

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Priligy 30 mg filmom obalené tablety

Priligy 60 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje dapoxetiniumchlorid, čo predstavuje 30 mg alebo 60 mg dapoxetínu.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza. Jedna 30 mg tableta obsahuje 45,88 mg laktózy. Jedna 60 mg tableta obsahuje 91,75 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

30 mg filmom obalené tablety sú svetlosivé, okrúhle, konvexné s priemerom približne 6,5 mm a na jednej strane majú vyrazené "30" v trojuholníku.

60 mg filmom obalené tablety sú sivé, okrúhle, konvexné s priemerom približne 8 mm a na jednej strane majú vyrazené "60" v trojuholníku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Priligy je určený na liečbu predčasnej ejakulácie (PE) u dospelých mužov vo veku 18 až 64 rokov.

Priligy sa má predpísať iba pacientom, ktorí spĺňajú všetky nasledujúce kritériá:

- intravaginálny čas latencie do ejakulácie (Intravaginal ejaculatory latency time = IELT) bol kratší než 2 minúty; a
- perzistentná alebo rekurentná ejakulácia s minimálnou sexuálnou stimuláciou pred penetráciou, počas nej alebo chvíľu po nej a pred tým, ako si pacient praje; a
- významné osobné ťažkosti alebo medziľudské problémy spôsobené PE; a
- nedostatočná kontrola nad ejakuláciou; a
- skúsenosť s predčasnou ejakuláciou vo väčšine pokusov o sexuálny styk počas predošlých 6 mesiacov.

Priligy sa má podávať iba v prípade potreby pred plánovanou sexuálnou aktivitou. Priligy sa nemá predpisovať na oddialenie ejakulácie u mužov, ktorým nebola diagnostikovaná predčasná ejakulácia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí muži (vo veku 18 až 64 rokov)

Odporúčaná úvodná dávka pre všetkých pacientov je 30 mg, užíva sa približne 1 až 3 hodiny pred sexuálnou aktivitou. Liečba liekom Priligy sa nemá začať použitím 60 mg dávky.

Priligy nie je určený na kontinuálne každodenné užívanie. Priligy sa má užívať iba v prípade plánovanej sexuálnej aktivity. Priligy sa nesmie užívať častejšie ako jedenkrát za 24 hodín.

Ak nie je individuálna odpoveď na 30 mg dávku dostatočná a u pacienta sa neobjavili stredne ťažké alebo ťažké nežiaduce reakcie alebo prodromálne príznaky, ktoré by svedčili o synkope, môže sa dávka zvýšiť na maximálnu odporúčanú dávku 60 mg, ktorá sa užíva podľa potreby približne 1 až 3 hodiny pred sexuálnou aktivitou. Incidencia a závažnosť nežiaducich reakcií je vyššia pri 60 mg dávke.

Ak sa u pacienta vyskytne ortostatická reakcia po úvodnej dávke, dávka sa nemá zvýšiť na 60 mg (pozri časť 4.4).

Lekár má starostlivo posúdiť individuálny prínos a riziko lieku Priligy po prvých štyroch týždňoch liečby (alebo prinajmenšom po 6 dávkach liečby), aby mohol posúdiť, či je vhodné pokračovať v liečbe liekom Priligy.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti lieku Priligy za obdobie dlhšie ako 24 týždňov sú obmedzené. Klinická potreba pokračovania v liečbe a rovnováha prínosu a rizika liečby liekom Priligy sa má opakovane vyhodnocovať prinajmenšom každých šesť mesiacov.

Starší pacienti (65 rokov a viac)

Účinnosť a bezpečnosť Priligy u pacientov vo veku 65 rokov a viac nebola stanovená (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o používaní Priligy u detí a dospelých v indikácii predčasnej ejakulácie.

Pacienti s poškodenou funkciou obličiek

U pacientov s ľahkým alebo stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek je nevyhnutná opatrnosť. Priligy sa neodporúča pacientom s ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti s poškodenou funkciou pečene

Priligy je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkým alebo s ťažkým poškodením funkcie pečene (Childova–Pughova trieda B a C) (pozri časti 4.3 a 5.2).

Známi pomalí metabolizéri CYP2D6 alebo pacienti liečení vysoko účinnými inhibítormi CYP2D6

U pacientov, ktorí majú genotyp pomalého metabolizmu CYP2D6, alebo u pacientov liečených vysoko účinnými inhibítormi CYP2D6, sa odporúča opatrnosť pri zvyšovaní dávky na 60 mg (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

Pacienti liečení mierne alebo vysoko účinnými inhibítormi CYP3A4

Súčasnú užívanie vysoko účinných inhibítorov CYP3A4 je kontraindikované. U pacientov súčasne liečených mierne účinnými inhibítormi CYP3A4 sa má dávka obmedziť na 30 mg a odporúča sa zvýšená opatrnosť (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Tablety sa prehltávajú celé, aby sa zabránilo horkej chuti. Odporúča sa zapíť tabletu aspoň jedným plným pohárom vody. Priligy sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Pred začatím liečby pozri časť 4.4 týkajúcu sa ortostatickej hypotenzie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažné patologické srdcové ochorenia, ako:

- zlyhanie srdca (NYHA trieda II-IV),
- poruchy vodivosti ako AV blok alebo syndróm chorého sínusu,
- závažné ischemické ochorenie srdca,
- závažné ochorenie chlopní,
- synkopa v anamnéze.

Mánia alebo ťažká depresia v anamnéze.

Súčasná liečba inhibítormi monoaminoxidázy (MAO), alebo do 14 dní po ukončení liečby MAO. Podobne sa MAO nesmú podávať do 7 dní po ukončení liečby Priligy (pozri časť 4.5).

Súčasná liečba tioridazínom, alebo do 14 dní po ukončení liečby tioridazínom. Tioridazín sa nesmie užívať do 7 dní po ukončení liečby Priligy (pozri časť 4.5).

Súčasná liečba inhibítormi spätného vychytávania serotonínu [selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania serotonínu–norepinefrínu (SNRI), tricyklické antidepresíva (TCA)] alebo inými liekmi/rastlinnými produktmi so serotonergným účinkom [napr. L–tryptofán, triptany, tramadol, linezolid, lítium, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)] alebo do 14 dní po ukončení liečby týmito liekmi/rastlinnými produktmi. Tieto lieky/rastlinné produkty sa nesmú užívať do 7 dní po ukončení liečby Priligy (pozri časť 4.5).

Súčasná liečba vysoko účinnými inhibítormi CYP3A4 ako ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, sakvinavir, telitromycín, nefazodón, nelfinavir, atazanavir, atď. (pozri časť 4.5).

