

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Priligy, 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Priligy, 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab dapoksetiinvesinikkloriidi, mis vastab 30 mg või 60 mg dapoksetiinile.

INN *Dapoxetine*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

Üks 30 mg tablett sisaldab 45,88 mg laktoosmonohüdraati.

Üks 60 mg tablett sisaldab 91,75 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Priligy 30 mg on helehallid ümmargused kumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mis on ligikaudu 6,5 mm läbimõõduga ja mille ühel küljel on tableti pinna sisse pressitud "30", mis on ümbritsetud kolmnurgaga.

Priligy 60 mg on hallid ümmargused kumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mis on ligikaudu 8 mm läbimõõduga ja mille ühel küljel on tableti pinna sisse pressitud "60", mis on ümbritsetud kolmnurgaga.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Enneaegse seemnepurske ravi 18...64-aastastel täiskasvanud meestel.

Dapoksetiini tohib määrata ainult patsientidele, kellel esinevad kõik järgmised kriteeriumid:

- aeg, mis kulub intravaginaalse seemnepurske toimumiseni, on lühem kui kaks minutit;
- püsivalt või perioodiliselt esinev seemnepurse pärast minimaalset seksuaalset stimulatsiooni enne penetratsiooni, selle ajal või vahetult pärast seda ning enne, kui patsient seda soovib;
- enneaegne seemnepurse tekitab olulist stressi mehele ja probleeme partnersuhetes;
- ebapiisav kontroll seemnepurske üle;
- enneaegse seemnepurske esinemine enamusel vahekorra katsetest 6 eelneva kuu jooksul.

Dapoksetiin on vastavalt vajadusele kasutatav ravim, mida tohib manustada ainult enne eeldatavat seksuaalset tegevust. Dapoksetiini ei tohi määrata seemnepurske edasilükkamiseks meestele, kellel ei ole diagnoositud enneaegset seemnepurset.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

#### *Täiskasvanud mehed (vanuses 18...64 aastat)*

Soovitatav algannus on kõigil patsientidel 30 mg, võetuna vastavalt vajadusele ligikaudu 1...3 tundi enne seksuaalset tegevust. Ravi Priligy'ga ei tohi alustada 60 mg annusega.

Priligy ei ole ette nähtud pidevaks igapäevaseks kasutamiseks. Priligy't tohib võtta ainult enne eeldatavat seksuaalset tegevust. Priligy't ei tohi võtta sagedamini kui üks kord iga 24 tunni jooksul.

Kui 30 mg annusega saavutatud individuaalne ravivastus on ebapiisav ja patsiendil ei ole tekkinud mõõdukaid või raskeid kõrvaltoimeid ega prodromaalsümptomeid, mis viitavad minestuse tekkeohule, võib annust suurendada maksimaalse soovitatava annuseni 60 mg, mida võetakse vastavalt vajadusele ligikaudu 1...3 tundi enne seksuaalset tegevust. 60 mg annuse puhul on kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste suurem.

Kui patsiendil esines algannusega ortostaatiline reaktsioon, ei tohi annust 60 mg-ni suurendada (vt lõik 4.4).

Pärast esimest nelja ravinädalat (või pärast vähemalt 6 raviannust) peab arst läbi viima hoolika individuaalse Priligy kasu/riski hindamise, et otsustada, kas ravi jätkamine Priligy'ga on asjakohane.

Andmed Priligy efektiivsuse ja ohutuse kohta kasutamisel kauem kui 24 nädala jooksul on vähesed. Kliinilist vajadust Priligy ravi jätkamiseks ja riski-kasu tasakaalu tuleb hinnata vähemalt kord iga kuue kuu järel.

#### *Eakad (65-aastased ja vanemad)*

Priligy efektiivsus ja ohutus 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

Puudub Priligy asjakohane kasutus lastel enneaegse seemnepurske näidustusel.

