebi, 398 preiskovancev 60 mg zdravila Priligy po potrebi. V Preglednici 2 sta navedeni povprečna in mediana IELT na koncu študije. Kumulativna razporeditev preizkušancev, ki so dosegli najmanj specifično stopnjo povprečnega IELT ob zaključku študije je predstavljena v Preglednici 3. Primerljive rezultate so dobili tudi v drugih študijah in v analizi združenih podatkov po 12 tednih zdravljenja.

Preglednica 2: Povprečna in mediana vrednost IELT ob zaključku študije po metodi najmanjših kvadratov*

IELT	Placebo	Priligy 30 mg	Priligy 60 mg
mediana	1,05 min	1,72 min	1,91 min
razlika glede na placebo [95% IZ]		0,6 min** [0,37; 0,72]	0,9 min** [0,66; 1,06]
povprečje najmanjših kvadratov	1,7 min	2,9 min	3,3 min
razlika glede na placebo [95% IZ]		1,2 min** [0,59; 1,72]	1,6 min** [1,02; 2,16]

*Vrednost, izmerjena na začetku študije, je bila za bolnike, ki niso imeli nobenih kasnejših podatkov prenešana naprej.

**Statistično značilna razlika (p-vrednost $\leq 0,001$).

Table 3: preizkušanci, ki so dosegli najmanj specifično stopnjo povprečnega IELT ob zaključku študije*

IELT (min)	Placebo %	Priligy 30 mg %	Priligy 60 mg %
$\geq 1,0$	51,6	68,8	77,6
$\geq 2,0$	23,2	44,4	47,9
$\geq 3,0$	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

*Vrednost, izmerjena na začetku študije, je bila za bolnike, ki niso imeli nobenih kasnejših podatkov prenešana naprej.

Velikost podaljšanja IELTS je bila povezana z izhodiščnim IELTS in je bila pri posameznikih različna. Klinična pomembnost učinkov zdravljenja z zdravilom Priligy je bila dodatno dokazana v obliki različnih poročil bolnikov o odzivu na zdravljenje, in analizi odzivov na zdravljenje.

Bolnik, ki se je odzval na zdravljenje, je bil definiran kot bolnik, ki je imel za najmanj 2 kategoriji povečan nadzor nad ejakulacijo in za najmanj 1 kategorijo zmanjšan občutek stiske v zvezi z ejakulacijo. V primerjavi s placebom se je ob koncu študije (12. teden ali 24. teden) na zdravljenje odzval statistično značilno večji odstotek preiskovancev. V analizi združenih podatkov po 12. tednih je bil odstotek bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje v skupinah, ki sta prejemale dapoksetin 30 mg (11,1% - 95% IZ [7,24; 14,87]) in 60 mg (16,4% - 95% IZ [13,01; 19,75]) večji, kot v skupini, ki je prejemale placebo.

Klinični pomen učinkov zdravljenja z zdravilom Priligy je za skupino zdravljenih bolnikov predstavljen z oceno CGIC (CGIC - Clinical Global Impression of Change), v kateri so bolnike prosili, naj ocenijo stanje prezgodnje ejakulacije glede na začetek študije. Možni odgovori so bili v razponu od "veliko bolje" do "veliko slabše". Ob zaključku študije (24. teden) je 28,4% (30 mg) in 35,5% (60 mg) preizkušancev svoje stanje ocenilo kot "bolje" ali "veliko bolje", v primerjavi z 14% za placebo. 53,4% in 65,6% preizkušancev, ki so prejemale 30 mg oziroma 60 mg dapoksetina je svoje stanje ocenilo kot "malo bolje", v primerjavi z 28,8% za placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Dapoksetin se hitro absorbira in doseže največjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) približno 1 do 2 uri po zaužitju tablete. Njegova absolutna biološka uporabnost je 42% (razpon od 15 do 76%). Pri odmerkih 30 in 60 mg so opazili od odmerka odvisno povečanje izpostavljenosti (AUC in C_{max}). Po večkratnih odmerkih se AUC za dapoksetin in njegov aktivni presnovek desmetildapoksetin (DED) poveča za približno 50% v primerjavi z AUC pri enkratnem odmerku.

Zaužitje mastnega obroka je malo zmanjšalo vrednost C_{max} (za 10%) in malo povečalo vrednost AUC dapoksetina (za 12%) ter rahlo podaljšalo čas do doseganja njegove največje koncentracije. Te spremembe niso bile klinično pomembne, zato se zdravilo Priligy lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

In vitro se več kot 99% dapoksetina veže na človeške serumske beljakovine, njegov aktivni presnovek desmetildapoksetin (DED) se na beljakovine veže v 98,5%. Srednja vrednost porazdelitvenega volumna dapoksetina v stanju dinamičnega ravnotežja je 162 l.