Stredne ťažké alebo ťažké poškodenie funkcie pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné odporúčania

Priligy je určený iba pre mužov s predčasnou ejakuláciou, ktorí spĺňajú všetky kritériá uvedené v časti 4.1 a 5.1. Priligy sa nemá predpísať mužom, u ktorých nebola diagnostikovaná predčasná ejakulácia. U mužov bez predčasnej ejakulácie nebola bezpečnosť stanovená a neexistujú údaje o účinku na oneskorenie ejakulácie.

Iné formy sexuálnej dysfunkcie

Pred liečbou majú lekári u pacientov starostlivo vyšetriť všetky iné formy sexuálnej dysfunkcie, vrátane erektilnej dysfunkcie. Priligy sa nemá používať u mužov s erektilnou dysfunkciou (ED), ktorí užívajú inhibítory PDE5 (pozri časť 4.5).

Ortostatická hypotenzia

Pred začatím liečby má lekár pacienta starostlivo vyšetriť, vrátane zistenia ortostatických príhod v anamnéze. Pred začatím liečby je potrebné urobiť ortostatický test (tlak krvi a tep, v ľahu a v stojí). V prípade, že je v anamnéze zaznamenaná alebo existuje podozrenie na ortostatickú reakciu, liečbe liekom Priligy sa treba vyhnúť.

V klinických štúdiách bola hlásená ortostatická hypotenzia. Ošetrojúci lekár musí pacienta dopredu upozorniť, že ak sa u neho objavia možné prodromálne príznaky, ako je točenie hlavy po postavení sa, musí si okamžite ľahnúť tak, aby bola hlava nižšie ako telo alebo sa posadiť s hlavou medzi kolenami, kým príznaky neustúpia. Lekár musí tiež pacienta upozorniť, aby po dlhšom ležaní alebo sedení nevstával veľmi rýchlo.

Samovražda/samovražedné myšlienky

Antidepressíva, vrátane SSRIs, v porovnaní s placebom zvyšovali riziko samovražedného myslenia a samovražednosti v krátkodobých štúdiách u detí a dospelých s veľkou depresívnou poruchou a inými psychickými poruchami. Krátkodobé štúdie nepreukázali zvýšenie rizika samovražednosti pri antidepressívach v porovnaní s placebom u dospelých starších ako 24 rokov. V klinických štúdiách s Priligy na liečbu predčasnej ejakulácie nebol pri vyhodnocovaní možných so samovraždou súvisiacich nežiaducich účinkov hodnotených prostredníctvom Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale alebo Beck Depression Inventory-II žiadny jasný náznak suicidality súvisiacej s liečbou.

Synkopa

Pacientov treba upozorniť, aby sa vyhli situáciám, ktoré by mohli viesť k zraneniu, vrátane vedenia vozidiel alebo obsluhy nebezpečných prístrojov v prípade, že sa vyskytne synkopa alebo jej prodromálne príznaky ako závraty alebo točenie hlavy (pozri časť 4.8).

Možné prodromálne príznaky, ako je nauzea, závrat/točenie hlavy a diaforéza, boli v porovnaní s placebom hlásené častejšie u pacientov liečených Priligy. Predpokladá sa, že prípady synkopy charakterizované stratou vedomia, bradykardiou alebo sínusovou zástavou pozorovanou u pacientov s monitorovacím prístrojom Holter, ktoré boli pozorované v klinických štúdiách, mali vazovagálny pôvod a väčšina z nich sa vyskytla v priebehu prvých 3 hodín po užití, po prvej užitej dávke alebo v súvislosti s procedúrami klinickej štúdie (napr. odber krvi, ortostatické manipulácie a meranie tlaku krvi). Možné prodromálne príznaky ako nauzea, závrat, točenie hlavy, palpitácia, asténia, zmätenosť a diaforéza, sa obyčajne vyskytli v priebehu prvých 3 hodín po užití dávky a často predchádzali synkopu. Pacienti musia byť poučení, že synkopa sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby s Priligy, buď s výskytom prodromálnych príznakov alebo bez nich. Predpisujúci lekár musí poučiť pacientov o význame dodržiavania správnej hydratácie a ako rozpoznať prodromálne znaky a príznaky, aby sa znížila pravdepodobnosť vážnych poranení súvisiacich s pádmi spôsobenými stratou vedomia. Ak sa u pacienta vyskytnú možné prodromálne príznaky, pacient si má okamžite ľahnúť tak, aby mal hlavu nižšie ako telo, alebo sa má posadiť s hlavou medzi kolenami, kým príznaky neustúpia; pacienta treba tiež upozorniť, aby sa v prípade synkopy alebo iných účinkov na CNS vyhol situáciám, pri ktorých môžu vzniknúť poranenia, vrátane vedenia vozidiel alebo obsluhy rizikových strojov (pozri časť 4.7).

Pacienti s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi

Pacienti s kardiovaskulárnymi ochoreniami boli vylúčení z klinických štúdií vo fáze 3. Riziko nežiaducich kardiovaskulárných dôsledkov synkopy (kardiálne synkopy a synkopy z iných príčin) je zvýšené u pacientov so štrukturálnymi kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. dokumentovanou obštrukciou výtoky, ochorením srdcových chlopní, stenózou karotídy a srdcovým arteriálnym ochorením). Neexistuje dostatok údajov na stanovenie, či sa toto zvýšené riziko vzťahuje aj na vazovagálnu synkopu u pacientov so základným kardiovaskulárnym ochorením.

Užívanie s „rekreačnými“ drogami

Pacientov treba poučiť, aby neužívali Priligy súčasne s „rekreačnými“ drogami.

Rekreačné drogy so serotonergným účinkom, ako ketamín, metylendioxyamfetamín (MDMA) a dietylamin kyseliny lysergovej (LSD) môžu v kombinácii s Priligy spôsobiť potenciálne závažné reakcie. Tieto reakcie zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na arytmiu, hypertermiu a serotonínový

syndróm. Užívanie Priligy s “rekreačnými” drogami so sedatívnymi vlastnosťami ako sú opiáty a benzodiazepíny, môže zvýšiť ospalosť a závraty.

Alkohol

Pacientov treba poučiť, aby neužívali Priligy súčasne s alkoholom.

Kombinovanie alkoholu s dapoxetínom môže zvýšiť neurokognitívne účinky, ktoré súvisia s alkoholom a tiež môže zvýrazniť neurokardiogénne nežiaduce účinky ako synkopa, a tým zvýšiť riziko náhodného poranenia. Preto treba pacientov upozorniť, aby počas užívania Priligy nepili alkohol (pozri časti 4.5 a 4.7).

Lieky s vazodilatačnými vlastnosťami

Priligy sa má predpisovať opatrne pacientom, ktorí užívajú lieky s vazodilatačnými vlastnosťami (ako antagonisty alfa-adrenergických receptorov a nitráty), vzhľadom k možnosti zníženia ortostatickej tolerancie (pozri časť 4.5).

