

Allegato I  
Riassunto delle caratteristiche del prodotto

**Priligy**  
**30mg - 60mg**

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Priligy 30 mg compresse rivestite con film

Priligy 60 mg compresse rivestite con film

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene dapoxetina cloridrato, equivalente a 30 mg o a 60 mg di dapoxetina.

Eccipiente: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse rivestite con film da 30 mg sono di colore grigio chiaro, rotonde, convesse e con impresso su un lato "30" all'interno di un triangolo.

Le compresse rivestite con film da 60 mg sono di colore grigio, rotonde, convesse e con impresso su un lato "60" all'interno di un triangolo.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE

04.1 Indicazioni terapeutiche

Priligy è indicato per il trattamento dell'eiaculazione precoce (EP) in uomini di età compresa tra 18 e 64 anni.

Le condizioni di seguito riportate sono quelle che sono state utilizzate per definire la patologia negli studi clinici sull'EP:

- Tempo di latenza eiaculatoria intravaginale (intravaginal ejaculatory latency time - IELT) inferiore ai due minuti; e
- Eiaculazione persistente o ricorrente alla minima stimolazione sessuale, prima, durante o appena dopo la penetrazione e prima che il paziente lo desideri; e
- Spiccato disagio personale o difficoltà interpersonale conseguente all'EP; e
- Scarso controllo dell'eiaculazione.

04.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere per evitare di sentire un sapore amaro. Si raccomanda di assumere le compresse con almeno un bicchiere pieno d'acqua. Qualora si manifestasse una sincope o i suoi sintomi prodromici, come capogiri o sensazione di stordimento, i pazienti devono essere avvertiti di evitare situazioni in cui possano provocare danni, compresa la guida o la conduzione di macchinari pericolosi (vedere paragrafo 4.4).

Uomini adulti (di età compresa tra 18 e 64 anni)

Prima di iniziare il trattamento, il medico deve raccogliere un'attenta anamnesi clinica,

concentrandosi su eventi ortostatici passati ed effettuare anche un test ortostatico (misurazione della pressione arteriosa e della frequenza del polso, con il paziente supino e in posizione eretta). Se il paziente rivela un'anamnesi positiva per reazioni ortostatiche, oppure un test ortostatico evidenzia questo tipo di reazione, è necessario evitare il trattamento con Priligy. La dose iniziale raccomandata per tutti i pazienti è di 30 mg, da assumere al bisogno, circa 1 -3 ore prima dell'attività sessuale. La frequenza di dosaggio massima raccomandata è di una volta ogni 24 ore. Se l'effetto della dose da 30 mg non è sufficiente e gli effetti collaterali sono accettabili, è possibile aumentare la dose fino a quella massima raccomandata di 60 mg.

Se il paziente ha avuto reazioni ortostatiche alla dose iniziale, la dose non deve essere aumentata a 60 mg.

Priligy può essere assunto durante o lontano dai pasti (vedere paragrafo 5.2).

Il medico che opta per l'impiego di Priligy nel trattamento dell'eiaculazione precoce, deve valutare i rischi e i benefici riportati dal paziente in seguito all'assunzione del prodotto medicinale dopo le prime quattro settimane di trattamento o dopo 6 dosi, per definire il rapporto rischio/beneficio e decidere se è opportuno continuare il trattamento con Priligy.

Anziani (di età pari o superiore a 65 anni)

I profili di efficacia e di sicurezza di Priligy non sono stati stabiliti nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni a causa dell'insufficienza di dati a disposizione in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Bambini e adolescenti

Priligy non deve essere impiegato in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Pazienti con disfunzione renale

Si raccomanda cautela nei pazienti affetti da disfunzione renale di grado lieve o moderato. L'uso di Priligy non è raccomandato in pazienti con disfunzione renale grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con disfunzione epatica

L'uso di Priligy è controindicato nei pazienti con disfunzione epatica di grado moderato e grave (classe B e C di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Metabolizzatori lenti del CYP2D6 o pazienti trattati con potenti inibitori del CYP2D6

Si raccomanda cautela se si aumenta la dose a 60 mg nei pazienti noti per appartenere al genotipo dei metabolizzatori lenti del CYP2D6 o nei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP2D6 (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Pazienti trattati con potenti o moderati inibitori del CYP3A4

È controindicato l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4. Nei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con moderati inibitori del CYP3A4 la dose è limitata a 30 mg ed è raccomandata cautela (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

#### 04.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Condizioni patologiche significative a carico del cuore come:

- Insufficienza cardiaca (NYHA classe II-IV)
- Anomalie della conduzione (blocco AV di secondo o terzo grado o sindrome del seno malato) non trattate con pacemaker permanente
- Cardiopatia ischemica significativa
- Cardiopatia valvolare significativa.

Trattamento concomitante con inibitori delle mono-amino-ossidasi (IMAO), o entro 14 giorni dall'interruzione del trattamento con un IMAO. Analogamente, non deve essere somministrato alcun IMAO entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento concomitante con tioridazina, o entro 14 giorni dall'interruzione del

trattamento con tioridazina. Analogamente, tioridazina non deve essere somministrata entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento concomitante con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (selective serotonin reuptake inhibitors -SSRI), inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors -SNRI), antidepressivi triciclici (tricyclic antidepressants - TCA) o altri prodotti medicinali/erboristici ad effetto serotoninergico [p.es., L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, litio, erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*)] o entro 14 giorni dall'interruzione del trattamento con questi prodotti medicinali/erboristici. Analogamente, questi prodotti medicinali/erboristici non devono essere somministrati entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 come ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazodone, nelfinavir, atazanavir, ecc. (vedere paragrafo 4.5).

Disfunzione epatica di grado moderato e grave.

#### 04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

##### Generale

Priligy è indicato solo in uomini affetti da EP. Non è stato accertato il profilo di sicurezza e non esistono dati sugli effetti del ritardo dell'eiaculazione in uomini non affetti da EP.

Impiego con droghe ad uso ricreativo (recreational drugs)

È necessario informare i pazienti di non assumere Priligy in associazione a droghe ricreative (recreational drugs). Le droghe ad uso ricreativo con attività serotoninergica come chetamina, metilendiossimetamfetamina (MDMA) e dietilammide dell'acido lisergico (lysergic acid diethylamide -LSD) possono portare a reazioni potenzialmente gravi se associate a Priligy. Queste reazioni comprendono, a titolo esemplificativo ma non limitativo, aritmia, ipertermia e sindrome serotoninergica. L'impiego di Priligy con droghe ricreative aventi proprietà sedative, come per esempio i narcotici e le benzodiazepine, può aumentare ulteriormente la sonnolenza e i capogiri.

