

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Priligy 30 mg filmom obložene tablete

Priligy 60 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži dapoksetinklorid u količini koja odgovara 30 mg ili 60 mg dapoksetina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Laktoza. Jedna tableta od 30 mg sadrži 45,88 mg laktoze. Jedna tableta od 60 mg sadrži 91,75 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Filmom obložene tablete od 30 mg su svijetlosive, okrugle, ispupčene, promjera oko 6,5 mm, s utisnutom oznakom „30“ unutar trokuta na jednoj strani tablete.

Filmom obložene tablete od 60 mg su sive, okrugle, ispupčene, promjera oko 8 mm, s utisnutom oznakom „60“ unutar trokuta na jednoj strani tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Priligy je indiciran za liječenje prijevremene ejakulacije u odraslih muškaraca u dobi od 18 do 64 godine.

Priligy se smije propisivati samo bolesnicima koji udovoljavaju svim sljedećim kriterijima:

- vrijeme odgode intravaginalne ejakulacije (*intravaginal ejaculatory latency time, IELT*) manje od dvije minute;
- perzistentna ili rekurentna pojava ejakulacije pri minimalnoj seksualnoj stimulaciji, prije, tijekom ili ubrzo nakon penetracije, ranije nego što to bolesnik želi;
- izražena zabrinutost ili teškoće u odnosima s drugima, kao posljedica prijevremene ejakulacije;
- slab nadzor nad ejakulacijom;
- anamneza prijevremene ejakulacije u većini pokušaja spolnog odnosa u prethodnih 6 mjeseci.

Priligy treba uzeti samo po potrebi, prije očekivane seksualne aktivnosti. Priligy se ne smije propisivati za odgodu ejakulacije muškarcima kojima nije dijagnosticirana prijevremena ejakulacija.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Odrasli muškarci (od 18 do 64 godine)*

Preporučena početna doza za sve bolesnike je 30 mg, uzeta prema potrebi, otprilike jedan do tri sata prije seksualne aktivnosti. Liječenje Priligy tabletama ne treba početi dozom od 60 mg.

Priligy nije namijenjen za kontinuirano, svakodnevno korištenje. Priligy treba uzeti samo kada se očekuje seksualna aktivnost. Priligy se ne smije uzeti više od jednom unutar 24 sata.

Ako individualni odgovor na 30 mg nije dovoljan, i ako u bolesnika nije bilo umjerenih do teških nuspojava niti prodromalnih simptoma koji bi upućivali na sinkopu, doza se može povećati do maksimalne preporučene doze od 60 mg, uzete prema potrebi, oko jedan do tri sata prije seksualne aktivnosti. Incidencija i težina nuspojava veće su pri dozi od 60 mg.

Ako su se kod bolesnika na početnu dozu javile ortostatske reakcije, doza se ne smije povećati na 60 mg (vidjeti dio 4.4).

Nakon prva četiri tjedna terapije Priligy tabletama (ili barem nakon 6 uzetih doza lijeka) liječnik mora pomno procijeniti omjer koristi i rizika za svakog individualno, kako bi odredio je li prikladno nastaviti liječenje Priligy tabletama.

Podaci o djelotvornosti i sigurnosti Priligy tableta primijenjenih dulje od 24 tjedna su ograničeni. Kliničku potrebu za nastavkom liječenja Priligy tabletama te omjer koristi i rizika liječenja Priligy tabletama treba ponovno procijeniti barem svakih šest mjeseci.

#### *Stariji bolesnici (65 godina i stariji)*

Djelotvornost i sigurnost Priligy tableta nisu ispitane kod bolesnika u dobi od 65 godina i starijih (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Primjena Priligy tableta za indikaciju prijevremene ejakulacije nije opravdana u toj populaciji.

#### *Bolesnici s poremećajem funkcije bubrega*

Savjetuje se oprez kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Priligy se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Bolesnici s poremećajem funkcije jetre*

Priligy je kontraindiciran za bolesnike s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre (Child–Pugh stupanj B i C) (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

#### *Bolesnici za koje se zna da su slabi CYP2D6 metabolizatori ili bolesnici koji se liječe jakim CYP2D6 inhibitorima*

Savjetuje se oprez ako se doza povećava na 60 mg kod bolesnika za koje se zna da imaju genotip slabih CYP2D6 metabolizatora, kao i kod onih koji se istodobno liječe jakim CYP2D6 inhibitorima (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

#### *Bolesnici koji se liječe umjerenim ili jakim CYP3A4 inhibitorima*

Istodobna primjena jakih CYP3A4 inhibitora je kontraindicirana. Bolesnicima koji se istodobno liječe umjerenim CYP3A4 inhibitorima dozu treba ograničiti na 30 mg, a savjetuje se i oprez (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

#### Način primjene

Za oralnu primjenu. Tablete treba gutati cijele, da se izbjegne gorak okus. Preporučuje se tablete progutati s najmanje jednom punom čašom vode. Priligy se može uzeti s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

*Mjere opreza koje treba poduzeti pri rukovanju ili primjeni lijeka*

Prije početka liječenja vidjeti dio 4.4 koji se odnosi na ortostatsku hipotenziju.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Značajna patološka stanja srca, primjerice:

- zatajenje srca (NYHA stupanj II-IV),
- smetnje provođenja poput AV-bloka ili sindroma bolesnoga sinusnog čvora,
- značajna ishemijska bolest srca,
- značajna valvularna bolest,
- sinkopa u anamnezi.

Manija ili teška depresija u anamnezi.

Istodobno liječenje inhibitorima monoaminooksidaze (MAO inhibitorima) ili prestanak njihova uzimanja unutar 14 dana. Slično tome, MAO inhibitori se ne smiju početi uzimati unutar 7 dana nakon prestanka uzimanja Priligy tableta (vidjeti dio 4.5).

Istodobno uzimanje tioridazina, ili prestanak njegova uzimanja unutar 14 dana. Slično tome, tioridazin se ne smije početi uzimati unutar 7 dana nakon prestanka uzimanja Priligy tableta (vidjeti dio 4.5).

Istodobno uzimanje inhibitora ponovne pohrane serotonina [selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina–noradrenalina (SNRI), triciklički antidepresivi (TCA)] ili drugih lijekova/biljnih pripravaka sa serotonergičkim učincima [npr. L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, litij, gospina trava (*Hypericum perforatum*)] ili prestanak uzimanja tih lijekova/biljnih pripravaka unutar 14 dana. Slično tome, ti se lijekovi/biljni pripravci ne smiju početi uzimati unutar 7 dana nakon prestanka uzimanja Priligy tableta (vidjeti dio 4.5).

Istodobno uzimanje jakih CYP3A4 inhibitora, poput ketokonazola, itrakonazola, ritonavira, sakvinavira, telitromicina, nefazadona, nelfinavira, atazanavira itd. (vidjeti dio 4.5).