Mierne účinné inhibítory CYP3A4

U pacientov, ktorí užívajú mierne účinné inhibítory CYP3A4, sa odporúča opatrnosť a dávka je obmedzená na 30 mg (pozri časti 4.2 a 4.5).

Vysoko účinné inhibítory CYP2D6

U pacientov, ktorí užívajú vysoko účinné inhibítory CYP2D6 alebo u pacientov, o ktorých sa vie, že sú pomalými metabolizérmi CYP2D6, je potrebná opatrnosť pri zvyšovaní dávky na 60 mg, pretože to môže zvýšiť expozíciu a v dôsledku toho sa môže zvýšiť výskyt a závažnosť nežiaducich účinkov, ktoré závisia od dávky (pozri časti 4.2, 4.5 a 5.2).

Mánia

Priligy sa nemá používať u pacientov s mániou/hypomániou alebo bipolárnou poruchou v anamnéze a liečba musí byť ukončená, ak sa u pacienta objavia príznaky týchto ochorení.

Záchvaty kŕčov

Vzhľadom na potenciál SSRI znižovať prah záchvatu kŕčov, liečba s Priligy musí byť ukončená u každého pacienta, u ktorého sa vyskytnú záchvaty kŕčov a pacienti s nestabilizovanou epilepsiou nesmú byť liečení liekom Priligy. Pacientov s kontrolovanou epilepsiou je potrebné dôkladne sledovať.

Pediatrická populácia

Priligy sa nemá používať u osôb mladších ako 18 rokov.

Depresia a/alebo psychické poruchy

U mužov so základnými znakmi a príznakmi depresie je pred začiatkom liečby s Priligy potrebné vylúčiť nediagnostikované depresívne poruchy. Súčasná liečba Priligy s antidepresívami, vrátane SSRI a SNRI, je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Ukončenie liečby depresie alebo úzkosti z dôvodu začatia liečby PE liekom Priligy sa neodporúča. Priligy nie je indikovaný na liečbu psychických porúch a nemá sa používať u mužov s poruchami ako napr. schizofrénia, alebo u tých, ktorí trpia komorbídnymi depresiami, pretože nie je možné vylúčiť zhoršenie príznakov depresie. Mohol by to byť dôsledok základnej psychickej poruchy alebo užívania lieku. Lekári musia pacientov povzbudiť, aby kedykoľvek hlásili akékoľvek úzkostné myšlienky alebo pocity a ak sa príznaky depresie počas liečby zhoršia, liečba liekom Priligy musí byť ukončená.

Krvácanie

V súvislosti so SSRI boli hlásené abnormality krvácania. U pacientov užívajúcich Priligy je potrebná opatrnosť, hlavne pri súčasnom užívaní liekov, o ktorých sa vie, že ovplyvňujú funkciu krvných doštičiek (napr. atypické antipsychotiká a fenotiazíny, kyselina acetylsalicylová, nesteroidné protizápalové lieky [NSAIDs], proti-doštičkové látky), alebo antikoagulancií (napr. warfarín), ako aj u pacientov s krvácaním alebo s poruchami koagulácie v anamnéze (pozri časť 4.5).

Poškodenie funkcie obličiek

Priligy sa neodporúča pacientom s ťažkým poškodením funkcie obličiek a opatrnosť je potrebná aj u pacientov s ľahkým alebo stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 5.2).

Príznaky po ukončení liečby

Náhle ukončenie liečby chronicky podávanými SSRI na liečbu chronických depresívnych porúch malo za následok hlásenie nasledovných príznakov: dysforická nálada, podráždenosť, nepokoj, závrat, zmyslové poruchy (napr. parestézia ako pocity po elektrickom šoku), úzkosť, zmätenosť, bolesť hlavy, letargia, emočná labilita, nespavosť a hypománia.

V dvojito zaslepenej klinickej štúdií u pacientov s PE na posúdenie príznakov po ukončení liečby po 62 dňoch buď denného dávkovania 60 mg Priligy alebo dávkovania podľa potreby sa preukázali ľahké príznaky v dôsledku vysadenia a pri prechode z denného dávkovania na placebo boli hlásené príznaky s mierne zvýšeným výskytom insomnie a závratu (pozri časť 5.1).

Poruchy oka

Použitie Priligy súviselo s účinkami na zrak, ako sú mydriáza a bolesť očí. Priligy sa má používať opatrne u pacientov so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo s rizikom glaukómu s uzavretým uhlom.

Intolerancia laktózy

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Potenciálne interakcie s inhibítormi monoaminoxidázy

U pacientov liečených kombináciou SSRI s inhibítorom monoaminoxidázy (MAO) boli hlásené závažné, niekedy fatálne reakcie vrátane hypertermie, rigidity, myoklonu, autonómnej nestability s možnými rýchlymi výkyvmi vitálnych funkcií a zmenami duševného stavu, ktoré zahŕňali extrémne vzrušenie s prechodom do delíria a kómy. Tieto reakcie boli tiež hlásené u pacientov, ktorí ukončili liečbu SSRI a začali užívať IMAO. U niektorých pacientov sa objavili príznaky pripomínajúce neuroleptický malígny syndróm. Údaje zo štúdií so zvieratami o účinkoch súčasného užívania SSRI a IMAO naznačujú, že tieto lieky môžu pôsobiť synergicky na zvýšenie krvného tlaku a evokovať behaviorálnu excitáciu. Preto sa Priligy nesmie užívať súčasne s IMAO, alebo do 14 dní po ukončení liečby s IMAO. Takisto sa IMAO nesmie užívať do 7 dní po ukončení liečby s Priligy (pozri časť 4.3).

Potenciálna interakcia s tioridazínom

Samostatné podávanie tioridazínu predlžuje QTc interval, čo je spojené so závažnými ventrikulárnymi arytmiami. Lieky ako Priligy, ktoré inhibujú izoenzým CYP2D6, inhibujú pravdepodobne metabolizmus tioridazínu, čo spôsobuje zvýšenie hladín tioridazínu, a preto sa očakáva ďalšie predĺženie QTc intervalu. Priligy sa preto nesmie užívať v kombinácii s tioridazínom alebo do 14 dní po ukončení liečby tioridazínom. Takisto sa tioridazín nesmie užívať do 7 dní po ukončení liečby s Priligy (pozri časť 4.3).

Lieky/rastlinné produkty so serotonergným účinkom

Takisto ako u iných SSRI môže súčasné užívanie so serotonergnými liekmi/rastlinnými produktmi [vrátane IMAO, L-tryptofánu, triptanov, tramadolu, linezolidu, SSRI, SNRI, lítia a prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)] viesť k výskytu účinkov spojených so serotonínom. Priligy sa preto nesmie užívať v kombinácii s inými SSRI, IMAO alebo serotonergnými liekmi/rastlinnými produktmi alebo do 14 dní po ukončení liečby týmito liekmi/rastlinnými produktmi. Takisto sa tieto lieky/rastlinné produkty nesmú užívať do 7 dní po ukončení liečby s Priligy (pozri časť 4.3).