##### Etanolo

L'associazione di alcool e dapoxetina può aumentare gli effetti neurocognitivi dell'alcool e può anche accrescere gli eventi avversi neurocardiogeni come la sincope, aumentando pertanto il rischio di lesioni accidentali. Si raccomanda quindi ai pazienti di evitare di bere alcool durante il trattamento con Priligy (vedere paragrafi 4.5 e 4.7).

##### Sincope

Nel programma di sviluppo clinico di Priligy, la frequenza della sincope, descritta come perdita di conoscenza, variava in base alla popolazione studiata ed è risultata compresa fra 0,06% (30 mg) e 0,23% (60 mg) per i soggetti arruolati negli studi clinici di Fase 3 controllati con placebo e 0,64% (tutte le dosi analizzate insieme) per gli studi di Fase 1 condotti su volontari sani non affetti da EP.

Sintomi potenzialmente prodromici come nausea, capogiri/sensazione di stordimento e diaforesi sono stati segnalati con maggior frequenza fra i pazienti trattati con Priligy rispetto a quelli del gruppo placebo. Nei pazienti che hanno ricevuto la dose di Priligy da 30 mg negli studi clinici di Fase 3, sono stati segnalati nausea nell'11,0% dei casi, capogiri nel 5,8% e iperidrosi/diaforesi nello 0,8%. Nei pazienti che hanno ricevuto la dose di Priligy da 60 mg negli studi clinici di Fase 3, sono stati segnalati nausea nel 21,2% dei casi, capogiri nell'11,7% e iperidrosi/diaforesi nell'1,5%. Inoltre, l'insorgenza di sincope e dei possibili sintomi prodromici pare essere dose-dipendente, come dimostrato dalla maggiore incidenza fra i pazienti trattati con dosi più elevate di quelle raccomandate negli studi clinici di Fase 3.

I casi di sincope, descritti come perdita di conoscenza, osservati negli studi clinici, sono stati ritenuti ad eziologia vasovagale e la maggior parte si è manifestata nelle prime 3 ore dall'assunzione del farmaco, dopo la prima dose o in associazione a procedure correlate allo studio clinico (come prelievo di sangue, manovre ortostatiche, misurazioni della pressione arteriosa). I possibili sintomi prodromici, come nausea, capogiri, sensazione di stordimento, palpitazioni, astenia, confusione e diaforesi si manifestano di norma entro le prime 3 ore dall'assunzione del farmaco e precedono spesso la sincope. I pazienti devono essere informati della possibilità di insorgenza di una sincope, con o senza sintomi prodromici, in qualsiasi momento, durante il loro trattamento con Priligy. I medici curanti devono informare i pazienti sull'importanza di mantenere un'idratazione adeguata e su come riconoscere i segni ed i sintomi prodromici, per ridurre la probabilità di gravi lesioni associate a cadute per perdita di conoscenza. Se il paziente avverte i possibili sintomi prodromici, deve immediatamente distendersi in modo che la testa sia più bassa del resto del corpo o sedersi con la testa fra le ginocchia fino a che i sintomi non scompaiano e prestare attenzione alle situazioni in cui potrebbe causare danni, comprese la guida e la conduzione di macchinari pericolosi, qualora si manifestassero sincope o altri effetti sul SNC (vedere paragrafo 4.7).

L'associazione di alcool e dapoxetina può accrescere gli eventi avversi neurocardiogeni come la sincope, aumentando pertanto il rischio di lesioni accidentali. Si raccomanda quindi ai pazienti di evitare di bere alcool durante il trattamento con Priligy.

I soggetti con patologie cardiovascolari di base sono stati esclusi dagli studi clinici di Fase 3. Il rischio di eventi avversi cardiovascolari derivanti dalla sincope (sincope cardiaca e sincope a diversa eziologia) è aumentato nei pazienti con patologie cardiovascolari strutturali di base (p.es., ostruzione documentata dell'efflusso, cardiopatia valvolare, stenosi carotidea e coronaropatia). I dati sono insufficienti per determinare se questo aumento di rischio si estenda o meno alla sincope vasovagale in pazienti con patologia cardiovascolare di base.

#### Ipotensione ortostatica

Prima di iniziare la terapia, è necessario eseguire un test ortostatico. In caso di anamnesi positiva per reazione ortostatica (documentata o sospetta), è necessario evitare il trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.2).

Negli studi clinici è stata segnalata la comparsa di ipotensione ortostatica. Il medico curante deve informare prima il paziente che, in caso di possibili sintomi prodromici, come sensazione di stordimento subito dopo essersi alzato in piedi, deve immediatamente distendersi in modo che la testa sia più bassa del resto del corpo o sedersi con la testa fra le ginocchia fino a che i sintomi non scompaiano. Il medico curante deve anche informare il paziente di non alzarsi rapidamente dopo essere rimasto coricato o seduto a lungo. Inoltre, Priligy deve essere prescritto con cautela nei pazienti che assumono prodotti medicinali con proprietà di vasodilatazione (come antagonisti dei recettori alfa adrenergici, nitrati, inibitori della PDE5), a causa di una possibile riduzione della tolleranza ortostatica (vedere paragrafo 4.5).

#### Inibitori moderati del CYP3A4

Si consiglia cautela nei pazienti che assumono inibitori moderati del CYP3A4 e la dose deve essere limitata a 30 mg (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

#### Potenti inibitori del CYP2D6

Si raccomanda cautela se si aumenta la dose a 60 mg nei pazienti che assumono potenti inibitori del CYP2D6 o se si aumenta la dose a 60 mg nei pazienti noti per appartenere al

genotipo dei metabolizzatori lenti del CYP2D6, poiché questo può aumentare l'esposizione al farmaco e quindi l'incidenza e la gravità degli eventi avversi dose-dipendenti (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.2).

#### Suicidio/pensieri suicidi

Rispetto al placebo, gli antidepressivi, compresi gli SSRI, hanno aumentato il rischio di pensieri suicidi e di tendenze suicide negli studi a breve termine condotti in bambini ed adolescenti affetti da disturbo depressivo maggiore (DDM) e da altri disturbi psichiatrici. Gli studi a breve termine non hanno evidenziato alcun incremento del rischio di tendenze suicide in adulti di età superiore ai 24 anni che assumevano antidepressivi, rispetto al gruppo assegnato al placebo. Negli studi clinici con Priligy per il trattamento dell'eiaculazione precoce, non c'è stata una netta evidenza di tendenze suicide associate al trattamento.

#### Mania

Priligy non deve essere somministrato a pazienti con anamnesi positiva per mania/ipomania o disturbo bipolare e deve essere interrotto in quei pazienti che sviluppano i sintomi di questi disturbi.

#### Crisi convulsive

A causa della capacità potenziale degli SSRI di ridurre la soglia convulsiva, Priligy deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano crisi convulsive ed evitato nei pazienti con epilessia instabile. I pazienti affetti da epilessia controllata devono essere attentamente monitorati.