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientide puhul on soovitatav ettevaatus. Priligy't ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Priligy on vastunäidustatud mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh klass B ja C) (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

#### *Patsiendid, kes on teadaolevalt CYP2D6 aeglased metaboliseerijad või saavad ravi tugevate CYP2D6 inhibiitoritega*

Patsientidel, kellel on teadaolevalt CYP2D6 aeglase metaboliseerija genotüüp või kes saavad ravi tugevate CYP2D6 inhibiitoritega, on annuse suurendamisel 60 mg-ni soovitatav rakendada ettevaatust (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

#### *Patsiendid, kes saavad ravi CYP3A4 mõõdukate või tugevate inhibiitoritega*

Tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud. Mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega ravitud patsientidel peab annus piirduma 30 mg-ga ning soovitatav on ettevaatus (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

#### Manustamisviis

Suukaudne. Tabletid tuleb alla neelata tervelt, et vältida mõru maitset. Soovitatav on võtta tablette koos vähemalt ühe klaasitäie veega. Priligy't tohib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

#### *Ettevaatusabinõud enne ravimpreparaadi käsitlemist või manustamist*

Enne ravi alustamist vt lõik 4.4 „Ortostaatiline hüpotensioon“.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

Südame oluline patoloogiline seisund, nt:

- Südamepuudulikkus (NYHA klass II...IV)
- Südame juhtehäired, nt AV blokaad või siinussõlme nõrkuse sündroom
- Oluline südame isheemiahaigus
- Oluline südameklappide haigus
- Anamneesis minestamine.

Mania või raske depressioon anamneesis.

Samaaegne ravi monoaminooksüdaasi inhibiitoritega (MAOI-d) või 14 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist MAOI-dega. Samuti ei tohi manustada MAOI-d 7 päeva jooksul pärast Priligy ravi lõpetamist (vt lõik 4.5).

Samaaegne ravi tioridasiiniga või 14 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist tioridasiiniga. Samuti ei tohi manustada tioridasiini 7 päeva jooksul pärast Priligy ravi lõpetamist (vt lõik 4.5).

Samaaegne ravi serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega [selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d), serotoniin-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d), tritsüklilised antidepressandid (TCA-d)] või muud ravimid/taimsete preparaadid, millel on serotonergiline toime [nt L-trüptofaan, triptaanid, tramadool, linesoliid, liitium, lihtnaistepuna ürt (*Hypericum perforatum*)] või 14 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist nende ravimitega/taimsete preparaatidega. Samuti ei tohi manustada neid ravimeid/taimseid preparaate 7 päeva jooksul pärast Priligy ravi lõpetamist (vt lõik 4.5).

Samaaegne ravi tugeva CYP3A4 inhibiitoriga nagu ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin, nefasodoon, nelfinaviir, atasanaviir jt (vt lõik 4.5).

Mõõdukas ja raske maksakahjustus.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Üldised soovitused

Priligy on näidustatud ainult enneaegse seemnepurse diagnoosiga meestele, kes vastavad kõigile tingimustele, mis on loetletud lõikudes 4.1 ja 5.1. Priligy't ei tohi määrata meestele, kellel ei ole diagnoositud enneaegset seemnepurset. Meestel, kellel ei esine enneaegset seemnepurset, ei ole tõestatud ravimi ohutus ning puuduvad andmed seemnepurset edasilükkava toime kohta.

#### Teised seksuaalfunktsiooni häire vormid

Enne ravi tuleb teiste seksuaalfunktsiooni häire vormidega, sh erektsioonihäirega isikud arsti poolt hoolikalt läbi vaadata. Priligy't ei tohi kasutada erektsioonihäirega meestel, kes kasutavad PDE5 inhibiitoreid (vt lõik 4.5).

#### Ortostaatiline hüpotensioon

Enne ravi alustamist peab arst läbi viima hoolika meditsiinilise läbivaatuse, sh võtma ortostaatiliste haigusjuhtude anamneesi. Enne ravi alustamist tuleb teostada ortostaatiline test (vererõhu ja pulsi väärtused seisvas ja lamavas asendis). Kui anamneesis esineb dokumenteeritud või kahtlustatav ortostaatiline reaktsioon, tuleb ravi Priligy'ga vältida.