Biotransformacija

Študije *in vitro* so pokazale, da se dapoksetin izloča z več encimskimi sistemi v jetrih in ledvicah, predvsem z izoenzimoma CYP2D6 in CYP3A4 ter s flavinsko monooksigenazo (FMO1). Po peroralni uporabi se je s ^{14}C označeni dapoksetin obsežno presnovil do več presnovkov, predvsem po naslednjih poteh biotransformacije: z N-oksidacijo, N-demetilacijo, naftilhidroksilacijo,

glukuronidacijo in sulfatacijo, opazili pa so tudi znake njegove predsistemske presnove pri prvem prehodu skozi jetra po peroralni uporabi.

Glavni spojini, ki so ju našli v plazmi, sta bila nespremenjen dapoksetin in dapoksetinijev N-oksidi. *In vitro* študije vezave in prenosa dapoksetina so pokazale, da je dapoksetinijev N-oksidi neaktiven. Drugi presnovki, vključno z desmetildapoksetinom in didesmetildapoksetinom, so predstavljali manj kot 3% celokupne količine dapoksetinu sorodnih spojin v plazmi. Študije vezave zdravila *in vitro* kažejo, da ima DED enako jakost delovanja kot dapoksetin, jakost delovanja didesmetildapoksetina pa znaša približno 50% jakosti delovanja dapoksetina (glejte poglavje 5.1). Izpostavljenost (AUC in C_{max}) nevezanemu DED je približno 50% oziroma 23% glede na izpostavljenost nevezanemu dapoksetinu.

Izločanje

Presnovki dapoksetina se izločajo predvsem s sečem v obliki konjugatov, medtem ko nespremenjene aktivne učinkovine v seču niso našli. Po peroralnem zaužitju je začetni razpolovni čas približno 1,5 ur, plazemske koncentracije pa so 24 ur po odmerku manjše od 5% največje koncentracije. Končni razpolovni čas znaša približno 19 ur. Končni razpolovni čas DED je približno 19 ur.

Farmakokinetika v posebnih populacijah

Presnovek DED prispeva k farmakološkemu učinku zdravila Priligy, še posebej kadar je njegova stopnja izpostavljenosti povečana. Spodaj je predstavljeno povečanje parametrov aktivne frakcije pri nekaterih skupinah bolnikov, t.j. povečanje seštevka stopenj izpostavljenosti nevezanemu dapoksetinu in DED. DED ima enako jakost delovanja kot dapoksetin in v spodaj podani oceni je predpostavljena tudi njegova enaka porazdelitev po osrednjem živčevju, čeprav ni znano, ali je ta predpostavka pravilna.

Rasa

Analize, opravljene v kliničnih farmakoloških študijah uporabe enkratnega 60 mg odmerka dapoksetina, niso pokazale nikakršnih statistično značilnih razlik med belci, črnci, prebivalci Latinske Amerike ali Azijci. Klinična študija, ki je bila opravljena za primerjavo farmakokinetike dapoksetina pri Japoncih in belcih, je pokazala za 10% do 20% večje plazemske koncentracije dapoksetina (AUC in največja koncentracija) pri Japoncih zaradi njihove manjše telesne mase, vendar ni pričakovati, da bi imela takšna rahlo povečana izpostavljenost kakšne bistvene klinične učinke.

Starostniki (stari 65 let in več)

Analize, opravljene v klinični farmakološki študiji uporabe enkratnega 60 mg odmerka dapoksetina, niso pokazale statistično značilnih razlik v farmakokinetičnih parametrih zdravila (C_{max} , AUC_{inf} , t_{max}) med zdravimi starejšimi moškimi in zdravimi mlajšimi odraslimi moškimi. Varnosti in učinkovitosti pri tej populaciji niso ugotavljali (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago (CrCL 50 do 80 ml/min), zmerno (CrCL 30 do < 50 ml/min) in hudo okvaro ledvic ter pri preizkušancih z normalnim delovanjem ledvic so izvedli klinično študijo farmakologije enkratnega 60 mg odmerka dapoksetina. Jasnega trenda k povečevanju AUC dapoksetina z zmanjševanjem ledvične funkcije niso opazili. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je bil AUC približno 2 krat večji, kot pri preizkušancih z normalnim delovanjem ledvic, vendar so podatki pri bolnikih s hudo okvaro ledvic omejeni. Farmakokinetike dapoksetina pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, niso ocenjevali (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter je C_{max} nevezanega dapoksetina zmanjšan za 28% in AUC nevezanega dapoksetina ni spremenjen. C_{max} in AUC nevezanega dela aktivne frakcije (vsota izpostavljenosti nevezanemu dapoksetinu in demetildapoksetinu) sta bila zmanjšana za 30% oziroma 5%. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter C_{max} nevezanega dapoksetina ni pomembno spremenjen (zmanjšan za 3%) in AUC nevezanega dapoksetina je povečan za 66%. C_{max} nevezane aktivne frakcije je bil praktično nespremenjen, AUC nevezane aktivne frakcije pa se je podvojil.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je bil C_{max} nevezanega dapoksetina zmanjšan za 42%, AUC nevezanega dapoksetina je bil povečan za približno 223%. Spremembi C_{max} in AUC aktivne frakcije sta bili podobni (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Polimorfizem CYP2D6