Impiego nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni

Priligy non deve essere impiegato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.

#### Depressione concomitante e disturbi psichiatrici

Gli uomini con segni e sintomi depressivi di base, devono essere valutati prima di prescrivere loro il trattamento con Priligy, per escludere disturbi depressivi non diagnosticati. Il trattamento concomitante di Priligy e antidepressivi, fra cui gli SSRI e i SNRI, è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Non è raccomandato sospendere il trattamento in atto per depressione o ansia, al fine di iniziare la somministrazione di Priligy per il trattamento dell'EP. Priligy non è indicato per disturbi psichiatrici e non deve essere impiegato negli uomini affetti da disturbi come schizofrenia, o in quelli affetti da depressione concomitante, poiché non si può escludere un peggioramento della sintomatologia associata alla depressione. Questo potrebbe essere il risultato di un disturbo psichiatrico di base o di una terapia farmacologica. I medici devono incoraggiare i pazienti a segnalare eventuali pensieri o sensazioni di angoscia in qualsiasi momento e, se durante il trattamento si manifestano segni e sintomi depressivi, è necessario sospendere l'assunzione di Priligy.

#### Emorragia

Con gli SSRI sono state segnalate emorragie anomale. È pertanto necessario prestare attenzione nei pazienti che assumono Priligy, soprattutto in associazione a prodotti medicinali noti per esercitare un effetto sulla funzione piastrinica (p.es., antipsicotici atipici e fenotiazine, acido acetilsalicilico, farmaci antiinfiammatori non steroidei [FANS], antiaggreganti piastrinici) o anticoagulanti (p.es., warfarin), così come nei pazienti con un'anamnesi positiva per emorragie o disturbi della coagulazione (vedere paragrafo 4.5).

#### Disfunzione renale

L'uso di Priligy non è raccomandato nei pazienti affetti da disfunzione renale grave e si

raccomanda cautela nei pazienti con disfunzione renale di grado lieve o moderato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Effetti da interruzione della somministrazione

È stato segnalato che la sospensione repentina di SSRI somministrati cronicamente, impiegati per il trattamento di disturbi depressivi cronici, genera i seguenti sintomi: disforia, irritabilità, agitazione, capogiri, disturbi sensoriali (p.es., parestesia, come sensazioni da shock elettrico), ansia, confusione, cefalea, letargia, labilità emotiva, insonnia e ipomania. Tuttavia, uno studio clinico in doppio cieco condotto in pazienti con EP, volto alla valutazione degli effetti dell'interruzione della terapia dopo 62 giorni di somministrazione, giornaliera o al bisogno, di una dose di Priligy da 60 mg, non ha evidenziato sindrome da astinenza, mentre si è riscontrata solo una lieve evidenza clinica di sintomi da sospensione con un'incidenza appena superiore per l'insonnia lieve o moderata e per i capogiri nei pazienti che sono passati dalla somministrazione giornaliera al placebo (vedere paragrafo 5.1). Risultati analoghi sono stati osservati in un secondo studio clinico in doppio cieco con una fase di trattamento di 24 settimane a dosi di 30 e di 60 mg, al bisogno, seguita da 1 settimana di valutazione dei sintomi dopo interruzione del trattamento.

#### Intolleranza al lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

### 04.5 Interazioni

#### Interazioni farmacodinamiche

##### Possibilità di interazione con inibitori delle mono-amino-ossidasi

Fra i pazienti che assumono un SSRI in associazione a un inibitore delle mono-amino-ossidasi (IMAO), sono stati segnalati casi di gravi reazioni, talvolta letali, fra cui ipertermia, rigidità, mioclonia, instabilità autonoma con eventuali fluttuazioni rapide dei segni vitali e variazioni dello stato mentale, che comprendono agitazione estrema in grado di evolvere fino al delirio e al coma. Queste reazioni sono state segnalate anche nei pazienti che hanno iniziato ad assumere un IMAO subito dopo aver interrotto un SSRI. Alcuni casi si sono presentati con caratteristiche analoghe alla sindrome neurolettica maligna. I dati sugli animali, relativi agli effetti dell'associazione di un SSRI e di un IMAO, indicano che questi prodotti medicinali possono agire sinergicamente aumentando la pressione arteriosa ed evocando eccitazione comportamentale. Pertanto, Priligy non deve essere assunto in associazione a un IMAO, o entro 14 giorni dalla sospensione del trattamento con un IMAO. Analogamente, un IMAO non deve essere somministrato entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.3).

##### Possibilità di interazione con tioridazina

La tioridazina somministrata singolarmente produce il prolungamento dell'intervallo del QTc, associato a gravi aritmie ventricolari. I prodotti medicinali come Priligy che inibiscono l'isoenzima CYP2D6, sembrano inibire il metabolismo della tioridazina e si ritiene che il conseguente incremento dei livelli di tioridazina aumenti il prolungamento dell'intervallo del QTc. Priligy non deve essere impiegato in associazione a tioridazina o entro 14 giorni dalla sospensione del trattamento con tioridazina. Analogamente, tioridazina non deve essere somministrata entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.3).

#### Prodotti medicinali/erboristici con effetto serotoninergico

Analogamente ad altri SSRI, la co-somministrazione di prodotti medicinali/erboristici serotoninergici (compresi IMAO, L-triptofani, triptani, tramadolo, linezolid, SSRI, SNRI, litio e preparazioni a base di erba di san Giovanni (*Hypericum perforatum*)) può portare ad effetti associati alla serotonina. Priligy non deve essere impiegato in associazione ad altri SSRI, IMAO o altri prodotti medicinali/erboristici serotoninergici o entro 14 giorni dalla sospensione del trattamento con questi prodotti medicinali/erboristici. Analogamente, questi prodotti medicinali/erboristici non devono essere somministrati entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.3).

#### Prodotti medicinali con effetto sul SNC

L'impiego di Priligy in associazione a prodotti medicinali con effetto sul SNC non è stato valutato in modo sistematico nei pazienti con eiaculazione precoce. Di conseguenza, si raccomanda cautela se è necessario co-somministrare Priligy e tali farmaci.

#### Interazioni farmacocinetiche

Effetti della co-somministrazione di prodotti medicinali sul profilo farmacocinetico della dapoxetina

Studi in vitro condotti su microsomi epatici, renali e intestinali umani, indicano che la dapoxetina è metabolizzata principalmente mediante CYP2D6, CYP3A4 e flavina monoossigenasi 1 (FMO1). Pertanto, gli inibitori di questi enzimi possono ridurre la clearance della dapoxetina.