Kliinilistes uuringutes on teatatud ortostaatilisest hüpotensioonist. Ravimi väljakirjutaja peab nõustama patsienti, et juhul kui tal tekivad võimalikud prodromaalsümptomid, nagu joobnud tunne vahetult pärast püsti tõusmist, tuleb otsekohe heita pikali nii et pea on allpool kui ülejäänud keha või istuda maha ja panna pea jalgade vahele, kuni sümptomid mööduvad. Ravimi väljakirjutaja peab samuti patsienti informeerima, et ta ei tõuseks kiiresti püsti pärast pikaajalist lamamist või istumist.

### Suitsiid/suitsiidimõtted

Depressiooni ja teiste psühhiaatriliste häiretega laste ja noorukite lühiajalistes uuringutes suurendasid antidepressandid, sh SSRI-d võrreldes platseeboga suitsiidimõtete ja suitsidaalsuse riski. Üle 24-aastastel täiskasvanutel ei ole lühiajalised uuringud näidanud suitsiidiriski suurenemist antidepressantide kasutamisel võrreldes platseeboga. Kliinilistes uuringutes Priligy kasutamise kohta enneaegse seemnepurske ravis ei esinenud selget viidet ravist tingitud suitsidaalsusele, kui võimalikke suitsidaalseid kõrvaltoimeid hinnati Kolumbia suitsiidihinnangu klassifikatsiooni algoritmi (C-CASA - *Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment*), Montgomery-Asbergi depressiooni hinnanguskaala (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) või Beck'i II depressiooniuuringu (*Beck Depression Inventory-II*) abil.

### Minestus

Patsiente tuleb hoiatada, et nad väldiksid situatsioone, sh autojuhtimine või ohtlike masinate käsitlemine, mis võiksid lõppeda vigastusega, kui neil peaks esinema minestus või selle eelnähud, nagu pearinglus või joobnud tunne (vt lõik 4.8).

Võimalikest prodromaalsümptomitest, nagu iiveldus, pearinglus/joobnud tunne ja rohke higistamine teatati platseeboga võrreldes suurema esinemissagedusega patsientidel, keda raviti Priligy'ga.

Kliinilistes uuringutes täheldatud iseloomuliku teadvuskaoga, bradükardiaga või siinusrütmi seiskumisega Holter monitoriga patsientide süngoobi juhtude etioloogia on ilmselt vasovagaalne ning enamasti esines see esimese 3 tunni jooksul pärast annuse manustamist, pärast esimest annust või seoses kliinilise uuringu protseduuridega (nt vereanalüüsi võtmine, ortostaatilised manöövrid ja vererõhu mõõtmised). Võimalikud prodromaalsümptomid, nagu iiveldus, pearinglus, joobnud tunne, südamepekslemine, asteenia, segasus ja rohke higistamine esinesid üldiselt esimese 3 tunni jooksul pärast annustamist ning eelnesid tihti minestusele. Patsiendid peavad olema teadlikud, et nad võivad Priligy ravi jooksul mistahes ajahetkel minestada, seda koos eelnähtude esinemisega või ilma. Ravimi väljakirjutaja peab nõustama patsienti, kui tähtis on säilitada piisav hüdreeritus ning kuidas ära tunda eelnähte ja sümptomeid, et vähendada teadvusekaost tingitud kukkumisega kaasnevate tõsiste vigastuste tõenäosust. Kui patsiendil tekivad võimalikud prodromaalsümptomid, tuleb patsient otsekohe panna lamama, pea allpool kui ülejäänud keha või istuma, pea põlvede vahel, kuni sümptomid mööduvad ning hoiatada, et nad väldiksid olukordi, kus minestuse või muude KNS kõrvaltoimete tekkimine võib põhjustada vigastust, sh autojuhtimine või ohtlike masinate käsitlemine (vt lõik 4.7).