Lieky ovplyvňujúce CNS

Užívanie Priligy v kombinácii s liekmi ovplyvňujúcimi CNS (napr. antiepileptiká, antidepresíva, antipsychotiká, anxiolytiká, sedatívne hypnotiká) nebolo u pacientov s predčasnou ejakuláciou systematicky hodnotené. V dôsledku toho je potrebná opatrnosť pri užívaní Priligy spolu s týmito liekmi.

Farmakokinetické interakcie

Účinky súčasne podávaných liekov na farmakokinetiku dapoxetínu

In vitro štúdie na ľudskej pečeni, obličkách a črevných mikrozómoch naznačujú, že dapoxetín je primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP2D6, CYP3A4 a flavín obsahujúcej monooxygenázy 1 (FMO1). Inhibítory týchto enzýmov preto môžu znižovať klírens dapoxetínu.

Inhibítory CYP3A4

Vysoko účinné inhibítory CYP3A4

Užitie ketokonazolu (200 mg dvakrát denne počas 7 dní) zvyšuje C_{max} a AUC_{inf} dapoxetínu (jednorazová dávka 60 mg) o 35 % a o 99 %. Ak sa zoberie do úvahy tak neviazaný dapoxetín, ako aj desmetyldapoxetín, môže pri súčasnom užití s vysoko účinnými inhibítormi CYP3A4 dôjsť k zvýšeniu C_{max} aktívnej frakcie približne o 25 % a AUC aktívnej frakcie môže byť dvojnásobné.

Zvýšenie C_{max} a AUC aktívnej frakcie môže byť výrazne zvýšené v časti populácie, ktorej chýba funkčný enzým CYP2D6, t.j. u pomalých metabolizérov CYP2D6, alebo v kombinácii s vysoko účinnými inhibítormi CYP2D6.

Preto je súbežné užívanie Priligy a silných inhibítorov CYP3A4, ako je ketokonazol, itraconazol, ritonavir, sakvinavir, telitromycín, nefazodón, nelfinavir a atazanavir, kontraindikované.

Grapefruitová šťava je tiež silným inhibítorom CYP3A4 a je potrebné vyhnúť sa jej požívaniu počas 24 hodín pred užitím Priligy (pozri časť 4.3).

Stredne účinné inhibítory CYP3A4

Súčasná liečba so stredne účinnými inhibítormi CYP3A4 (napr. erytromycín, klaritromycín, flukonazol, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamil, diltiazem) môže tiež viesť k signifikantne zvýšenej expozícii dapoxetínu a desmetyldapoxetínu, najmä u pomalých metabolizérov CYP2D6. Ak je dapoxetín kombinovaný s ktorýmkoľvek z týchto liekov, maximálna možná dávka dapoxetínu má byť 30 mg (pozri časti 4.2, 4.4 a nižšie).

Tieto dve opatrenia sa vzťahujú na všetkých pacientov, u ktorých nebolo dokázané, že sú podľa genotypu alebo fenotypu rýchlymi metabolizérmi CYP2D6. U pacientov, u ktorých bolo dokázané, že

sú rýchlymi metabolizérmi CYP2D6, sa odporúča maximálna dávka 30 mg dapoxetínu, ak sa dapoxetín kombinuje s vysoko účinným inhibítorom CYP3A4 a odporúča sa opatrnosť, ak sa dávka 60 mg dapoxetínu užíva súčasne so stredne účinným inhibítorom CYP3A4.

Vysoko účinné inhibítory CYP2D6

C_{max} dapoxetínu (jednorazová 60 mg dávka) sa zvýšila v prítomnosti fluoxetínu (60 mg/deň počas 7 dní) o 50 % a AUC_{inf} o 88 %. Treba vziať do úvahy, že tak neviazaný dapoxetín, ako aj desmetyldapoxetín, môže pri súčasnom užití s vysoko účinnými inhibítormi CYP2D6 zvýšiť C_{max} aktívnej frakcie približne o 50 % a AUC aktívnej frakcie môže byť dvojnásobné. Toto zvýšenie C_{max} a AUC aktívnej frakcie je porovnateľné so zvýšeniami očakávanými u pomalých metabolizérov CYP2D6 a môže mať za následok vyšší výskyt a závažnosť nežiaducich účinkov závislých od dávky (pozri časť 4.4).

Inhibítory PDE5

Priligy sa nemá používať u pacientov užívajúcich inhibítory PDE5 vzhľadom k možnému zníženiu ortostatickej tolerancie (pozri časť 4.4). Farmakokinetika dapoxetínu (60 mg) v kombinácii s tadalafilom (20 mg) a sildenafilom (100 mg) bola hodnotená v krížovo usporiadanej štúdií pri podaní jednej dávky. Tadalafil nemal vplyv na farmakokinetiku dapoxetínu. Sildenafil spôsobil mierne zmeny vo farmakokinetike dapoxetínu (22 % zvýšenie AUC_{inf} a 4 % zvýšenie C_{max}), ktoré sa nepovažujú za klinicky významné.

Súčasné užívanie Priligy a inhibítormi PDE5 môže vyústiť do ortostatickej hypotenzie (pozri časť 4.4). Účinnosť a bezpečnosť Priligy u pacientov s predčasnou ejakuláciou aj erektilnou dysfunkciou, ktorí boli súčasne liečení liekom Priligy a inhibítormi PDE5, neboli stanovené.

Účinky dapoxetínu na farmakokinetiku súčasne užívaných liekov

Tamsulozín

Súčasné užívanie jednorazovej dávky alebo opakovaných dávok 30 mg alebo 60 mg dapoxetínu pacientmi, ktorí užívajú denné dávky tamsulozínu, nespôsobilo zmeny vo farmakokinetike tamsulozínu. Pridanie dapoxetínu k tamsulozínu nespôsobilo zmenu v ortostatickom profile a nevyskytli sa rozdiely v ortostatických účinkoch medzi tamsulozínom kombinovaným buď s 30 alebo 60 mg dapoxetínu a samotným tamsulozínom. Priligy sa však musí opatrne predpisovať pacientom, ktorí užívajú antagonisty alfa-adrenergických receptorov, vzhľadom na možné zníženie ortostatickej tolerancie (pozri časť 4.4).

Lieky metabolizované CYP2D6

Opakované dávky dapoxetínu (60 mg/deň počas 6 dní), po ktorých nasledovala jednorazová 50 mg dávka dezipramínu, zvýšili priemernú hodnotu C_{max} dapoxetínu o 11 % a AUC_{inf} o 19 % v porovnaní s dezipramínom podávaným samostatne. Dapoxetín môže spôsobiť podobné zvýšenie plazmatických koncentrácií aj u iných liekov metabolizovaných CYP2D6. Klinický význam je pravdepodobne malý.