#### Inibitori del CYP3A4

##### Potenti inibitori del CYP3A4

La somministrazione del ketoconazolo (200 mg due volte al dì per 7 giorni) ha aumentato C<sub>max</sub> e AUC<sub>inf</sub> della dapoxetina (60 mg in dose singola) rispettivamente del 35% e del 99%. Prendendo in considerazione il contributo sia della frazione libera della dapoxetina, sia della desmetildapoxetina, la C<sub>max</sub> della frazione attiva può aumentare di circa il 25% e l'AUC della frazione attiva può raddoppiare, se vengono assunti potenti inibitori del CYP3A4.

L'aumento della C<sub>max</sub> e dell'AUC della frazione attiva può incrementare marcatamente nella fetta di popolazione che manifesta una perdita funzionale del CYP2D6, vale a dire i metabolizzatori lenti del CYP2D6, o quando il farmaco viene associato a potenti inibitori del CYP2D6.

Pertanto, l'uso concomitante di Priligy e di potenti inibitori del CYP3A4, come ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazodone, nelfinavir e atazanavir è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

##### Inibitori moderati del CYP3A4

L'uso concomitante di inibitori moderati del CYP3A4 (vale a dire eritromicina, claritromicina, fluconazolo, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamil, diltiazem) può dar luogo, anch'esso, a un significativo incremento dell'esposizione a dapoxetina e desmetildapoxetina, soprattutto nei metabolizzatori lenti del CYP2D6. Se la dapoxetina è associata a uno qualsiasi di questi farmaci, la dose massima di dapoxetina deve essere di 30 mg (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e successivi).

Queste misure si applicano a tutti i pazienti a meno che non sia stato verificato mediante genotipizzazione o fenotipizzazione che il paziente è un metabolizzatore rapido del CYP2D6. Nei pazienti risultati essere metabolizzatori rapidi del CYP2D6, si raccomanda la dose massima di 30 mg, se la dapoxetina è associata ad un potente inibitore del CYP3A4 e si raccomanda cautela se la dapoxetina è assunta in dosi da 60 mg insieme a un

inibitore moderato del CYP3A4.

#### Potenti inibitori del CYP2D6

C<sub>max</sub> e AUC<sub>inf</sub> della dapoxetina (60 mg in dose singola) sono aumentati rispettivamente del 50% e dell'88%, in presenza della fluoxetina (60 mg/die per 7 giorni). Prendendo in considerazione il contributo sia della frazione libera della dapoxetina, sia della desmetildapoxetina, la C<sub>max</sub> della frazione attiva può aumentare di circa il 50% e l'AUC della frazione attiva può raddoppiare, se vengono assunti potenti inibitori del CYP2D6. Questi incrementi di C<sub>max</sub> e di AUC della frazione attiva sono simili a quelli previsti per i metabolizzatori lenti del CYP2D6 e possono risultare in una maggiore incidenza e gravità degli eventi avversi dose-dipendenti (vedere paragrafo 4.4).

#### Inibitori della PDE5

Il profilo farmacocinetico della dapoxetina (60 mg) in associazione a tadalafil (20 mg) e sildenafil (100 mg) è stato valutato in uno studio crossover con dose singola. Tadalafil non incide sul profilo farmacocinetico della dapoxetina. Sildenafil ha causato lievi variazioni nel profilo farmacocinetico della dapoxetina (aumento del 22% di AUC<sub>inf</sub> e del 4% di C<sub>max</sub>), non ritenute clinicamente significative. Tuttavia, Priligy deve essere prescritto con cautela nei pazienti che assumono inibitori della PDE5, a causa di una possibile riduzione della tolleranza ortostatica (vedere paragrafo 4.4).

Effetti della dapoxetina sul profilo farmacocinetico dei prodotti medicinali somministrati contemporaneamente

#### Tamsulosina

La co-somministrazione di dosi singole o multiple di dapoxetina da 30 mg o 60 mg a pazienti che assumono giornalmente tamsulosina, non ha generato variazioni del profilo farmacocinetico della tamsulosina. La co-somministrazione di dapoxetina e tamsulosina non ha modificato il profilo ortostatico né ci sono state differenze sugli effetti ortostatici fra tamsulosina associata a dosi di dapoxetina da 30 o 60 mg e tamsulosina somministrata singolarmente. Tuttavia, Priligy deve essere prescritto con cautela a pazienti che assumono antagonisti dei recettori alfa adrenergici, a causa di una possibile riduzione della tolleranza ortostatica (vedere paragrafo 4.4).

#### Prodotti medicinali metabolizzati dal CYP2D6

Dosi multiple di dapoxetina (60 mg/die per 6 giorni) seguite da una dose singola di desipramina da 50 mg, hanno aumentato la C<sub>max</sub> e l'AUC<sub>inf</sub> medie di desipramina, rispettivamente di circa l'11% e del 19%, rispetto alla somministrazione singola di desipramina. La dapoxetina può dar luogo a unincremento analogo delle concentrazioni plasmatiche di farmaci metabolizzati dal CYP2D6. È probabile che la rilevanza clinica sia esigua.

#### Prodotti medicinali metabolizzati dal CYP3A4

Dosi multiple di dapoxetina (60 mg/die per 6 giorni) hanno ridotto l'AUC<sub>inf</sub> di midazolam (8 mg in dose singola) di circa il 20% (intervallo da -60 a +18%). La rilevanza clinica dell'effetto su midazolam è probabilmente esigua nella maggior parte dei pazienti. L'aumento dell'attività del CYP3A può essere di rilevanza clinica in alcuni pazienti trattati contemporaneamente con un prodotto medicinale metabolizzato principalmente dal CYP3A e con una finestra terapeutica ristretta.

#### Prodotti medicinali metabolizzati dal CYP2C19

Dosi multiple di dapoxetina (60 mg/die per 6 giorni) non hanno inibito il metabolismo di una



dosesingola da 40 mg di omeprazolo. È improbabile che la dapoxetina incida sul profilo farmacocinetico degli altri substrati del CYP2C19.

#### Prodotti medicinali metabolizzati dal CYP2C9

Dosi multiple di dapoxetina (60 mg/die per 6 giorni) non hanno inciso sul profilo farmacocinetico ofarmacodinamico di una singola dose di gliburide da 5 mg. È improbabile che la dapoxetina incida sul profilo farmacocinetico degli altri substrati del CYP2C9.

#### Warfarin

Non esistono dati che valutino l'effetto dell'impiego cronico di warfarin con dapoxetina. Occorre pertanto osservare cautela quando la dapoxetina è somministrato a pazienti che assumono warfarin in modo cronico (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, dapoxetina (60 mg/die per 6 giorni) non ha inciso sul profilo farmacocinetico o farmacodinamico (PT o INR) del warfarin, dopo una singola dose da 25 mg.