### Kardiovaskulaarsete riskifaktoritega patsiendid

III faasi kliinilistest uuringutest jäeti välja olemasoleva kardiovaskulaarse haigusega patsiendid. Olemasoleva struktuurse kardiovaskulaarse haigusega (nt dokumenteeritud väljavoolu obstruktsioon, südameklapirike, karotiidstenoos ja koronaararterite haigus) patsientidel on suurenenud risk kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkeks süngoobi arvel (kardiaalne süngoop ja muu etioloogiaga süngoop). Andmed on ebapiisavad, et määrata, kas suurenenud risk laieneb ka vasovagaalsele süngoobile olemasoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel.

### Kasutamine koos mõnuainetega

Patsiente tuleb teavitada, et nad ei kasutaks Priligy't kombinatsioonis mõnuainetega.

Serotonergilise toimega mõnuainete, nagu ketamiini, metüleendioksümetamfetamiini (MDMA) ja lüsergiinhappe dietüülamiidi (LSD) kombineerimine Priligy'ga võib viia potentsiaalselt tõsiste reaktsioonideni. Nende reaktsioonide hulka kuuluvad näiteks südame rütmihäired, hüpertermia, serotoniini sündroom ja teised. Priligy kasutamine koos lõõgastavate omadustega mõnuainetega, nagu narkootilised valuvaigistid ja bensodiasepiinid, võib suurendada unisust ja peeringlust.

### Etanool

Patsiente tuleb teavitada, et nad ei kasutaks Priligy't kombinatsioonis alkoholiga.

Alkoholi kombineerimine dapoksetiiniga võib tugevdada alkoholi neurokognitiivset toimet, samuti tugevdada neurokardiogeenseid kõrvaltoimeid, nt minestust, seeläbi suurendades õnnetusvigastuste riski; sellepärast tuleb patsientidele soovitada, et nad väldiksid alkoholi tarvitamist Priligy võtmise ajal (vt lõigud 4.5 ja 4.7).

### Vasodilateerivate omadustega ravimid

Priligy väljakirjutamisel patsientidele, kes võtavad vasodilateerivate omadustega ravimeid (nt alfaadrenergiliste retseptorite antagonistid ja nitraadid) tuleb rakendada ettevaatust võimaliku vähenenud ortostaatilise tolerantsi tõttu (vt lõik 4.5).

### Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid

Mõõdukaid CYP3A4 inhibiitoreid võtvatel patsientidel on soovitav ettevaatus ja annus piirdub 30 mg-ga (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

### Tugevad CYP2D6 inhibiitorid

Tugevaid CYP2D6 inhibiitoreid võtvatel patsientidel on soovitav ettevaatus, kui annust suurendatakse 60 mg-ni; samuti juhul kui annust suurendatakse 60 mg-ni patsientidel, kes on genotüübi poolest aeglased CYP2D6 metaboliseerijad. Neil patsientidel võib suurenedas plasma tase ning tulemuseks võib olla annusest sõltuvate kõrvaltoimete raskuse ja esinemissageduse suurenemine (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 5.2).

### Mania

Priligy't ei tohi kasutada patsientidel, kellel on anamneesis mania/hüpomania või bipolaarne häire; kõigil patsientidel, kellel tekivad nende häirete sümptomid, tuleb ravi lõpetada.

### Krambid

Kuna SSRI-d langetavad potentsiaalselt krambiläve, tuleb Priligy ravi lõpetada igal patsiendil, kellel tekivad krambid ning seda ei tohi kasutada ebastabiilse epilepsiaga patsientidel. Ravile alluva epilepsiaga patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

### Lapsed

Alla 18-aastastel isikutel ei tohi Priligy't kasutada.

### Depressioon ja/või psühhiaatrilised häired

Olemasoleva depressiooni nähtude ja sümptomitega meestel tuleb nende seisundit hinnata enne ravi alustamist Priligy'ga, et välistada diagnoosimata depressiivne häire. Samaaegne ravi Priligy ja antidepressantidega, sh SSRI-d ja SNRI-d, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Olemasoleva depressiooni või ärevuse ravi lõpetamine selleks, et alustada enneaegse seemnepurske ravi Priligy'ga, ei ole soovitav. Priligy ei ole näidustatud psühhiaatriliste haiguste raviks ning seda ei tohi kasutada

selliste häiretega (nt skisofreeniaga) või kaasneva depressiooniga mehed, kuna sel juhul ei saa välistada sümptomite halvenemist depressiooni tõttu. See võib olla tingitud olemasolevast psühhiaatrilisest haigusest või olla medikamentoosse ravi tagajärg. Arst peab julgustama patsiente, et nad teataks igast häirivast mõttest või tundest igal ajal ning juhul kui ravi jooksul arenevad depressiooni nähud ja sümptomid, tuleb Priligy kasutamine lõpetada.