Lieky metabolizované CYP3A4

Opakované dávky dapoxetínu (60 mg/deň počas 6 dní) znížili AUC_{inf} midazolamu (jednorazová 8 mg dávka) približne o 20 % (rozpätie -60 až +18 %). Klinický význam účinku na midazolam je pravdepodobne malý u väčšiny pacientov. Zvýšenie aktivity CYP3A môže mať klinický význam u niektorých jedincov liečených súčasne liekmi metabolizovanými najmä CYP3A a s úzkym terapeutickým indexom.

Lieky metabolizované CYP2C19

Opakované dávky dapoxetínu (60 mg/deň počas 6 dní) neinhibovali metabolizmus jednorazovej dávky 40 mg omeprazolu. Dapoxetín pravdepodobne neovplyvňuje farmakokinetiku iných CYP2C19 substrátov.

Lieky metabolizované CYP2C9

Opakované dávky dapoxetínu (60 mg/deň počas 6 dní) neovplyvnili farmakokinetiku alebo farmakodynamiku jednorazovej dávky 5 mg glybenklamidu. Dapoxetín pravdepodobne neovplyvňuje farmakokinetiku iných CYP2C9 substrátov.

Warfarín a lieky, o ktorých je známe, že ovplyvňujú koaguláciu a/alebo funkciu krvných doštičiek

Neexistujú údaje hodnotiace účinok chronického užívania warfarínu s dapoxetínom; preto je u pacientov, ktorí chronicky užívajú warfarín, potrebná opatrnosť pri súčasnom užívaní dapoxetínu (pozri časť 4.4). V štúdií farmakokinetiky dapoxetínu (60 mg/deň počas 6 dní) neovplyvnil farmakokinetiku alebo farmakodynamiku (PT alebo INR) warfarínu po užití jednorazovej 25 mg dávky.

So SSRI boli hlásené prípady porúch krvácania (pozri časť 4.4).

Alkohol

Súčasné užitie jednorazovej dávky alkoholu 0,5 g/kg (asi 2 nápoje), neovplyvnilo farmakokinetiku dapoxetínu (jednorazová 60 mg dávka); dapoxetín v kombinácii s alkoholom však zvýšil somnolenciu a významne znížil vlastnú pozornosť. Farmakodynamické hodnotenia kognitívneho poškodenia (Digit Vigilance Speed, Digit Symbol Substitution Test) tiež preukázali aditívne účinky, ak sa dapoxetín užil spolu s alkoholom. Súčasné užívanie alkoholu a dapoxetínu zvyšuje výskyt a závažnosť nežiaducich účinkov ako je závrat, ospalosť, pomalé reflexy alebo zmenený úsudok. Kombinovanie alkoholu s dapoxetínom môže zvýšiť tieto alkoholom podmienené účinky a tiež môže prehĺbiť neurokardiogénne nežiaduce účinky ako je synkopa, a tým zvýšiť riziko náhodného poranenia; preto treba pacientov upozorniť, aby v priebehu užívania Priligy nepili alkohol (pozri časti 4.4 a 4.7).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Priligy nie je určený pre ženy.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé vplyvy s ohľadom na fertilitu, graviditu alebo embryonálny/fetálny vývoj (pozri časť 5.3).

Nie je známe, či sa dapoxetín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Priligy má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. U subjektov liečených dapoxetínom v klinických štúdiách boli hlásené: závrat, poruchy pozornosti, synkopa, rozmazané videnie a somnolencia. Preto musia byť pacienti upozornení, aby sa vyhli situáciám, pri ktorých môže dôjsť k poraneniu, vrátane vedenia vozidiel a obsluhy nebezpečných strojov.

Kombinácia alkoholu s dapoxetínom môže zvýšiť alkoholom podmienené neurokognitívne účinky a tiež môže zvýrazniť neurokardiogénne nežiaduce účinky ako synkopa a tým zvýšiť riziko náhodného poranenia; preto treba pacientov upozorniť, aby v priebehu užívania Priligy nepili alkohol (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách boli hlásené synkopa a ortostatická hypotenzia (pozri časť 4.4).

Nasledujúce nežiaduce reakcie na liek boli hlásené počas klinických štúdií fázy 3 najčastejšie a súviseli s dávkou: nauzea (11,0 % u 30 mg resp. 22,2 % u 60 mg podľa potreby v skupine s dapoxetínom), závrat (5,8 % resp. 10,9 %), bolesť hlavy (5,6 % resp. 8,8 %), hnačka (3,5 % resp. 6,9 %), insomnie (2,1 % resp. 3,9 %) a únava (2,0 % resp. 4,1 %). Nežiaduce účinky, ktoré najčastejšie viedli k prerušeniu liečby, boli nauzea (2,2 % pacientov liečených Priligy) a závrat (1,2 % pacientov liečených Priligy).

Prehľad nežiaducich účinkov v tabuľkách

Bezpečnosť Priligy bola hodnotená u 4224 pacientov s predčasnou ejakuláciou, ktorí sa zúčastnili piatich dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdií. Zo 4224 pacientov, 1616 užívalo 30 mg Priligy podľa potreby a 2608 užívalo 60 mg buď podľa potreby alebo jedenkrát denne.

V tabuľke 1 sú uvedené hlásené nežiaduce reakcie.

Tabuľka 1: Frekvencia nežiaducich reakcií (MedDRA)

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (> 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000)
Psychické poruchy		úzkosť, agitovanosť, nepokoj, insomnie, abnormálne sny, zníženie libida	depresia, depresívna nálada, euforická nálada, zmena nálady, nervozita, ľahostajnosť, apatia, stav zmätenosti, dezorientácia, abnormálne myšlienky, hypervigilancia, poruchy spánku, problém so zaspáním, budenie sa, nočné mory, bruxizmus, strata libida, anorgazmia	
Poruchy nervového systému	závrat, bolesť hlavy	somnolencia, porucha pozornosti, tremor, parestézia	synkopa, vazovagálna synkopa, posturálny závrat, akatízia, dysgeúzia, hypersomnia, letargia, sedácia, znížená úroveň vedomia	námahový závrat, náhle zaspávanie
Poruchy oka		rozmazané videnie	mydriáza (pozri časť 4.4), bolesť oka, poruchy videnia	
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus	vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			sínusová zástava, sínusová bradykardia, tachykardia	
Poruchy ciev		sčervenanie tváre	hypotenzia, systolická hypertenzia, návaly tepla	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka		kongescia dutín, zívanie		

a mediastína				
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	hnačka, vracanie, zápcha, bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, dyspepsia, flatulencia, žalúdočná nevoľnosť, distenzia brucha, sucho v ústach	bolesť brucha, bolesť v epigastriu	urgentné vyprázdňovanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva		hyperhidróza	svrbenie, studený pot	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		erektilná dysfunkcia	zlyhanie ejakulácie, porucha mužského orgazmu, parestézia mužských genitálií	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, podráždenosť	asténia, pocit tepla, pocit paniky, abnormálny pocit, pocit opitosti	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšenie krvného tlaku	zvýšenie srdcového rytmu, zvýšenie diastolického krvného tlaku, zvýšenie ortostatického krvného tlaku	

Nežiaduce účinky hlásené v dlhotrvajúcom 9-mesačnom otvorenom rozšírenom klinickom skúšaní boli konzistentné s nežiaducimi účinkami hlásenými v dvojito-zaslepených klinických štúdiách a žiadne iné nežiaduce účinky neboli hlásené.