#### Etanolo

La co-somministrazione di una singola dose di etanolo, 0,5 g/kg (circa 2 bicchieri di bevande alcoliche), non incide sul profilo farmacocinetico della dapoxetina (60 mg in dose singola). Tuttavia, la dapoxetina in associazione all'etanolo aumenta la sonnolenza e riduce significativamente la sensazione di stato d'allerta. Le misurazioni farmacodinamiche del deficit cognitivo (Digit Vigilance Speed, Digit Symbol Substitution Test) hanno mostrato anche un effetto additivo, quando Priligy è stato co-somministrato con etanolo. L'uso concomitante di alcool e dapoxetina aumenta la possibilità che si verifichino reazioni avverse, come capogiri, sonnolenza, riflessi lenti, o giudizio alterato, oppure aumenta la loro gravità. L'associazione di alcool e dapoxetina può accrescere questi effetti alcool-correlati e può anche esacerbare gli eventi avversi neurocardiogeni come la sincope, aumentando pertanto il rischio di lesioni accidentali. I pazienti devono quindi essere avvertiti di evitare l'assunzione di alcool quando assumono Priligy (vedere paragrafi 4.4 e 4.7).

#### 04.6 Gravidanza e allattamento

L'uso di Priligy non è indicato nelle donne.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza o sviluppo embrionale/fetale (vedere paragrafo 5.3).

Non è noto se la dapoxetina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno umano.

#### 04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

La dapoxetina ha un'influenza scarsa o moderata sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Negli studi clinici sono stati segnalati, nei pazienti che avevano assunto dapoxetina, capogiri, disturbi dell'attenzione, sincope, vista offuscata e sonnolenza. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di evitare situazioni che possono provocare danni, compresi la guida o l'uso di macchinari pericolosi.

L'associazione di alcool e dapoxetina può accrescere gli effetti neurocognitivi alcool-correlati e può anche esacerbare gli eventi avversi neurocardiogeni come la sincope, aumentando pertanto il rischio di lesioni accidentali. I pazienti devono quindi essere avvertiti di evitare l'assunzione di alcool quando assumono Priligy (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### 04.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di Priligy è stata valutata in 4.224 pazienti affetti da eiaculazione precoce che

hanno preso parte a cinque studi clinici in doppio cieco, controllati con placebo. 1.616 pazienti su 4.224, hanno ricevuto una dose di Priligy da 30 mg al bisogno e 2.608 hanno ricevuto una dose di Priligy da 60 mg, al bisogno o una volta al dì.

La sincope, descritta come perdita di conoscenza, è stata segnalata negli studi clinici ed è ritenuta farmaco-correlata. Nella maggioranza dei casi si è manifestata nelle prime 3 ore dall'assunzione del farmaco, dopo la prima dose o in associazione a procedure correlate allo studio clinico quali prelievo di sangue, manovre ortostatiche, misurazioni della pressione arteriosa. Sintomi prodromici hanno spesso preceduto la sincope (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici è stata segnalata ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse più comunemente riportate durante gli studi clinici sono state cefalea, capogiri, nausea, diarrea, insonnia e affaticamento. Gli eventi avversi più comuni che hanno portato alla sospensione del trattamento sono stati nausea (2,2% dei pazienti trattati con Priligy) e capogiri (1,2% dei pazienti trattati con Priligy).

La Tabella 1 illustra le reazioni avverse da farmaco che sono state segnalate.

Tabella 1: Frequenza delle reazioni avverse da farmaco

Classificazione per sistemi e organi Reazioni avverse da farmaco

Molto comune ( $\geq 1/10$ ) Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Disturbi psichiatrici

Insonnia, ansia, agitazione, irrequietezza, riduzione della libido, sogni anomali

Depressione, umore depresso, nervosismo, incubi, disturbi del sonno, bruxismo, umore euforico, indifferenza, apatia, umore alterato, insonnia iniziale, insonnia intermedia, anorgasmia, stato confusionale, ipervigilanza, disorientamento, perdita della libido

Patologie del sistema nervoso

Capogiri, cefalea Sonnolenza, alterazione dell'attenzione, tremore, parestesia  
Disgeusia, ipersonnia, letargia, sedazione, riduzione del livello di coscienza, sincope, sincope vasovagale, capogiri posturali, acatisia, Capogiri da sforzo, Colpi di sonno improvvisi

Patologie dell'occhio

Visione offuscata, Midriasi, disturbi visivi

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Tinnito Vertigini

Patologie cardiache

Arresto sinusale, bradicardia sinusale, tachicardia

Patologie vascolare

Vampate di calore, ipotensione, ipertensione sistolica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Congestione sinusale, sbadiglio

Patologie gastrointestinali

Nausea Diarrea, bocca secca, vomito, costipazione, dolore addominale, dolore nella

regione addominale superiore, dispepsia, flatulenza, fastidio allo stomaco, distensione dell'addome Fastidio addominale, fastidio epigastrico, Defecazione urgente

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo  
Iperidrosi, Prurito, sudorazione fredda

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Disfunzione erettile, Mancanza di eiaculazione, parestesia degli organi genitali maschili, disturbo dell'orgasmo maschile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Affaticamento, irritabilità Astenia, sentirsi accaldato, sentirsi nervoso, sentirsi strano, sentirsi ubriaco

#### 04.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

In uno studio di farmacologia clinica con Priligy non si sono manifestati eventi avversi inaspettati con dosi giornaliere fino a 240 mg (due dosi da 120 mg somministrate a 3 ore di distanza). In linea di massima, i sintomi da sovradosaggio di SSRI comprendono reazioni avverse mediate dalla serotonina, come sonnolenza, disturbi gastrointestinali quali nausea e vomito, tachicardia, tremore, agitazione e capogiri.

Nei casi di sovradosaggio, se necessario, devono essere adottate misure standard di supporto. A causa dell'elevato legame proteico e del vasto volume di distribuzione della dapoxetina cloridrato, è improbabile che diuresi forzata, dialisi, emoperfusione e scambio trasfusione rechino beneficio. Non è noto alcun antidoto specifico per Priligy.

#### 05.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

05.1 Proprietà farmacodinamiche - Inizio Pagina.

Categoria farmacoterapeutica: altri urologici, codice ATC: codice temporaneo G04BX; codice permanente non ancora assegnato

Meccanismo di azione

Si suppone che il meccanismo d'azione della dapoxetina nell'eiaculazione precoce sia correlato all'inibizione della ricaptazione neuronale della serotonina e al conseguente potenziamento dell'azione del neurotrasmettitore sui recettori pre-e post-sinaptici.