V klinični farmakološki študiji uporabe enkratnih 60 mg odmerkov dapoksetina so bile plazemske koncentracije pri slabih presnavljalcih s CYP2D6 večje kot pri dobrih presnavljalcih s CYP2D6 (pri dapoksetinu je bila C_{max} večja za približno 31%, AUC_{inf} za 36%, medtem ko je bila pri desmetildapoksetinu C_{max} večja za 98%, AUC_{inf} za 161%). Aktivna frakcija zdravila Priligy ima lahko povečano C_{max} za približno 46% in povečano AUC za približno 90%, kar lahko vodi tudi do večje pojavnosti in jakosti od odmerka odvisnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.2). Varnost zdravila Priligy pri slabih presnavljalcih s CYP2D6 je še posebej pomembna pri njegovi sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki zavirajo presnovo dapoksetina, na primer zmernimi ali močnimi zaviralci izoencima CYP3A4 (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Za dapoksetin je bila opravljena celovita ocena farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, nagnjenosti k povzročanju odvisnosti ali odtegnitvenih učinkov, fototoksičnosti ali vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja pri predkliničnih živalskih vrstah (miših, podganah, kuncih, psih in opicah) do največjega odmerka, ki so ga živali vsake živalske vrste še dobro prenašale. Ker je bila hitrost biološke pretvorbe zdravila pri predkliničnih živalskih vrstah večja kot pri človeku, sta bila v nekaterih študijah kazalnika farmakokinetične izpostavljenosti zdravilu (t.j. C_{max} in $AUC_{0-24\text{ hr}}$) pri največjem odmerku, ki so ga preiskovanci še prenašali, blizu vrednostim, ki so jih opažali pri človeku, čeprav so večkratniki odmerkov, normalizirani glede na telesno maso, presegali 100-kratno vrednost. V nobeni od teh študij niso ugotovili nikakršnih klinično pomembnih tveganj za varnost bolnikov.

V študijah peroralne uporabe dapoksetin ni bil kancerogen za podgane, ki so ga prejemale vsak dan v času približno dveh let v odmerkih do 225 mg/kg/dan, kar pomeni da je bila izpostavljenost podgan zdravilu (vrednost AUC) približno dvakrat večja od izpostavljenosti zdravilu pri moških, ki so prejeli največji priporočeni odmerek za človeka, t.j. 60 mg. Dapoksetin tudi ni povzročil tumorjev pri miših Tg.rasH2, ki so ga prejemale v največjih možnih odmerkih 100 mg/kg 6 mesecev oziroma v odmerku 200 mg/kg 4 mesece. Pri miših pa so bile po 6-mesečni peroralni uporabi zdravila v odmerku 100 mg/kg/dan vrednosti izpostavljenosti dapoksetinu v stanju dinamičnega ravnovesja manjše od izpostavljenosti, opaženih pri dajanju enkratnega 60 mg odmerka pri človeku.

Pri podganjih samcih insamicah niso opazili nobenih učinkov na plodnost, sposobnost razmnoževanja ali morfologijo reproduktivnih organov, pri podganah ali kuncih pa ni bilo nobenih neželenih znakov toksičnosti zdravila za zarodek ali plod. Študije reprodukcijske toksičnosti pa niso zajemale študij za oceno tveganja za neželene učinke po izpostavljenosti zdravilu v obporodnem ali poporodnem obdobju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete:

laktoza monohidrat
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
triacetin
črni železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Za otroke varni PVC-PE-PVDC/Alu pretisni omoti, ki vsebujejo 1, 2, 3 ali 6 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

BERLIN-CHEMIE AG
(MENARINI GROUP)
Glienicke Weg 125
D-12489 Berlin, Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/12/01284/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 18. 6. 2012
Datum zadnjega podaljšanja: 29. 5. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

06/2021