Umjereno i teško oštećenje funkcije jetre.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Opće preporuke

Priligy je indiciran samo za muškarce s prijevremenom ejakulacijom koji udovoljavaju svim kriterijima navedenima u dijelovima 4.1 i 5.1. Priligy se ne smije propisivati muškarcima kojima nije dijagnosticirana prijevremena ejakulacija. Sigurnost nije ispitana, niti ima podataka o djelovanju na odgađanje ejakulacije u muškaraca koji nemaju prijevremenu ejakulaciju.

#### Ostali oblici seksualne disfunkcije

Muškarce s drugim oblicima seksualne disfunkcije, uključujući erektilnu disfunkciju, liječnik treba pažljivo pregledati prije početka liječenja. Priligy ne smiju uzimati muškarci s erektilnom disfunkcijom (ED) koji uzimaju PDE5 inhibitore (vidjeti dio 4.5).

#### Ortostatska hipotenzija

Prije početka liječenja liječnik mora obaviti detaljan medicinski pregled bolesnika, uključujući provjeru ima li ortostatskih događaja u anamnezi. Prije početka liječenja treba obaviti i ortostatski test

(krvni tlak i puls u ležećem i uspravnom položaju). U slučaju dokumentirane ortostatske reakcije ili sumnje na nju prema anamnezi, liječenje tabletama Priligy potrebno je izbjegavati.

Ortostatska hipotenzija prijavljena je tijekom kliničkih ispitivanja. Liječnik propisivač treba unaprijed upozoriti bolesnika da, ako se ubrzo nakon ustajanja pojave prodromalni simptomi poput ošamućenosti, odmah legne, tako da mu glava bude niže od preostalog dijela tijela, ili da sjedne tako da mu glava bude između koljena. Bolesnik u tom položaju treba ostati dok simptomi ne prođu. Liječnik propisivač bolesnika također treba obavijestiti i o tome da ne ustaje naglo nakon duljeg ležanja ili sjedenja.

### Suicid/suicidalne misli

Antidepresivi, uključujući SSRI, povećali su, u odnosu na placebo, rizik od suicidalnih misli i suicidalnosti u kratkotrajnim ispitivanjima u djece i adolescenata s velikim depresivnim poremećajem i drugim psihijatrijskim poremećajima. U odraslih ispitanika starijih od 24 godine kratkotrajna ispitivanja nisu pokazala povećanje rizika od suicidalnosti pri uzimanju antidepresiva, u usporedbi s placebo. U kliničkim ispitivanjima Priligy tableta u liječenju prijevremene ejakulacije nije bilo jasnih dokaza koji bi upućivali na suicidalnost povezanu s lijekom. Evaluacija nuspojava koje su možda bile povezane sa suicidom procijenjena je algoritmom kolumbijske klasifikacije procjene suicida (Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA)), Montgomery-Asberg skalom depresije (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) i Beckovim upitnikom depresije (Beck Depression Inventory-II).

### Sinkopa

Bolesnike treba upozoriti da izbjegavaju situacije u kojima može doći do ozljeđivanja, uključujući upravljanje vozilima i rad sa opasnim strojevima, pojave li se sinkopa ili prodromalni simptomi poput omaglice i ošamućenosti (vidjeti dio 4.8).

Mogući prodromalni simptomi, poput mučnine, omaglice/ošamućenosti i dijaforeze, prijavljeni su češće u bolesnika koji su uzimali Priligy, u usporedbi s onima koji su uzimali placebo.

U kliničkim ispitivanjima, za slučajeve sinkope obilježene gubitkom svijesti, bradikardijom i sinusnim zastojem, koji su primijećeni u bolesnika koji su nosili Holter EKG, smatra se da su bili vazovagalne etiologije. Većina slučajeva dogodila se tijekom prva tri sata nakon uzimanja lijeka, nakon prve doze, ili su pak bili udruženi s postupcima samog ispitivanja, provođenim u kliničkom okruženju (npr. vađenje krvi, ortostatski manevri te mjerenja krvnog tlaka). Mogući prodromalni simptomi, poput mučnine, omaglice, ošamućenosti, palpitacija, astenije, konfuzije i dijaforeze, općenito su se javljali unutar prva tri sata nakon uzimanja doze i često su prethodili sinkopi. Bolesnici moraju biti svjesni da se tijekom uzimanja Priligy tableta sinkopa može javiti bilo kada, s prodromalnim simptomima ili bez njih. Liječnik propisivač treba upozoriti bolesnika na važnost održavanja primjerene hidracije i objasniti mu kako prepoznati prodromalne znakove i simptome, kako bi se smanjila mogućnost teškog ozljeđivanja zbog padova prouzročenih gubitkom svijesti. Ako se pojave mogući prodromalni simptomi, bolesnik mora odmah leći, tako da mu glava bude niže od preostalog dijela tijela, ili sjesti tako da mu glava bude između koljena, i ostati u tom položaju dok simptomi ne prođu. Treba ga upozoriti i da, ako se javi sinkopa ili drugi učinci na CNS, izbjegava situacije u kojima je moguće ozljeđivanje, uključujući upravljanje vozilima i rad sa opasnim strojevima (vidjeti dio 4.7).

### Bolesnici s čimbenicima kardiovaskularnog rizika

Ispitanici s prisutnom kardiovaskularnom bolesti bili su isključeni iz 3. faze kliničkih ispitivanja. Rizik od štetnih kardiovaskularnih ishoda zbog sinkope (srčana sinkopa i sinkopa zbog drugih razloga) povećan je u bolesnika sa strukturnom kardiovaskularnom bolesti (npr. dokumentirana opstrukcija izgonskog trakta, valvularna bolest srca, karotidna stenoza i koronarna arterijska bolest). Nema dovoljno podataka da bi se odredilo odnosi li se taj povećan rizik i na vazovagalnu sinkopu u bolesnika s prisutnom kardiovaskularnom bolesti.

### Uzimanje s rekreacijskim drogama

Bolesnicima treba savjetovati da Priligy ne kombiniraju s rekreacijskim drogama.

Rekreacijske droge sa serotonergičkom aktivnošću, poput ketamina, metilendioksimetamfetamina (MDMA) i dietilamin lizergične kiseline (LSD), mogu dovesti do potencijalno ozbiljnih reakcija ako se kombiniraju s Priligy tabletama. U te se reakcije, među ostalim, ubrajaju aritmija, hipertermija i serotoniniski sindrom. Istodobno uzimanje Priligy tableta i rekreacijskih droga sa sedacijskim djelovanjem, poput narkotika i benzodiazepina, može dodatno pojačati somnolenciju i omaglicu.

### Etanol

Bolesnicima treba savjetovati da ne uzimaju Priligy u kombinaciji s alkoholom.

Kombiniranjem alkohola s dapoksetinom mogu se pojačati s alkoholom povezani neurokognitivni učinci, ali i neurokardiogene nuspojave poput sinkope, čime se povećava i rizik od nehotičnog ozljeđivanja. Bolesnicima stoga treba savjetovati da izbjegavaju alkohol dok uzimaju Priligy (vidjeti dijelove 4.5 i 4.7).

### Lijekovi s vazodilatacijskim svojstvima

Priligy treba oprezno propisivati bolesnicima koji uzimaju lijekove s vazodilatacijskim svojstvima (npr. antagonisti alfa-adrenergičkih receptora i nitrati), zbog moguće smanjene ortostatske tolerancije (vidjeti dio 4.5).