Opis vybraných nežiaducich účinkov

V klinických štúdiách bola hlásená synkopa charakterizovaná stratou vedomia, bradykardiou alebo sínusovou zástavou a pozorovaná u pacientov s monitorovacím prístrojom Holter a predpokladá sa, že má súvis s užívaním lieku. Väčšina prípadov sa vyskytla počas prvých 3 hodín po užití dávky, po prvej dávke alebo v súvislosti s procedúrami vyplývajúcimi zo štúdie (ako odber krvi, ortostatický test a meranie tlaku krvi). Synkope často predchádzali prodromálne príznaky (pozri časť 4.4).

Výskyt synkopy a možných prodromálnych príznakov sa javí byť závislý od dávky, čo sa dokázalo vyššou incidenciou u pacientov liečených vyššími ako odporúčanými dávkami v klinických štúdiách fázy 3.

V klinických štúdiách bola hlásená ortostatická hypotenzia (pozri časť 4.4). V klinickom vývojovom programe lieku Priligy sa frekvencia synkopy charakterizovaná stratou vedomia menila v závislosti na sledovanej populácii a pohybovala sa od 0,06 % (30 mg) do 0,23% (60 mg) u jedincov z placebom kontrolovanej klinickej štúdie fázy 3 až do 0,64 % (kombinácia všetkých dávok) v klinických štúdiách fázy 1 na zdravých dobrovoľníkoch bez PE.

Osobitné skupiny pacientov

Opatrnosť je potrebná pri zvýšení dávky na 60 mg u pacientov užívajúcich silné inhibítory CYP2D6 alebo pri zvýšení dávky na 60 mg u pacientov so známym genotypom slabých metabolizérov CYP2D6 (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.2).

Účinky z vynechania lieku

Náhle prerušenie chronicky podávaných SSRI pri liečbe chronických depresívnych porúch podľa hlásení vyústilo do nasledovných príznakov: dysforická nálada, podráždenosť, agitovanosť, závraty, senzorické poruchy (napr. parestézia ako pocit elektrošoku), úzkosť, zmätenosť, bolesť hlavy, letargia, emočná labilita, insomnia a hypománia.

Výsledky štúdie bezpečnosti preukázali mierne vyššiu incidenciu príznakov z vynechania lieku – ľahkej alebo stredne ťažkej insomnie a závratu u jedincov, ktorí prešli na placebo po 62 dňoch každodenného užívania.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V

4.9 Predávkovanie

Žiadny prípad predávkovania nebol hlásený.

V klinických farmakologických štúdiách s Priligy s dennými dávkami až do 240 mg (dve 120 mg dávky užitú s odstupom 3 hodín) sa nevyskytli žiadne neočakávané nežiaduce účinky. Všeobecné príznaky predávkovania so SSRI zahŕňajú nežiaduce reakcie vyvolané serotonínom ako somnolencia, gastrointestinálne poruchy ako nauzea a vracanie, tachykardia, tremor, agitovanosť a závrat.

V prípade predávkovania sa podľa potreby aplikujú štandardné podporné opatrenia. Vzhľadom na silnú väzbu na bielkoviny a vysoký distribučný objem dapoxetínumchloridu je nepravdepodobné, že by pomohla nútená diuréza, dialýza, hemoperfúzia alebo výmenná transfúzia. Nie je známe žiadne špecifické antidotum pre Priligy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné urologiká, ATC kód: G04BX14

Mechanizmus účinku

Dapoxetín je účinný selektívny inhibítor spätného vychytávania serotonínu (SSRI) s IC_{50} 1,12 nM, zatiaľ čo jeho hlavné ľudské metabolity, desmetyldapoxetín ($IC_{50} < 1,0$ nM) a didesmetyldapoxetín ($IC_{50} = 2,0$ nM) sú rovnaké alebo menej účinné (dapoxetín-N-oxid ($IC_{50} = 282$ nM)).

U ľudí je ejakulácia primárne sprostredkovaná sympatickým nervovým systémom. Priebeh ejakulácie začína v spinálnom reflexnom centre, je sprostredkovaný mozgovým kmeňom, ktorý je na začiatku ovplyvnený počtom jadier v mozgu (mediálne preoptické a paraventrikulárne jadrá).

Predpokladá sa, že mechanizmus účinku dapoxetínu v liečbe predčasnej ejakulácie je spojený s inhibíciou neuronálneho spätného vychytávania serotonínu a následného zosilnenia účinku neurotransmitera na pre- a postsynaptické receptory.

U potkanov dapoxetín inhibuje ejakulačný vylučovací reflex pôsobením na supraspinálnej úrovni v rámci laterálneho paragigantocelulárneho jadra (LPGi). Postgangliotické sympatické vlákna, ktoré inervujú semenné vezikuly, semenovody, prostatu, bulbouretrálne svaly a hrdlo močového mechúra, zapríčiňujú ich kontrakcie koordinovaným spôsobom tak, aby bola dosiahnutá ejakulácia. Dapoxetín ovplyvňuje tento ejakulačný reflex u potkanov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Priligy v liečbe predčasnej ejakulácie bola preukázaná v piatich, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách, v ktorých bolo randomizovaných spolu 6081 pacientov. Pacienti boli vo veku od 18 rokov a starší a v anamnéze mali skúsenosť s PE vo väčšine pohlavných stykov počas 6 mesiacov pred zaradením do štúdie. Predčasná ejakulácia bola definovaná podľa diagnostických kritérií DSM-IV: krátky ejakulačný čas (intravaginálny ejakulačný latenčný čas [IELT, z angl. intravaginal ejaculatory latency time; čas od vniknutia do vagíny po intravaginálnu ejakuláciu] ≤ 2 minúty meraný pomocou stopiek v štyroch štúdiách), nedostatočná kontrola nad ejakuláciou, významné osobné ťažkosti alebo medziľudské problémy spôsobené týmto stavom.

Pacienti s inými typmi sexuálnej dysfunkcie, vrátane erektilnej dysfunkcie, alebo pacienti, ktorí užívali inú formu farmakoterapie na liečbu PE, boli zo všetkých štúdií vylúčení.