L'eiaculazione umana è principalmente mediata dal sistema nervoso simpatico. Il processo eiaculatorio trae origine da un centro del riflesso spinale, mediato dal tronco cerebrale, che è inizialmente influenzato da numerosi nuclei cerebrali (nucleo preottico mediano e nucleo paraventricolare). Nel ratto, la dapoxetina inibisce il riflesso eiaculatorio dell'espulsione agendo a livello soprasspinale con il nucleo laterale paragigantocellulare (LPGi) come struttura cerebrale necessaria per ottenere l'effetto. Le fibre nervose post-gangliari simpatiche, che innervano le vescichette seminali, dotto deferente, prostata, muscoli bulbouretrali e collo vescicale, generano, in modo coordinato, la relativa contrazione degli organi innervati, per ottenere l'eiaculazione. La dapoxetina modula questo riflesso eiaculatorio nei ratti, causando un aumento della latenza di scarica del riflesso dei motoneuroni del nervo pudendo (PMRD) e una riduzione della durata di scarica (PMRD).

Studi clinici

L'efficacia di Priligy nel trattamento dell'eiaculazione precoce è stata stabilita in cinque studi clinici in doppio cieco, controllati con placebo, in cui sono stati randomizzati in totale 6.081 pazienti. I pazienti avevano un'età pari o superiore a 18 anni e un'anamnesi positiva per EP nella maggior parte dei rapporti sessuali, nei 6 mesi precedenti l'arruolamento.

Inoltre, in quattro dei cinque studi clinici, i pazienti avevano un tempo di latenza eiaculatoria intravaginale (intravaginal ejaculatory latency time - IELT; tempo intercorso dalla penetrazione vaginale al momento dell'eiaculazione intravaginale)  $\leq 2$  minuti in un minimo del 75% di rapporti sessuali valutabili durante il periodo basale. I pazienti con altre forme di disfunzione sessuale, compresa la disfunzione erettile, o quelli che utilizzavano altre forme di farmacoterapia per il trattamento dell'EP, sono stati esclusi da tutti gli studi. In quattro studi su cinque, l'endpoint primario dell'IELT medio è stato misurato mediante l'impiego di un cronometro, durante ogni episodio di rapporto sessuale.

I risultati di tutti gli studi randomizzati sono stati coerenti. In uno studio clinico rappresentativo per la durata di trattamento più lunga (24 settimane), sono stati randomizzati 1.162 pazienti, 385 al trattamento con placebo, 388 al trattamento con una dose di Priligy da 30 mg al bisogno e 389 al trattamento con una dose di Priligy da 60 mg al bisogno. L'IELT medio al basale e all'endpoint dello studio per tutti i gruppi di trattamento è illustrato nella Figura 1. Gli aumenti della media aritmetica dell'IELT all'endpoint della settimana 24 sono stati statisticamente significativi ( $p < 0,001$ ) nei gruppi di trattamento con Priligy rispetto a quelli del gruppo placebo. L'entità del prolungamento dell'IELT è stata correlata all'IELT basale ed è risultata variabile fra i singoli pazienti. La rilevanza clinica degli effetti del trattamento con Priligy sono descritti di seguito in termini di tassi di risposta segnalati dai pazienti.

Figura 1: Media (+/-DS) dell'IELT medio (min) nel tempo -Studio R096769-PRE-3001

	Dimensione del campione (N) per ogni visita nella Figura 1											
	Basale	Dopo la prima dose			Sett. 4	Sett. 8	Sett. 12	Sett. 24			Sett. 24	
	Sett. 16	Sett. 20	Sett. 24	Sett. 24	Sett. 12	Sett. 12	Sett. 24	Sett. 24	Sett. 24	Sett. 24	Sett. 24	Sett. 24
Placebo	382	339	332	280	238	221	195	182	339	339		
DPX 30 mg al bisogno		385	363	356	303	264	240	221	218	363	363	
DPX 60 mg al bisogno		387	355	347	287	249	229	214	198	355	355	

Gruppo di trattamento: ----○ placebo, ----◇ DPX 30 mg al bisogno Endpoint (trattamento settimana 12) = LPOCF alla settimana 12. Endpoint (trattamento settimana 24) = LPOCF alla settimana 24.

LPOCF (last post-baseline observation carried forward) è l'ultima osservazione effettuata dopo il basale.

Oltre all'endpoint primario dell'IELT medio, il significativo beneficio farmacologico recato al paziente nello studio clinico sopra citato, è stato dimostrato utilizzando una definizione della risposta al trattamento composita ovvero costituita da un insieme di almeno un aumento di 2 categorie del controllo dell'eiaculazione più almeno una riduzione di 1 categoria del disagio correlato all'eiaculazione. In ogni gruppo di pazienti in trattamento con Priligy, una percentuale maggiore rispetto al gruppo placebo, in maniera statisticamente significativa, ha risposto al trattamento, iniziando dalla settimana 4 fino alla settimana 24 compresa ( $p = 0,003$  per dapoxetina 30 mg rispetto al placebo alla settimana 16, tutti gli altri confronti  $p \leq 0,001$ ). Sono stati osservati anche un significativo calo del disagio soggettivo e un significativo miglioramento della soddisfazione del paziente in merito al rapporto sessuale. I miglioramenti alle settimane 12 e 24 relativi agli endpoint chiave secondari, sono presentati nella Tabella 2.

Tabella 2: Percentuale di pazienti con miglioramento degli endpoint chiave secondari nello studio R096769-PRE-3001

Endpoint chiave secondari (all'LPOCF)*	Placebo %	Priligy 30 mg %	Priligy 60
--	-----------	-----------------	------------

mg %

Risposta composita al trattamento (variazione  $\geq 2$  del controllo e  $\leq -1$  del disagio) Settimana 12 Settimana 24 (n=346) 12,1 13,0 (n=359) 27,3\* 25,3\* (n=353) 34,0\* 37,1\*

Variazione  $\leq -1$  del disagio Settimana 12 Settimana 24 (n=347) 46,1 47,8 (n=360) 63,1\* 60,0\* (n=353) 65,4\* 68,6\*

Variazione  $\geq 1$  della soddisfazione Settimana 12 Settimana 24 (n=347) 31,7 35,7 (n=359) 51,3\* 48,5\* (n=353) 56,1\* 55,8\*

\* valore  $p < 0,001$  per Priligy rispetto a placebo; LPOCF (last post-baseline observation carried forward) è l'ultima osservazione effettuata dopo il basale.

La Tabella 3 fornisce la distribuzione dell'outcome di risposta per gruppo di trattamento, secondo la scala di valutazione globale del cambiamento (Clinical Global Impression of Change -CGIC), in cui viene richiesto ai pazienti di valutare la propria eiaculazione precoce rispetto all'inizio dello studio, secondo parametri che variano da "Molto meglio" a "Molto peggio".