### Umjereni CYP3A4 inhibitori

Savjetuje se oprez bolesnicima koji uzimaju umjerene CYP3A4 inhibitore; njima je doza ograničena na 30 mg (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

### Jaki CYP2D6 inhibitori

Ako se doza povećava na 60 mg kod bolesnika koji uzimaju jake CYP2D6 inhibitore, ili onih za koje se zna da imaju genotip slabih CYP2D6 metabolizatora, savjetuje se oprez. Kod tih bolesnika se razina izloženosti lijeku može povisiti, što može rezultirati većom incidencijom i težinom o dozi ovisnih nuspojava (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.2).

### Manija

Priligy ne trebaju uzimati bolesnici s anamnezom manije/hipomanije ili bipolarnog poremećaja, a svaki bolesnik koji razvije simptome tih poremećaja treba prekinuti njegovo uzimanje.

### Konvulzije

Zbog sposobnosti SSRI lijekova da snize prag izbijanja konvulzija, treba prekinuti primjenu Priligy tableta kod svakog bolesnika kod kojega se pojave konvulzije i izbjegavati njegovu primjenu u bolesnika s nestabilnom epilepsijom. Bolesnike s dobro kontroliranom epilepsijom potrebno je pomno motriti.

### Pedijatrijska populacija

Priligy se ne smije davati osobama mlađima od 18 godina.

### Depresija i/ili psihijatrijski poremećaji

Muškarce s prisutnim znacima i simptomima depresije prije početka uzimanja Priligy tableta treba evaluirati, kako bi se isključili nedijagnosticirani depresivni poremećaji. Uzimanje Priligy tableta

istodobno s antidepresivima, uključujući SSRI i SNRI, je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se prekid liječenja postojeće depresije ili anksioznosti radi početka liječenja prijevremene ejakulacije Priligy tabletama. Priligy nije indiciran za psihijatrijske poremećaje. Muškarci s tim poremećajima, poput shizofrenije, te oni koji istodobno boluju od depresije, ne smiju ga uzimati jer se ne može isključiti pogoršanje simptoma povezanih s depresijom. Do toga može doći zbog prisutnoga psihijatrijskog poremećaja ili kao posljedica uzimanja lijeka. Liječnici trebaju poticati bolesnike da prijave svaku uznemiravajuću misao ili osjećaj, a ako se za vrijeme uzimanja lijeka pojave znaci ili simptomi depresije, primjenu Priligy tableta treba prekinuti.

### Krvarenje

Bilo je prijava poremećaja krvarenja pri uzimanju SSRI lijekova. Savjetuje se oprez u bolesnika koji uzimaju Priligy, osobito pri istodobnoj primjeni s lijekovima za koje se zna da utječu na funkciju trombocita (npr. atipični antipsihotici i fenotijazini, acetilsalicilna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi [NSAIL], antitrombotici) ili s antikoagulansima (npr. varfarin), kao i u bolesnika s krvarenjem ili poremećajima zgrušavanja u anamnezi (vidjeti dio 4.5).

### Poremećena bubrežna funkcija

Priligy se ne preporučuje bolesnicima s teško oštećenom bubrežnom funkcijom, a savjetuje se oprez u bolesnika s blago ili umjereno oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

### Reakcije ustezanja

Kao rezultat naglog prekida liječenja kroničnih depresivnih poremećaja SSRI lijekovima prijavljeni su sljedeći simptomi: disforično raspoloženje, razdražljivost, agitacija, omaglica, poremećaji osjeta (npr. parestezije kao senzacije električnog šoka), anksioznost, konfuzija, glavobolja, letargija, emocionalna labilnost, nesanica i hipomanija.

Dvostruko slijepo kliničko ispitivanje u ispitanika s prijevremenom ejakulacijom, dizajnirano radi procjene reakcija ustezanja nakon 62 dana svakodnevnog uzimanja ili uzimanja po potrebi 60 mg Priligy tableta, pokazalo je blage simptome ustezanja, sa samo malo većom incidencijom nesаницe i omaglice u ispitanika koji su nakon dnevnog doziranja prešli na placebo (vidjeti dio 5.1).

### Poremećaji oka

Uzimanje Priligy tableta bilo je povezano s učincima na oko, poput midrijaze i boli u oku. Bolesnici s povišenim očnim tlakom i oni s rizikom od glaukoma zatvorenog kuta Priligy moraju uzimati oprezno.

### Nepodnošljivost laktoze

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Farmakodinamičke interakcije

#### Potencijal za interakcije s inhibitorima monoaminooksidaze

U bolesnika koji su primali SSRI u kombinaciji s inhibitorom monoaminooksidaze (MAO inhibitor) bilo je prijava ozbiljnih reakcija, katkad i sa smrtnim ishodom, uključujući hipertermiju, ukočenost, mioklonus, autonomnu nestabilnost s mogućom brzom fluktuacijom vitalnih znakova, te promjene mentalnog statusa, uključujući ekstremnu agitaciju koja napreduje do delirija i kome. Te su reakcije prijavljene i u bolesnika koji su nedavno prekinuli uzimati SSRI, te počeli uzimati MAO inhibitor. U nekim su slučajevima bolesnici imali simptome slične malignom neuroleptičkom sindromu. Podaci o

učincima kombinirane primjene SSRI i MAO inhibitora u životinja upućuju na to da ti lijekovi mogu djelovati sinergistički na porast krvnog tlaka i izazvati bihevioralnu ekscitaciju. Stoga se Priligy ne smije uzimati u kombinaciji s MAO inhibitorom, ili unutar 14 dana od prekida uzimanja MAO inhibitora. Slično tome, MAO inhibitor se ne smije početi uzimati unutar 7 dana od prekida primjene Priligy tableta (vidjeti dio 4.3).

#### Potencijal za interakciju s tioridazinom

Primjena samog tioridazina izaziva produljenje QTc intervala, što je povezano s ozbiljnim ventrikularnim aritmijama. Čini se da lijekovi koji inhibiraju izoenzim CYP2D6, poput Priligy tableta, inhibiraju metabolizam tioridazina, te se može očekivati da time povišene razine tioridazina povećavaju produljenje QTc intervala. Priligy se ne smije uzimati u kombinaciji s tioridazinom, ili unutar 14 dana nakon prekida primjene tioridazina. Slično tome, tioridazin se ne smije početi uzimati unutar 7 dana od prekida primjene Priligy tableta (vidjeti dio 4.3).

#### Lijekovi/biljni pripravci sa serotonergičkim učincima

Kao što vrijedi za ostale SSRI lijekove, istodobna primjena sa serotonergičkim lijekovima/biljnim pripravcima (uključujući MAO inhibitore, L-triptofan, triptane, tramadol, linezolid, SSRI, SNRI, litij i pripravke gospine trave (*Hypericum perforatum*)) može dovesti do pojavnosti učinaka povezanih sa serotoninom. Priligy se ne smije uzimati u kombinaciji s drugim SSRI, MAO inhibitorima ni drugim serotonergičkim lijekovima/biljnim pripravcima, ili unutar 14 dana od prekida njihove primjene. Slično tome, ti lijekovi/biljni pripravci ne smiju se početi uzimati unutar 7 dana od prekida primjene Priligy tableta (vidjeti dio 4.3).