Výsledky všetkých randomizovaných štúdií boli konzistentné. Účinnosť bola preukázaná po 12 týždňoch liečby. Jedna štúdia zahŕňala pacientov z EÚ aj mimo EÚ a liečba trvala 24 týždňov. V štúdií bolo randomizovaných 1162 pacientov, 385 na placebo, 388 na Priligy 30 mg podľa potreby a 389 na Priligy 60 mg podľa potreby. Priemer a medián priemeru IELT na konci štúdie sú uvedené nižšie v tabuľke 2 a kumulatívne rozdelenie subjektov, ktorí dosiahli aspoň určitú hladinu priemerného IELT na konci štúdie, je uvedené nižšie v tabuľke 3. Ďalšie štúdie a zlúčené analýzy údajov v 12. týždni poskytli zhodné údaje.

Tabuľka 2: Priemer najmenších štvorcov a medián priemeru IELT na konci štúdie*

Priemerný IELT	Placebo	Priligy 30 mg	Priligy 60 mg
Medián	1,05 min	1,72 min	1,91 min
Rozdiel oproti placebo [95% CI]		0,6 min** [0,37; 0,72]	0,9 min** [0,66; 1,06]
Priemer najmenších štvorcov	1,7 min	2,9 min	3,3 min
Rozdiel oproti placebo [95% CI]		1,2 min** [0,59; 1,72]	1,6 min** [1,02; 2,16]

* Východisková hodnota prenesená na pacientov bez údajov po začatí liečby.

**Rozdiel bol štatisticky významný (p-hodnota $\leq 0,001$).

Tabuľka 3: Jedinci, ktorí dosiahli aspoň určitú hladinu priemerného IELT na konci štúdie*

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
$\geq 4,0$	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

* Východisková hodnota prenesená na pacientov bez údajov po začatí liečby.

Prdlženie magnitudy IELT súviselo s východiskovým IELT a medzi jednotlivými subjektmi sa líšilo. Klinická významnosť liečebných účinkov Priligy bola ďalej preukázaná prostredníctvom výsledkov meraní hlásených viacerými pacientmi a analýzou respondérov.

Respondér bol definovaný ako subjekt, u ktorého bola zvýšená kontrola ejakulácie aspoň o 2 kategórie a ťažkosti spojené s ejakuláciou boli znížené najmenej o 1 kategóriu. Štatisticky významne väčší počet pacientov reagoval v skupinách liečených s Priligy v porovnaní s placebom na konci štúdie v 12. alebo 24. týždni. V 12. týždni (zlučená analýza) bol vyšší podiel respondérov v skupinách s dapoxetínom 30 mg (11,1 % - 95 % CI [7,24; 14,87]) a 60 mg (16,4 % - 95 % CI [13,01; 19,75]) v porovnaní so skupinou s placebom.

Klinická významnosť liečebných účinkov Priligy je zastúpená liečenou skupinou pre liečebný parameter „Celkový klinický dojem zo zmeny (CGIC, z angl. Clinical Global Impression of Change), kde boli pacienti požiadaní, aby porovnali svoju predčasnú ejakuláciu od začiatku štúdie; možné odpovede boli v rozsahu od oveľa lepší po oveľa horší. Na konci štúdie (24. týždeň) 28,4 % (skupina s 30 mg) a 35,5 % (skupina s 60 mg) subjektov označilo svoj stav ako „lepší“ alebo „oveľa lepší“ v porovnaní so 14 % u placeba, kým 53,4 % resp. 65,6 % subjektov liečených 30 mg resp. 60 mg dapoxetínu označilo svoj stav ako aspoň „trochu lepší“ v porovnaní s 28,8 % u placeba.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Dapoxetín je rýchlo absorbovaný s maximálnymi plazmatickými koncentráciami (C_{max}) približne 1-2 hodiny po užití tablety. Absolútna biologická dostupnosť je 42 % (rozpätie 15–76 %), a zvýšenia expozície (AUC a C_{max}) úmerné dávke sa pozorujú medzi 30 a 60 mg dávkami. Po viacnásobných dávkach sa hodnoty AUC dapoxetínu a aktívneho metabolitu desmetyldapoxetínu (DED) zvyšujú približne o 50 % v porovnaní s hodnotami AUC po jednorazovej dávke.

Príjem potravy s vysokým obsahom tukov mierne znižuje C_{max} (o 10 %) a mierne zvyšuje AUC (o 12 %) a mierne predlžuje čas pre dosiahne maximálnej koncentrácie dapoxetínu. Tieto zmeny nie sú klinicky významné. Priligy sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

In vitro sa viac ako 99 % dapoxetínu viaže na ľudské plazmatické bielkoviny. Aktívny metabolit desmetyldapoxetín (DED) je na 98,5 % viazaný na bielkoviny. Dapoxetín má priemerný objem distribúcie v rovnovážnom stave 162 l.

Biotransformácia

In vitro štúdie ukazujú, že dapoxetín je metabolizovaný systémom viacerých enzýmov v pečeni a v obličkách, predovšetkým CYP2D6, CYP3A4 a flavín obsahujúcou monooxygenázou (FMO1). Po perorálnom užití ^{14}C -dapoxetínu, bol dapoxetín extenzívne metabolizovaný na viacero metabolitov predovšetkým prostredníctvom nasledovných biotransformačných procesov: N-oxidácia, N-demetylácia, naftylhydroxylácia, glukuronidácia a sulfatácia. Existuje dôkaz presystémového "first-pass" metabolizmu po perorálnom užití.

Intaktný dapoxetín a dapoxetín-N-oxid boli najčastejšie cirkulujúcimi zložkami v plazme. *In vitro* štúdie viazanosti a transportu ukazujú, že dapoxetín-N-oxid je inaktívny. Ďalšie metabolity zahŕňajúce desmetyldapoxetín a didesmetyldapoxetín tvorili menej než 3 % všetkých cirkulujúcich s liekom súvisiacich látok v plazme. *In vitro* štúdie viazanosti naznačujú, že DED, ktorý je ekvipotentný k dapoxetínu a didesmetyldapoxetínu má približne 50 % účinnosť v porovnaní s dapoxetínom (pozri časť 5.1). Neviazané expozície (AUC a C_{max}) DED sú približne 50 % resp. 23 % neviazanej expozície dapoxetínu.

Eliminácia

Metabolity dapoxetínu boli primárne vylučované močom ako konjugáty. Nezmenená účinná látka nebola v moči zachytená. Po perorálnom užití má dapoxetín úvodný (dispozičný) biologický polčas približne 1,5 hodiny, s plazmatickou hladinou menej ako 5 % maximálnej koncentrácie o 24 hodín po dávke a terminálny polčas približne 19 hodín. Terminálny polčas DED je približne 19 hodín.