Tabella 3: Riassunto della CGIC alla settimana 24 (LPOCF)\*; Studio clinico R096769-PRE3001

Outcome di risposta valutato con la CGIC	Placebo n (%)	Priligy 30 mg n (%)**	Priligy 60 mg n (%)**
Nessuna variazione o peggioramento ***	236 (68,0%)	152 (42,3%)	97 (27,6%)
Lievemente meglio	57 (16,4%)	97 (27,0%)+	117 (33,2%)+
Meglio	41 (11,8%)	74 (20,6%)	96 (27,3%)
Molto meglio	13 (3,7%)	36 (10,0%)	42 (11,9%)
Totale	347 (100%)	359 (100%)	352 (100%)

\*LPOCF (last post-baseline observation carried forward) è l'ultima osservazione effettuata dopo il basale

\*\* Il valore del p a due code  $< 0,001$  sia per la dose di Priligy da 30 mg versus placebo, sia per la dose di Priligy da 60 mg versus placebo (usando il test di van Elteren che controlla l'IELT al basale, aggregato per centro e che mostra che la distribuzione valutata con la CGIC nei gruppi trattati con Priligy è stata migliore, in modo significativamente significativo, di quella del gruppo placebo).

\*\*\* Nessuna variazione o peggioramento comprende Nessuna variazione, Lievemente peggio, Peggio o Molto peggio

+Tasso di risposta CGIC almeno Lievemente meglio: placebo (32%), Priligy 30 mg (57,7%) e Priligy 60 mg (72,4%) con valore  $p < 0,0001$  per Priligy 30 mg versus placebo e Priligy 60 mg versus placebo.

Gli effetti dell'interruzione della somministrazione cronica giornaliera e al bisogno di una dose di Priligy da 60 mg per il trattamento dell'eiaculazione precoce, sono stati valutati in uno studio clinico in doppio cieco, controllato con placebo, per gruppi paralleli, in cui sono stati randomizzati 1.238 pazienti. I pazienti hanno ricevuto placebo o una dose di Priligy da 60 mg, una volta al giorno o al bisogno, per 62 giorni, seguiti da un periodo della durata di 7 giorni di valutazione dei sintomi da sospensione osservati dopo un trattamento aggiuntivo con Priligy o con placebo. Gli effetti dell'interruzione improvvisa del trattamento sono stati misurati utilizzando uno strumento di valutazione clinica, la DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms), che richiede di indicare i segni e i sintomi associati alla sospensione del trattamento con inibitori della ricaptazione della serotonina. Per ciascun paziente, la sindrome da sospensione è stata definita come un aumento del punteggio DESS settimanale di almeno 4 punti dal giorno 63 al giorno 70. In questo studio clinico, non c'è stata alcuna chiara evidenza di sindrome da sospensione (astinenza) una volta interrotta la terapia con Priligy. I dati relativi agli eventi avversi,

coerentemente all'assenza di sindrome da sospensione basata sui valori della DESS, hanno mostrato una scarsa evidenza clinica dei sintomi da sospensione. Risultati analoghi sono stati osservati in un secondo studio clinico in doppio cieco con una fase di trattamento di 24 settimane in cui venivano somministrate dosi da 30 e da 60 mg al bisogno, seguita da 1 settimana di valutazione dei sintomi dopo interruzione del trattamento.

## 05.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La dapoxetina è assorbita rapidamente con concentrazioni plasmatiche massime (C<sub>max</sub>) che si raggiungono in circa 1-2 ore dopo l'assunzione della compressa. La biodisponibilità assoluta è del 42% (intervallo 15-76%).

Il consumo di pasti ad elevato contenuto di grassi ha ridotto di poco la C<sub>max</sub> (del 10%) e aumentato di poco l'AUC (del 12%) della dapoxetina e ritardato lievemente il tempo necessario al raggiungimento delle concentrazioni di picco della dapoxetina. Queste variazioni non sono clinicamente significative. Priligy può essere assunto durante o lontano dai pasti.

### Distribuzione

Più del 99% della dapoxetina si lega in vitro alle proteine sieriche umane. Il metabolita attivo, desmetildapoxetina (DED) si lega alle proteine per il 98,5%. La dapoxetina pare avere una distribuzione rapida con un volume di distribuzione medio allo stato stazionario di 162 l. Dopo somministrazione endovenosa nell'uomo, i valori stimati per l'emivita media iniziale, intermedia e finale per la dapoxetina sono stati rispettivamente di 0,10, 2,19 e 19,3 ore.

### Biotrasformazione

Gli studi condotti in vitro suggeriscono che la dapoxetina è eliminata da sistemi enzimatici multipli a livello epatico e renale, principalmente CYP2D6, CYP3A4 e flavina monoossigenasi 1 (FMO1). Dopo somministrazione orale in uno studio clinico appositamente disegnato per esaminare il metabolismo della dapoxetina marcata con isotopo radioattivo del carbonio <sup>14</sup>C, la dapoxetina è stata ampiamente metabolizzata a metaboliti multipli, principalmente attraverso le seguenti vie di biotrasformazione: N-ossidazione, N-demetilazione, idrossilazione del naftile, glucuronidazione e solfazione. Dopo somministrazione orale, c'è evidenza di un metabolismo presistemico di primo passaggio.

La dapoxetina immodificata e la dapoxetina-N-ossido sono risultate le principali molecole circolanti nel plasma. Gli studi in vitro mostrano che la dapoxetina-N-ossido è inattiva in una batteria di studi in vitro di legame e di trasporto. Altri metaboliti comprendono desmetildapoxetina e didemetildapoxetina, che contribuiscono per meno del 3% al totale del materiale circolante correlato al farmaco. Gli studi in vitro di legame indicano che DED è equipotente alla dapoxetina e che didemetildapoxetina ha circa il 50% della potenza della dapoxetina. L'esposizione alla frazione non legata di DED è 1/3 dell'esposizione alla frazione libera della dapoxetina. La C<sub>max</sub> della frazione non legata di DED è stimata fra il 20% e il 25% della C<sub>max</sub> della dapoxetina, in assenza di fattori intrinseci od estrinseci che possano modificare i livelli di esposizione.

### Eliminazione

I metaboliti della dapoxetina vengono eliminati principalmente nelle urine, come coniugati. La molecola attiva non modificata non è stata individuata nelle urine. La dapoxetina ha

una rapida eliminazione, come evidenziato da una bassa concentrazione (inferiore al 5% del picco) 24 ore dopo la somministrazione. È stato osservato un accumulo minimo di dapoxetina dopo la somministrazione giornaliera. L'emivita terminale è di circa 19 ore dopo somministrazione orale.