#### Lijekovi koji djeluju na CNS

Uzimanje Priligy tableta u kombinaciji s lijekovima koji djeluju na CNS (npr. antiepileptici, antidepresivi, antipsihotici, anksiolitici, sedacijski hipnotici) nije sustavno ispitano u bolesnika s prijevremenom ejakulacijom. Stoga se savjetuje oprez u slučaju potrebe istodobne primjene Priligy tableta s tim lijekovima.

#### Farmakokinetičke interakcije

##### Učinci istodobno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku dapoksetina

*In vitro* ispitivanja na jetrenim, bubrežnim i crijevnim mikrosomima čovjeka upućuju na to da se dapoksetin metabolizira prvenstveno posredstvom CYP2D6, CYP3A4 i flavin monooksigenaze 1 (FMO1). Stoga, inhibitori tih enzima mogu smanjiti klirens dapoksetina.

#### CYP3A4 inhibitori

Jaki CYP3A4 inhibitori. Primjena ketokonazola (200 mg dvaput na dan tijekom 7 dana) povećala je  $C_{max}$  i  $AUC_{inf}$  dapoksetina (60 mg u jednokratnoj dozi) 35%, odnosno 99%. Uzimajući u obzir doprinos nevezanog dapoksetina i dezmetildapoksetina,  $C_{max}$  aktivne frakcije može se povećati za oko 25%, a AUC udvostručiti ako se dapoksetin uzme istodobno s jakim inhibitorima CYP3A4.

$C_{max}$  i AUC aktivne frakcije mogu se povećati i znatno više u dijela populacije s nedostatkom funkcionalnog CYP2D6 enzima, to jest u slabih CYP2D6 metabolizatora ili u kombinaciji s jakim CYP2D6 inhibitorima.

Stoga je kontraindicirano istodobno uzimanje Priligy tableta i jakih CYP3A4 inhibitora, poput ketokonazola, itrakonazola, ritonavira, sakvinavira, telitromicina, nefazodona, nelfinavira i atazanavira. Sok od grejpa je također jaki CYP3A4 inhibitor i mora se izbjegavati njegovo uzimanje unutar 24 sata prije uzimanja lijeka Priligy (vidjeti dio 4.3).

Umjereni CYP3A4 inhibitori. Pri istodobnom uzimanju s umjerenim CYP3A4 inhibitorima (npr. eritromicin, klaritromicin, flukonazol, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamil, diltiazem)

također se može značajno povećati izloženost dapoksetinu i dezmetildapoksetinu, osobito u slabih CYP2D6 metabolizatora. Ako se kombinira s bilo kojim od tih lijekova, maksimalna doza dapoksetina treba biti 30 mg (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 te tekst u nastavku).

Te dvije mjere vrijede za sve bolesnike, osim ako se genotipizacijom ili fenotipizacijom pokaže da je riječ o brzom CYP2D6 metabolizatoru. Bolesnicima koji su dokazano brzi CYP2D6 metabolizatori preporučuje se maksimalna doza od 30 mg, ako se dapoksetin uzima istodobno s jakim inhibitorom CYP3A4. Savjetuje se oprez ako se dapoksetin u dozi od 60 mg uzima istodobno s umjerenim inhibitorom CYP3A4.

#### Jaki CYP2D6 inhibitori

$C_{max}$  i  $AUC_{inf}$  dapoksetina (60 mg u jednokratnoj dozi) povećali su se 50%, odnosno 88% u prisutnosti fluoksetina (60 mg/dan tijekom 7 dana). Uzimajući u obzir nevezani dapoksetin i dezmetildapoksetin,  $C_{max}$  aktivne frakcije može se povećati oko 50%, a  $AUC$  aktivne frakcije udvostručiti, ako se dapoksetin uzme istodobno s jakim CYP2D6 inhibitorima. Taj porast  $C_{max}$  i  $AUC$  aktivne frakcije sličan je onom koji se očekuje u slabih CYP2D6 metabolizatora i može rezultirati povećanom incidencijom i težinom o dozi ovisnih nuspojava (vidjeti dio 4.4).

#### PDE5 inhibitori

Priligy ne smiju uzimati bolesnici koji koriste PDE5 inhibitore radi mogućnosti smanjenja ortostatske tolerancije (vidjeti dio 4.4). Farmakokinetika dapoksetina (60 mg) u kombinaciji s tadalafilom (20 mg) i sildenafilom (100 mg) evaluirana je u jednom ukriženom ispitivanju. Tadalafil nije utjecao na farmakokinetiku dapoksetina. Sildenafil je prouzročio male promjene farmakokinetike dapoksetina (22-postotni porast  $AUC_{inf}$  i 4-postotni porast  $C_{max}$ ), za koje se ne očekuje da budu klinički značajne.

Pri istodobnoj primjeni Priligy tableta s PDE5 inhibitorima može doći do ortostatske hipotenzije (vidjeti dio 4.4). Nisu utvrđene djelotvornost i sigurnost Priligy tableta u bolesnika s prijevremenom ejakulacijom i erektilnom disfunkcijom, koji su istodobno liječeni Priligy tabletama i PDE5 inhibitorima.

#### Učinci dapoksetina na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova

##### Tamsulozin

Istodobna primjena jednokratne ili višekratnih doza od 30 mg ili 60 mg dapoksetina kod bolesnika koji su svaki dan uzimali i tamsulozin, nije izazvala promjene farmakokinetike tamsulozina. Dodavanje dapoksetina tamsulozinu nije promijenilo ortostatski profil i nije bilo razlika u ortostatskim učincima između tamsulozina samog i onog kombiniranog s 30 mg ili 60 mg dapoksetina. Ipak se Priligy mora propisivati s oprezom bolesnicima koji uzimaju antagoniste alfa-adrenergičkih receptora, radi moguće smanjene ortostatske tolerancije (vidjeti dio 4.4).

##### Lijekovi koji se metaboliziraju posredstvom CYP2D6

Primjenom višekratnih doza dapoksetina (60 mg/dan tijekom 6 dana), nakon kojih je uslijedila jednokratna doza od 50 mg dezipramina, povećale su se srednje  $C_{max}$  i  $AUC_{inf}$  dezipramina oko 11%, odnosno 19% u usporedbi sa samim dezipraminom. Dapoksetin može izazvati slično povećanje plazmatskih koncentracija ostalih lijekova koji se metaboliziraju posredstvom CYP2D6. Čini se da je kliničko značenje toga malo.

##### Lijekovi koji se metaboliziraju posredstvom CYP3A4

Pri višekratnim dozama dapoksetina (60 mg/dan tijekom 6 dana) smanjio se  $AUC_{inf}$  midazolama (8 mg u jednokratnoj dozi) za oko 20% (raspon -60 do +18%). Čini se da je kliničko značenje tog učinka na midazolam malo za većinu bolesnika. Povećanje aktivnosti CYP3A moglo bi biti klinički značajno u



nekih pojedinaca koji istodobno uzimaju lijek koji se uglavnom metabolizira posredstvom CYP3A i koji ima uski terapijski prozor.