Farmakokinetika v osobitných populáciách

Metabolit DED sa podieľa na farmakologickom účinku Priligy, hlavne ak je expozícia DED zvýšená. Nižšie je uvedený nárast parametrov aktívnej frakcie u niektorých populácií. To je výsledok expozície neviazaného dapoxetínu a DED. DED je potenciou ekvivalentný k dapoxetínu. Odhady predpokladajú rovnakú distribúciu DED do CNS, ale nie je to potvrdené.

Rasa

Analýza štúdie klinickej farmakológie po jednorazovom užití 60 mg dapoxetínu ukázala, že medzi belochmi, černochoami, hispáncami a aziatmi nie je štatisticky významný rozdiel. Klinická štúdia porovnávajúca farmakokinetiku dapoxetínu u Japoncov a belochov ukázala, že u Japoncov je vzhľadom k nižšej telesnej hmotnosti o 10 % až 20 % vyššia hladina v plazme (AUC a maximálna koncentrácia). Nepredpokladá sa, že táto mierne zvýšená expozícia má klinický význam.

Staršia populácia (65 rokov a viac)

Analýza štúdie klinickej farmakológie po jednorazovom užití 60 mg dapoxetínu ukázala, že neexistujú významné rozdiely vo farmakokinetických parametroch (c_{max} , AUC_{inf} , t_{max}) medzi zdravými staršími mužmi a zdravými mladými mužmi. Účinnosť a bezpečnosť nebola v tejto populácii stanovená (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie obličiek

Klinická farmakologická štúdia jednorazového dávkovania s použitím 60 mg dapoxetínu sa uskutočnila u subjektov s ľahkým (CrCL 50 až 80 ml/min), stredne ťažkým (CrCL 30 až < 50 ml/min) a ťažkým poškodením funkcie obličiek (CrCL < 30 ml/min) a u subjektov s normálnou funkciou obličiek (CrCL > 80 ml/min). Nepozorovala sa žiadna tendencia k zvyšovaniu AUC dapoxetínu s poklesom funkcie obličiek. AUC u subjektov s ťažkým poškodením funkcie obličiek bola približne dvojnásobok tej u subjektov s normálnou funkciou obličiek, hoci u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek sú k dispozícii iba obmedzené údaje. Farmakokinetika dapoxetínu sa nehodnotila u pacientov, ktorí potrebujú renálnu dialýzu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s miernym poškodením funkcie pečene je C_{max} voľného dapoxetínu znížená o 28 % a AUC voľného dapoxetínu sa nemení. C_{max} a AUC voľnej aktívnej frakcie (súčet expozície voľnému dapoxetínu a desmetyldapoxetínu) boli znížené o 30 % a 5 % v uvedenom poradí. U pacientov so stredne závažným poškodením funkcie pečene je C_{max} voľného dapoxetínu výrazne nezmenená (pokles o 3 %) a AUC voľného dapoxetínu je zvýšená o 66 %. C_{max} voľnej aktívnej frakcie sa výrazne nezmenila, AUC sa dvojnásobne zvýšila.

U pacientov so závažným poškodením funkcie pečene bola C_{max} voľného dapoxetínu znížená o 42 %, ale AUC voľného dapoxetínu bola zvýšená o približne 223 %. C_{max} a AUC aktívnej frakcie mali podobné zmeny (pozri časti 4.2 a 4.3).

Polymorfizmus CYP2D6

V štúdiu klinickej farmakológie po jednorazovom užití 60 mg dapoxetínu boli plazmatické koncentrácie u pomalých metabolizérov CYP2D6 vyššie ako u rýchlych metabolizérov CYP2D6 (približne o 31 % vyššie pre C_{max} a o 36 % vyššie pre AUC_{inf} dapoxetínu a o 98 % vyššie pre C_{max} a o 161 % vyššie pre AUC_{inf} desmetyldapoxetínu). Aktívna frakcia Priligy môže byť zvýšená približne o 46 % pre C_{max} a približne o 90 % pre AUC. Tento nárast môže viesť k vyššiemu výskytu a závažnosti nežiaducich účinkov závislých od dávky (pozri časť 4.2). Bezpečnosť Priligy u pomalých metabolizérov CYP2D6 má byť osobitne kontrolovaná pri súčasnom užívaní iných liekov, ktoré môžu inhibovať metabolizmus dapoxetínu, ako sú stredne a vysoko účinné inhibítory CYP3A4 (pozri časti 4.2 a 4.3).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Úplné farmakologické posúdenie bezpečnosti, toxicity po opakovanom užití, genotoxicity, karcinogenity, pravdepodobnosti závislosti/vysadenia liečby, fototoxicity a vývojovej reprodukčnej toxicity dapoxetínu bolo robené na predklinických druhoch (myš, potkan, králik, pes a opica) až do maximálne tolerovaných dávok pre každý druh. Vzhľadom na rýchlejšiu biologickú premenu u predklinických druhov než u človeka, sa znaky farmakokinetickej expozície (C_{max} a $AUC_{0-24\text{ hr}}$) pri maximálne tolerovanej dávke v niektorých štúdiách blížia k hodnotám pozorovaným u človeka. Násobky dávky normalizovanej na telesnú hmotnosť však boli viac ako 100-násobné. V žiadnej z týchto štúdií neboli identifikované klinicky relevantné riziká pre človeka.

V štúdiách s perorálnym užívaním nebol dapoxetín karcinogénny u potkanov pri dennom užívaní v priebehu asi dvoch rokov v dávkach až do 225 mg/kg/deň, čo predstavuje približne dvojnásobnú expozíciu (AUC) u mužov, ktorí užívali maximálnu odporúčanú dávku pre človeka (MRHD, z angl. Maximum Recommended Human Dose) 60 mg. Dapoxetín užívaný v maximálnej možnej dávke 100 mg/kg počas 6 mesiacov a 200 mg/kg počas 4 mesiacov nespôsobil tumory ani u myši Tg.rasH2. U myši boli expozície dapoxetínu v rovnovážnom stave po 6 mesačnom perorálnom užívaní 100 mg/kg/deň nižšie ako expozície pozorované klinicky po jednorazovej dávke 60 mg.

Nebol pozorovaný žiadny účinok na plodnosť, reprodukčnú schopnosť alebo morfológiu pohlavných orgánov u samcov alebo samíc potkanov a neboli pozorované žiadne známky embryotoxicity u potkanov a králikov. Štúdie reprodukčnej toxicity nezahŕňali štúdie, ktoré by hodnotili riziko nežiaducich účinkov po expozícii v perinatálnom a postnatálnom období.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
koloidný oxid kremičitý
stearát horečnatý

Obal tablety:

monohydrát laktózy
hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
triacetín
čierny oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC–PE–PVDC/Alu blister s detským bezpečnostným uzáverom obsahujúci 1, 2, 3 a 6 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek sa nesmie likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Berlin-Chemie AG
(Menarini Group)
Glienicke Weg 125
D-12489 Berlín, Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

30 mg: 87/0117/12-S

60 mg: 87/0118/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29.február 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4.február 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2021