#### Profilo farmacocinetico nelle popolazioni speciali

Il metabolita DED contribuisce all'effetto farmacologico di Priligy, in particolare quando la concentrazione di DED aumenta. Di seguito si illustra l'incremento dei parametri relativi alla frazione attiva in alcune popolazioni speciali. Si tratta della somma della frazione non legata di dapoxetina e di DED. DED è equipotente alla dapoxetina. La stima presuppone una distribuzione equa di DED nel SNC, ma non è noto se ciò si verifichi anche in questo caso.

#### Razza

Le analisi di studi di farmacologia clinica dopo dose singola di dapoxetina da 60 mg non hanno indicato differenze statisticamente significative fra la popolazione caucasica, nera, ispanica e asiatica. Uno studio clinico condotto per confrontare il profilo farmacocinetico di dapoxetina nei pazienti giapponesi e caucasici, ha evidenziato livelli plasmatici della dapoxetina dal 10% al 20% più elevati (AUC e concentrazione di picco) nei pazienti giapponesi, a causa del peso corporeo inferiore. Non si prevede che l'esposizione lievemente maggiore abbia un effetto clinicamente significativo.

#### Anziani (di età pari o superiore ai 65 anni)

Le analisi di uno studio di farmacologia clinica dopo dose singola di dapoxetina da 60 mg non hanno evidenziato differenze significative nei parametri farmacocinetici (C<sub>max</sub>, AUC<sub>inf</sub>, T<sub>max</sub>) fra soggetti anziani sani di sesso maschile e giovani sani di sesso maschile.

#### Disfunzione renale

In uno studio di farmacologia clinica dopo dose singola di dapoxetina da 60 mg, non è stata evidenziata alcuna correlazione fra la clearance della creatinina e C<sub>max</sub> o AUC<sub>inf</sub> di dapoxetina, in pazienti con disfunzione renale di grado lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min), moderato (clearance della creatinina da 30 a <50 ml/min) e grave (clearance della creatinina <30 ml/min). Il profilo farmacocinetico della dapoxetina non è stato valutato nei pazienti che richiedevano dialisi renale. I dati relativi ai pazienti con disfunzione renale grave sono scarsi. (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Disfunzione epatica

Il profilo farmacocinetico di dapoxetina e DED è invariato nei pazienti con disfunzione epatica di grado lieve. Nei pazienti con disfunzione epatica di grado moderato (Classe B di Child-Pugh), la C<sub>max</sub> della frazione non legata della dapoxetina è aumentata del 55% e l'AUC della frazione non legata è aumentata del 120%. La C<sub>max</sub> e l'AUC della frazione non legata attiva sono rispettivamente invariata e raddoppiata.

In pazienti con grave disfunzione epatica, la C<sub>max</sub> della frazione non legata della dapoxetina era invariata, ma l'AUC della frazione non legata era aumentata di oltre 3 volte. L'AUC della frazione non legata attiva era aumentata di varie volte (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

#### Polimorfismo del CYP2D6

In uno studio di farmacologia clinica dopo dose singola di Priligy da 60 mg, le concentrazioni plasmatiche nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 sono risultate superiori rispetto a quelle nei metabolizzatori rapidi del CYP2D6 (aumento di circa il 31% per C<sub>max</sub> e di circa il 36% per AUC<sub>inf</sub> di dapoxetina e del 98% per C<sub>max</sub> e del 161% per AUC<sub>inf</sub> di

desmetildapoxetina). La frazione attiva di Priligy può risultare aumentata di circa il 46% nella Cmax e di circa il 90% nell'AUC. Questo incremento può comportare un aumento dell'incidenza e della gravità degli eventi avversi dosedipendenti (vedere paragrafo 4.2). La sicurezza di Priligy nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 è di particolare importanza quando si co-somministrano altri prodotti medicinali che possono inibire il metabolismo della dapoxetina, come gli inibitori potenti e moderati del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Si suppone che le concentrazioni plasmatiche di dapoxetina e DED nei metabolizzatori ultrarapidi del CYP2D6 siano ridotte.

### 05.3 Dati preclinici di sicurezza - Inizio Pagina.

Una valutazione completa di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, dipendenza/sintomi da sospensione, fototossicità e tossicità riproduttiva della dapoxetina è stata condotta in studi convenzionali preclinici (topo, ratto, coniglio, cane e scimmia) fino alla dose massima tollerata in ciascuna specie. In alcuni studi, per il fatto che vi è una bioconversione più rapida nelle specie animali che nell'uomo, gli indici di esposizione farmacocinetica (Cmax e AUC0-24h) alle dosi massime tollerate si avvicinavano a quelli osservati nell'uomo. Tuttavia, le dosi multiple normalizzate al peso corporeo sono risultate superiori di 100 volte. Non sono stati evidenziati rischi di sicurezza clinicamente rilevanti in nessuno di questi studi.

In studi condotti dopo somministrazione orale, la dapoxetina non è risultata cancerogena nei ratti, quando somministrata ogni giorno per circa due anni a dosi fino a 225 mg/kg/die, producendo un'esposizione quasi doppia (AUC) a quella osservata nei pazienti di sesso maschile cui veniva somministrata la dose massima raccomandata nell'uomo (Maximum Recommended Human Dose -MRHD) di 60 mg. La dapoxetina non ha provocato tumori nemmeno nei topi transgenici di tipo rasH2, quando somministrata alle dosi massime possibili di 100 mg/kg per 6 mesi e di 200 mg/kg per 4 mesi. Le esposizioni allo stato stazionario della dapoxetina nei topi dopo somministrazione orale per 6 mesi di dosi da 100 mg/kg/die sono risultate inferiori alle esposizioni osservate clinicamente dopo dose singola di 60 mg.

Non sono stati riscontrati effetti su fertilità, capacità riproduttiva o morfologia degli organi riproduttivi nei ratti maschi o femmine, né segni avversi di embriotossicità o fetotossicità nel ratto o nel coniglio. Gli studi sulla tossicità riproduttiva non comprendono quelli per la valutazione del rischio di effetti collaterali dopo l'esposizione durante il periodo peri e postnatale.

## 06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 06.1 Eccipienti - Inizio Pagina.

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Sodio croscarmellosso

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Lattosio monoidrato

Ipromellosa

Titanio biossido (E171)

Triacetina

Ferro ossido nero (E172)



Ferro ossido giallo (E172)

06.2 Incompatibilità

Non pertinente.

06.3 Periodo di validità

3 anni

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

06.5 Natura e contenuto della confezione

Blister di PVC-PE-PVDC/alluminio in confezioni da 3 o 6 compresse rivestite con film. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

JANSSEN-CILAG SpA Via M. Buonarroti, 23 20093 COLOGNO MONZESE (MI)

08.0 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Priligy 30 mg compresse rivestite con film

3 compresse AIC n. 039041013/M

Priligy 60 mg compresse rivestite con film

3 compresse AIC n. 039041037/M

09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15/05/2009

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

05/2009