#### Lijekovi koji se metaboliziraju posredstvom CYP2C19

Pri višekratnim dozama dapoksetina (60 mg/dan tijekom 6 dana) nije bilo inhibicije metabolizma omeprazola primijenjenog u jednokratnoj dozi od 40 mg. Dapoksetin vjerojatno ne utječe na farmakokinetiku ostalih supstrata enzima CYP2C19.

#### Lijekovi koji se metaboliziraju posredstvom CYP2C9

Dapoksetin primijenjen u višekratnim dozama (60 mg/dan tijekom 6 dana) nije utjecao na farmakokinetiku ili farmakodinamiku glibenklamida primijenjenog u jednokratnoj dozi od 5 mg. Dapoksetin vjerojatno ne utječe na farmakokinetiku ostalih supstrata enzima CYP2C9.

#### Varfarin i lijekovi za koje se zna da utječu na zgrušavanje krvi i / ili funkciju trombocita

Nema podataka o evaluaciji učinka kronične primjene varfarina istodobno s dapoksetinom. Stoga se savjetuje oprez kada se dapoksetin daje bolesnicima koji kronično uzimaju varfarin (vidjeti dio 4.4). U farmakokinetičkom ispitivanju dapoksetin (60 mg/dan tijekom 6 dana) nije utjecao na farmakokinetiku ili farmakodinamiku (protrombinsko vrijeme ili INR) varfarina, nakon jednokratne doze od 25 mg.

Bilo je prijava poremećaja krvarenja pri primjeni SSRI lijekova (vidjeti dio 4.4).

#### Etanol

Istodobna primjena jednokratne doze etanola od 0,5 g/kg (otprilike dva pića) nije utjecala na farmakokinetiku dapoksetina (60 mg u jednokratnoj dozi). No, dapoksetin je u kombinaciji s etanolom pojačao somnolenciju i značajno smanjio samoprocijenjenu pozornost. Farmakodinamička mjerenja kognitivnog oštećenja (Digit Vigilance Speed, Digit Symbol Substitution Test) također su pokazala aditivni učinak kada se dapoksetin davao istodobno s etanolom. Istodobnim uzimanjem alkohola i dapoksetina povećava se vjerojatnost pojave ili težina nuspojava poput omaglice, pospanosti, usporenih refleksa i sposobnosti prosuđivanja. Kombiniranjem alkohola i dapoksetina mogu se pojačati ti učinci povezani s alkoholom, kao i neurokardiogene nuspojave poput sinkope, čime se povećava rizik od nehotičnog ozljeđivanja te je stoga bolesnicima potrebno savjetovati da izbjegavaju alkohol dok uzimaju Priligy (vidjeti dijelove 4.4 i 4.7).

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Priligy nije indiciran za primjenu kod žena.

Ispitivanja u životinja ne upućuju na izravne ni neizravne štetne učinke na plodnost, trudnoću ili embrionalni/fetalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Nije poznato izlučuju li se dapoksetin i njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Priligy slabo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U ispitanika koji su primali dapoksetin u kliničkim ispitivanjima prijavljeni su omaglica, poremećaj pažnje, sinkopa, zamagljen vid i somnolencija. Stoga, bolesnike treba upozoriti da izbjegavaju situacije u kojima može doći do ozljeđivanja, uključujući upravljanje vozilima i rad sa strojevima.

Kombiniranjem alkohola i dapoksetina mogu se pojačati učinci povezani s alkoholom, kao i neurokardiogene nuspojave poput sinkope, čime se povećava rizik od nehotičnog ozljeđivanja. Stoga

je bolesnicima potrebno savjetovati da izbjegavaju alkohol dok uzimaju Priligy (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su sinkopa i ortostatska hipotenzija (vidjeti dio 4.4).

Sljedeće su nuspojave najčešće prijavljene u kliničkim ispitivanjima 3. faze i bile su ovisne o dozi: mučnina (11,0% i 22,2%, u skupinama koje su primale 30 mg, odnosno 60 mg dapoksetina), omaglica (5,8% i 10,9%), glavobolja (5,6% i 8,8%), proljev (3,5% i 6,9%), nesanica (2,1% i 3,9%) i umor (2,0% i 4,1%). Nuspojave koje su najčešće dovele do prekida uzimanja lijeka bile su mučnina (2,2% ispitanika koji su uzimali Priligy) i omaglica (1,2% ispitanika koji su uzimali Priligy).

### Tabelarni prikaz nuspojava

Sigurnost Priligy tableta procijenjena je u 4224 ispitanika s prijevremenom ejakulacijom, koji su sudjelovali u pet dvostruko slijepih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja. Od 4224 ispitanika, njih 1616 uzimalo je Priligy 30 mg prema potrebi, a 2608 ih je uzimalo Priligy 60 mg prema potrebi, ili jedanput na dan.

Prijavljene nuspojave prikazane su u tablici 1.

**Tablica 1.** Učestalost nuspojava (MedDRA)

<b>Organski sustav</b>	<b>Vrlo često (&gt; 1/10)</b>	<b>Često (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>Manje često (≥ 1/1000 do &lt; 1/100)</b>	<b>Rijetko (≥ 1/10 000 do &lt; 1/1000)</b>
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		Anksioznost, agitacija, nemir, nesanica, abnormalni snovi, smanjen libido	Depresija, depresivno raspoloženje, euforično raspoloženje, promijenjeno raspoloženje, nervoza, ravnodušnost, apatija, konfuzno stanje, dezorijentacija, poremećeno mišljenje, hipervigilancija, poremećaj spavanja, teškoće s uspavlivanjem (nesanica na početku spavanja), teškoće održavanja spavanja, noćne more, bruksizam, gubitak libida, anorgazmija	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Omaglica, glavobolja	Somnolencija, poremećaj pažnje, tremor, parestezija	Sinkopa, vazovagalna sinkopa, posturalna omaglica, akatizija, dizgeuzija, hipersomnija, letargija, sedacija, snižena razina svijesti	Omaglica nakon napora, iznenadno padanje u san
<b>Poremećaji oka</b>		Zamagljen vid	Midrijaza (vidjeti dio 4.4), bol u oku,	

**Tablica 1.** Učestalost nuspojava (MedDRA)

			poremećaj vida	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>		Tinitus	Vrtoglavica	
<b>Srčani poremećaji</b>			Sinusni zastoj, sinusna bradikardija, tahikardija	
<b>Krvožilni poremećaji</b>		Crvenilo uz osjećaj vrućine	Hipotenzija, sistolička hipertenzija, valovi vrućine	
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja</b>		Kongestija sinusa, zijevanje		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Mučnina	Proljev, povraćanje, konstipacija, abdominalna bol, bol u gornjem dijelu abdomena, dispepsija, flatulencija, želučane tegobe, abdominalna distenzija, suha usta	Nelagoda u trbuhu, epigastrične tegobe	Hitnost defekacije
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Hiperhidroza	Pruritus, hladan znoj	
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>		Eretilna disfunkcija	Poremećaj ejakulacije, poremećaj muškog orgazma, parestezija muških genitalija	
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		Umor, razdražljivost	Astenija, osjećaj vrućine, osjećaj uzbuđenosti, osjećaj nenormalnosti, osjećaj pijanosti	
<b>Pretrage</b>		Povišeni krvni tlak	Ubrzani puls, povišen dijastolički krvni tlak, povišen ortostatski krvni tlak	

Nuspojave prijavljene tijekom dugotrajnoga, otvorenoga produžetka ispitivanja u trajanju od 9 mjeseci bile su podudarne s onima prijavljenima u dvostruko slijepim ispitivanjima, te nisu prijavljene nikakve dodatne nuspojave.

#### Opis odabranih nuspojava

U kliničkim je ispitivanjima prijavljena sinkopa obilježena gubitkom svijesti, bradikardijom ili sinusnim zastojem, primijećena u bolesnika koji su nosili Holter EKG, te je ocijenjeno da je bila povezana s lijekom. Većina slučajeva dogodila se tijekom prva tri sata nakon uzimanja doze, i to nakon prve doze, ili je bila udružena s postupcima vezanim na ispitivanje, koji su se provodili u kliničkom okruženju (poput vađenja krvi, ortostatskih manevara i mjerenja krvnog tlaka). Sinkopi su često prethodili prodromalni simptomi (vidjeti dio 4.4).

Čini se da je pojava sinkope i mogućih prodromalnih simptoma ovisna o dozi, sudeći po većoj incidenciji kod bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima 3. faze uzimali doze veće od preporučenih.

U kliničkim je ispitivanjima prijavljena ortostatska hipotenzija (vidjeti dio 4.4). Učestalost sinkope obilježene gubitkom svijesti varirala je tijekom kliničkog razvoja Priligy tableta, ovisno o ispitanjoj populaciji, i kretala se u rasponu od 0,06% (30 mg) do 0,23% (60 mg) u ispitanika uključenih u placebo kontrolirana klinička ispitivanja 3. faze, te do 0,64% (sve doze zajedno) u kliničkim ispitivanjima 1. faze u zdravih dobrovoljaca bez prijevremene ejakulacije.

#### Ostale posebne populacije

Savjetuje se oprez pri povećavanju doze do 60 mg bolesnicima koji istodobno uzimaju jake CYP2D6 inhibitore, kao i pri povećavanju doze na 60 mg onima za koje se zna da imaju genotip slabih CYP2D6 metabolizatora (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.5 i 5.2).

#### Reakcije ustezanja

Kao rezultat naglog prekida liječenja kroničnih depresivnih poremećaja SSRI lijekovima prijavljeni su sljedeći simptomi: disforno raspoloženje, razdražljivost, agitacija, omaglica, poremećaji osjeta (npr. parestezije, senzacije poput električnog šoka), anksioznost, konfuzija, glavobolja, letargija, emocionalna labilnost, nesanica i hipomanija.

Rezultati ispitivanja sigurnosti pokazali su malo veću incidenciju simptoma ustezanja u obliku blage ili umjerene nesаницe i omaglice, u ispitanika koji su nakon 62 dana svakodnevnog doziranja prešli na placebo.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Nije prijavljen niti jedan slučaj predoziranja.

U kliničko-farmakološkom ispitivanju Priligy tableta pri dnevnim dozama do 240 mg (dvije doze po 120 mg u razmaku od 3 sata) nije bilo neočekivanih nuspojava. Općenito, simptomi predoziranja selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) uključuju nuspojave posredovane serotoninom, poput somnolencije, poremećaja probavnog sustava, poput mučnine i povraćanja, tahikardiju, tremor, agitaciju i omaglicu.

U slučaju predoziranja valja, prema potrebi, provesti standardne potporne mjere. Zbog visokog stupnja vezanja na proteine, i velikog volumena distribucije dapoksetinklorida, nije vjerojatno da bi bile od koristi forsirana diureza, dijaliza, hemoperfuzija ili transfuzija. Specifični antidot za Priligy nije poznat.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Ostali urologici, ATK oznaka: G04BX14

#### Mehanizam djelovanja

Dapoksetin je jaki selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (SSRI) s  $IC_{50}$  od 1,12 nM, a njegovi glavni metaboliti u čovjeka, dezmetildapoksetin ( $IC_{50} < 1,0$  nM) i didezmetildapoksetin ( $IC_{50} = 2,0$  nM), jednako su jaki ili slabiji (dapoksetin-N-oksid ( $IC_{50} = 282$  nM)).

Ejakulacija je u čovjeka ponajprije posredovana simpatičkim živčanim sustavom. Živčani impulsi za ejakulaciju dolaze iz refleksnog centra u kralježničnoj moždini, koji je pod nadzorom moždanog debla, pod inicijalnim utjecajem brojnih jezgara u mozgu (medijalne preoptičke i paraventrikularne jezgre).

Pretpostavlja se da je mehanizam djelovanja dapoksetina pri prijevremenoj ejakulaciji povezan s inhibicijom ponovne pohrane serotonina u neurone i s posljedičnim pojačanim djelovanjem neurotransmitera na presinaptičke i postsinaptičke receptore.

U štakora dapoksetin inhibira ejakulatorni ekspulzijski refleks, djelovanjem na supraspinalnoj razini na lateralnu paragigantocelularnu jezgru. Postganglijska simpatička vlakna, koja inerviraju sjemene mjehuriće, sjemenovod, prostatu, bulbouretralne mišiće i vrat mokraćnog mjehura, uzrokuju njihovu kontrakciju na koordinirani način kako bi se postigla ejakulacija. Dapoksetin modulira taj ejakulatorni refleks u štakora.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost Priligy tableta u liječenju prijevremene ejakulacije utvrđena je u pet dvostruko slijepih, placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja, u koje je randomiziran ukupno 6081 ispitanik. Ispitanici su bili u dobi od 18 godina i stariji, i imali su anamnezu prijevremene ejakulacije u većini spolnih odnosa tijekom šest mjeseci prije uključivanja u ispitivanje. Prijevremena ejakulacija definirala se prema dijagnostičkim kriterijima DSM-IV: kratko vrijeme do ejakulacije (vrijeme odgode intravaginalne ejakulacije [IELT; vrijeme od penetracije u vaginu do trenutka intravaginalne ejakulacije] od  $\leq 2$  minute, mjereno štopericom u četiri ispitivanja), slab nadzor nad ejakulacijom, izražena zabrinutost ili teškoće u odnosima s drugim osobama zbog tog stanja.

Muškarci s drugim oblicima seksualne disfunkcije, uključujući erektilnu disfunkciju, i oni koji su uzimali druge oblike farmakoterapije za liječenje prijevremene ejakulacije, bili su isključeni iz svih ispitivanja.

Rezultati svih randomiziranih ispitivanja bili su konzistentni. Djelotvornost je pokazana nakon 12 tjedana liječenja. U jedno ispitivanje bili su uključeni ispitanici i iz Europske unije i izvan nje, a liječenje je trajalo 24 tjedana. U ispitivanje su randomizirana 1162 ispitanika, od kojih je 385 uzimalo placebo, 388 Priligy 30 mg prema potrebi, a 389 ih je uzimalo Priligy 60 mg prema potrebi. Srednje vrijednosti i medijani prosječnih IELT-a na kraju ispitivanja prikazani su u tablici 2, a kumulativna raspodjela ispitanika u kojih je postignuta barem određena razina prosječnog IELT-a na kraju ispitivanja prikazana je u tablici 3. Ostala ispitivanja i objedinjena analiza njihovih rezultata nakon 12 tjedana dali su konzistentne rezultate.

**Tablica 2.** Najmanje srednje kvadratne vrijednosti i medijani prosječnog IELT-a na kraju ispitivanja\*

Prosječni IELT	Placebo	Priligy 30 mg	Priligy 60 mg
Medijan	1,05 min	1,72 min	1,91 min
Razlika u odnosu na placebo [95-postotni interval pouzdanosti - CI]		0,6 min** [0,37; 0,72]	0,9 min** [0,66; 1,06]
Najmanja srednja kvadratna vrijednost	1,7 min	2,9 min	3,3 min
Razlika u odnosu na placebo [95-postotni interval pouzdanosti -		1,2 min** [0,59; 1,72]	1,6 min** [1,02; 2,16]

CIJ			
-----	--	--	--

\*Korištene su početne vrijednosti za ispitanike za koje nije bilo podataka nakon toga.

\*\*Statistički značajna razlika (p-vrijednost  $\leq 0,001$ ).

**Tablica 3.** Ispitanici u kojih je postignuta barem određena razina prosječnog IELTS-a na kraju ispitivanja\*

IELT (minute)	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
$\geq 4,0$	10,4	18,4	27,6
$\geq 5,0$	7,6	14,3	19,6
$\geq 6,0$	5,0	11,7	14,4
$\geq 7,0$	3,9	9,1	9,8
$\geq 8,0$	2,9	6,5	8,3

\* Korištene su početne vrijednosti za ispitanike za koje nije bilo podataka nakon toga.

Stupanj produljenja IELTS-a uspoređen je s početnom vrijednošću IELTS-a, te je varirao od jednog do drugog ispitanika. Kliničko značenje učinka liječenja Priligy tabletama zatim je pokazano različitim mjerama ishoda, koje su prijavili sami ispitanici i analizom respondera.

Responder je definiran kao ispitanik kod kojeg je postignuto poboljšanje nadzora nad ejakulacijom za najmanje dvije kategorije te smanjenje zabrinutosti povezane s ejakulacijom za barem jednu kategoriju. Na kraju 12. i 24. tjedna ispitivanja statistički značajno veći postotak ispitanika odgovorio je na terapiju u obje skupine koje su uzimale Priligy, u usporedbi s onima koji su uzimali placebo. Na kraju 12. tjedna ispitivanja postotak respondera bio je veći u skupinama koje su uzimale Priligy 30 mg (11,1% - 95% CI [7,24; 14,87]) i 60 mg (16,4% - 95% CI [13,01; 19,75]) nego u skupini koja je uzimala placebo (analiza objedinjenih podataka).

Kliničko značenje učinka liječenja Priligy tabletama ogleda se i u mjerama ishoda liječenja ocijenjenih ljestvicom Clinical Global Impression of Change (CGIC), kojom su ispitanici uspoređivali prijevremenu ejakulaciju na početku s onom na kraju ispitivanja, služeći se ocjenama od „mnogo bolje“ do „mnogo lošije“. Na kraju ispitivanja (24. tjedan) 28,4% (skupina koja je uzimala 30 mg) i 35,5% (skupina koja je uzimala 60 mg) ispitanika ocijenilo je svoje stanje kao „bolje“ do „mnogo bolje“, u usporedbi s 14% ispitanika na placebo, a 53,4% i 65,6% ispitanika liječenih dapoksetinom od 30 mg, odnosno 60 mg, ocijenilo je svoje stanje kao barem „malo bolje“, u usporedbi s 28,8% na placebo.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Dapoksetin se brzo apsorbira i maksimalne se koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) postižu oko 1-2 sata nakon uzimanja tablete. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 42% (raspon 15-76%), a porast izloženosti razmjernan dozi (AUC i  $C_{max}$ ) uočen je u rasponu doza od 30 mg do 60 mg. Nakon višekratnog doziranja, vrijednosti AUC za dapoksetin i njegov aktivni metabolit dezmetildapoksetin (DED) povećaju se za oko 50% u odnosu na AUC pri jednokratnom doziranju.

Uzimanje obroka s visokim sadržajem masnoća umjereno je smanjilo  $C_{max}$  (za 10%) i umjereno povećalo AUC (za 12%) dapoksetina, te malo odgodilo vrijeme potrebno za postizanje njegovih vršnih koncentracija. Te promjene nisu klinički značajne. Priligy se može uzimati s hranom ili bez nje.

### Distribucija

Više od 99% dapoksetina se *in vitro* veže na ljudske serumske proteine. 98,5% aktivnog metabolita dezmetildapoksetina (DED) vezano je na proteine. Volumen distribucije dapoksetina u stanju ravnoteže iznosi 162 l.

### Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* upućuju na to da je u uklanjanje dapoksetina uključeno više enzimskih sustava u jetri i bubrezima, prvenstveno CYP2D6, CYP3A4 i flavin monooksigenaza (FMO1).  $^{14}C$ -Dapoksetin se nakon oralnog doziranja opsežno metabolizira prvenstveno sljedećim putovima biotransformacije: N-oksidacijom, N-demetilacijom, naftil hidrosilacijom, glukuronidacijom i sulfatacijom. Postoje dokazi o presustavnom metabolizmu prvog prolaska kroz jetru nakon peroralne primjene.

Nepromijenjeni dapoksetin i dapoksetin-N-oksid bili su glavni molekularni oblici u plazmi. *In vitro* ispitivanja vezanja i prijenosnika pokazuju da dapoksetin-N-oksid nije aktivan. Ostali metaboliti, uključujući dezmetildapoksetin i didezmetildapoksetin, čine manje od 3% ukupne količine tvari povezane s lijekom u plazmi. Ispitivanja vezanja *in vitro* upućuju na to da je DED jednako snažan kao i dapoksetin, a da didezmetildapoksetin ima oko 50% snage dapoksetina (vidjeti dio 5.1). Izloženost (AUC i  $C_{max}$ ) nevezanom DED-u iznosi oko 50%, odnosno 23% izloženosti nevezanom dapoksetinu.

### Eliminacija

Metaboliti dapoksetina prvenstveno se uklanjaju putem urina, u obliku konjugata. Nepromijenjena djelatna tvar nije nađena u urinu. Inicijalno (dispozicijski) poluvrijeme dapoksetina nakon oralne primjene je oko 1,5 sati, s razinama u plazmi manjima od 5% vršnih koncentracija do 24 sata nakon doziranja, a terminalno poluvrijeme je oko 19 sati. Terminalno poluvrijeme DED-a je oko 19 sati.

### Farmakokinetika u posebnih populacija

Metabolit DED pridonosi farmakološkim učincima Priligy tableta, osobito pri povećanoj izloženosti DED-u. U nastavku je prikazan porast pokazatelja aktivne frakcije u određenoj populaciji. On je zbroj izloženosti nevezanom dapoksetinu i nevezanom DED-u. DED je jednako snažan kao i dapoksetin. Ta procjena podrazumijeva i jednaku distribuciju DED-a u CNS, ali nije poznato je li točno.

### Rasa

Analize kliničko-farmakoloških ispitivanja jednokratnih doza od 60 mg dapoksetina pokazale su da nije bilo statistički značajnih razlika između pripadnika bijele rase, crne rase, Hispanoamerikanaca i Azijaca. Kliničko ispitivanje provedeno radi usporedbe farmakokinetike dapoksetina u Japanaca i pripadnika bijele rase pokazalo je 10% do 20% više razine dapoksetina u plazmi (AUC i vršne koncentracije) u japanskih ispitanika, zbog njihove manje tjelesne težine. Ne očekuje se da bi malo veća izloženost mogla imati značajan klinički učinak.

### Starije osobe (65 godine i više)

Analize kliničko-farmakoloških ispitivanja jednokratnih doza od 60 mg dapoksetina nisu pokazale značajne razlike u farmakokinetičkim pokazateljima ( $C_{max}$ ,  $AUC_{inf}$ ,  $T_{max}$ ) između zdravih starijih muškaraca i zdravih mladih odraslih muškaraca. Nisu utvrđene djelotvornost i sigurnost u toj populaciji (vidjeti dio 4.2).

### Oštećena funkcija bubrega

Provedeno je kliničko farmakološko ispitivanje jednokratnih doza od 60 mg dapoksetina u ispitanika s blagim (CrCL 50 do 80 mL/min), umjerenim (CrCL 30 do < 50 mL/min) i teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CrCL < 30 mL/min), kao i u onih s urednom bubrežnom funkcijom (CrCL > 80 mL/min). Nije zamijećen jasan trend porasta AUC dapoksetina pri slabljenju bubrežne funkcije. AUC u ispitanika s teško oštećenom bubrežnom funkcijom bio je otprilike dvostruko veći od onog u ispitanika s urednom bubrežnom funkcijom, no podaci o bolesnicima s teško oštećenom bubrežnom funkcijom su ograničeni. Farmakokinetika dapoksetina u bolesnika kojima je potrebna bubrežna dijaliza nije ispitana (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s blago oštećenom jetrenom funkcijom  $C_{max}$  nevezanog dapoksetina smanjila se 28%, a AUC se nije promijenio.  $C_{max}$  i AUC nevezane aktivne frakcije (zbroj izloženosti nevezanom dapoksetinu i nevezanom dezmetildapoksetinu) smanjili su se 30%, odnosno 5%. U bolesnika s umjereno oštećenom jetrenom funkcijom  $C_{max}$  nevezanog dapoksetina ostao je u biti nepromijenjen (smanjen 3%), a AUC nevezanog dapoksetina povećao se 66%.  $C_{max}$  nevezane aktivne frakcije nije se promijenio, a AUC se udvostručio.

U bolesnika s teško oštećenom jetrenom funkcijom  $C_{max}$  nevezanog dapoksetina smanjio se 42%, a njegov AUC povećao se oko 223%. Slične su bile i promjene  $C_{max}$  i AUC aktivne frakcije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

### Polimorfizam CYP2D6

U kliničko-farmakološkim ispitivanjima jednokratnih doza od 60 mg dapoksetina, njegove su koncentracije u slabih CYP2D6 metabolizatora bile veće nego u brzih CYP2D6 metabolizatora (oko 31% veći  $C_{max}$  i 36% veći  $AUC_{inf}$  dapoksetina, te 98% veći  $C_{max}$  i 161% veći  $AUC_{inf}$  dezmetildapoksetina).  $C_{max}$  aktivne frakcije Priligy tableta može se povećati oko 46%, a AUC oko 90%. Zbog tog se porasta mogu povećati incidencija i težina o dozi ovisnih nuspojava (vidjeti dio 4.2). Sigurnost Priligy tableta kod slabih CYP2D6 metabolizatora treba posebno razmotriti pri istodobnoj primjeni drugih lijekova koji mogu inhibirati metabolizam dapoksetina, poput umjereno jakih i jakih inhibitora CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Provedena je potpuna procjena sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, mogućnosti pojave ovisnosti/reakcija ustezanja, fototoksičnosti i razvojne reproduktivne toksičnosti dapoksetina na životinjama (miševi, štakori, kunići, psi i majmuni). Zbog brže biokonverzije u pokusnih životinja nego u čovjeka, farmakokinetički pokazatelji izloženosti ( $C_{max}$  i  $AUC_{0-24h}$ ) pri najvećim podnošljivim dozama u nekim su ispitivanjima dosegili vrijednosti kao i kod ljudi. No, vrijednosti prilagođene tjelesnoj težini razlikovale su se za više od 100 puta. Ni u jednom od tih ispitivanja nije identificiran klinički značajan sigurnosni rizik.

U ispitivanjima pri oralnoj primjeni dapoksetin se nije pokazao kancerogenim u štakora u dnevnim dozama do 225 mg/kg/dan, davanim tijekom otprilike dvije godine, pri čemu je izloženost (AUC) bila otprilike dvaput veća od one pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 60 mg. Dapoksetin nije izazvao pojavu tumora u Tg.rasH2 miševa, kada se primjenjivao u najvećim mogućim dozama od 100 mg/kg tijekom 6 mjeseci i 200 mg/kg tijekom 4 mjeseca. Izloženost miševa dapoksetinu, u stanju ravnoteže nakon oralne primjene u dozi od 100 mg/kg/dan tijekom 6 mjeseci, bila je manja od one zabilježene u kliničkim uvjetima nakon jednokratne doze od 60 mg.

Nije bilo učinaka na plodnost, reproduktivnu sposobnost ili na morfologiju reproduktivnih organa mužjaka ili ženki štakora, i nije bilo štetnih znakova embriotoksičnosti ili fetotoksičnosti u štakora ili kunića. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu obuhvatila procjenu rizika od nuspojava nakon izlaganja tijekom perinatalnog i postnatalnog razdoblja.



## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete:

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična  
kroskarmeloza natrij  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete:

laktoza hidrat  
hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
triacetin  
željezov oksid, crni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC–PE–PVDC/Alu blister siguran za djecu u pakiranju sa 1, 2, 3 i 6 filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Lijekovi se ne smiju uklanjati putem otpadnih voda ili kućnog otpada. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Njemačka

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Priligy 30 mg filmom obložene tablete: HR-H-674827417  
Priligy 60 mg filmom obložene tablete: HR-H-635589393

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 22. srpnja 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. siječnja 2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

19.08.2021.