### Verejooks

SSRI-de puhul on teatatud veritsushäiretest. Priligy't võtvatel patsientidel on soovitatav ettevaatus, eriti kui samaaegselt kasutatakse ravimeid, mis teadaolevalt mõjutavad trombotsüütide funktsiooni (nt atüüpilised antipsühhootikumid ja fenotiasiinid, atsetüülsalitsüülhape, mittesteroidsed põletikuvastased ained [MSPVA-d], trombotsüütide agregatsiooni vastased ravimid) või antikoagulante (nt varfariin), nagu ka patsientidel, kellel on anamneesis verejooks või koagulatsioonihäired (vt lõik 4.5).

### Neerukahjustus

Priligy't ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel ning ettevaatus on soovitatav kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

### Ärajätunähud

Krooniliste depressiivsete häirete raviks kasutatavate pidevalt manustatud SSRI-de järsul ärajätmisel on teatatud järgmiste sümptomite avaldumisest: düsfooriline tuju, ärrituvus, agiteeritus, pearinglus, tundlikkushäired (nt paresteesiad, nagu elektrilöögitunne), ärevus, segasus, peavalu, letargia, emotsionaalne labiilsus, unetus ja hüpomania.

Topeltpimedas kliinilises uuringus enneaegse seemnepurske diagnoosiga isikutel, mille eesmärgiks oli hinnata ärajätunähtusid pärast 62-päevast igapäevast või vastavalt vajadusele ravi 60 mg Priligy'ga, ilmnesid kerged ärajätusümptomid veidi suurema esinemissagedusega unetuse ja pearinglusena pärast igapäevast annustamist platseebole üle viidud patsientidel (vt lõik 5.1).

### Silma kahjustused

Priligy kasutamist on seostatud toimetega silmale, nt müdriaasi ja silmavaluga. Priligy't tuleb kasutada ettevaatusega suurenenud silma siserõhuga patsientidel või neil patsientidel, kellel on risk kitsanurga glaukoomi tekkeks.

### Laktoositalumatus

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### **Farmakodünaamilise koostoimed**

#### **Oht koostoimeteks monoaminooksüdaasi inhibiitoritega**

SSRI ja monoaminooksüdaasi inhibiitori (MAOI) kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud tõsistest, mõnikord surmaga lõppenud kõrvaltoimetest, sh hüpertermia, rigiidsus, müokloonus, autonoomsest ebastabiilsusest koos võimaliku kiire eluliste näitajate fluktuatsiooniga ja vaimse seisundi muutustest, mis hõlmab ekstreemset erutust, mis progresseerub deliiriumiks ja koomaks. Neist kõrvaltoimetest on teatatud ka patsientidel, kes lõpetasid hiljuti SSRI ravi ja alustasid MAOI võtmist. Mõnedel juhtudel esines maliigse neuroleptilise sündroomi laadset reaktsiooni. SSRI ja MAOI kombineeritud kasutamise toime kohta läbi viidud loomkatsed näitavad, et neil ravimitel võib olla sünergistlik toime vererõhu tõstmisele ja ärrituskäitumise esilekutsumisel. Seetõttu ei tohi

Priligy't kasutada kombinatsioonis MAOI-dega ega 14 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist MAOI-ga. Samamoodi ei tohi MAOI-d manustada 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist Priligy'ga (vt lõik 4.3).

#### Oht koostoimeteks tioridasiiniga

Ainult tioridasiini manustamine põhjustab QTc intervalli pikenemist, millega kaasnevad tõsised ventrikulaarsed rütmihäired. Sellised ravimid nagu Priligy, mis pärsvad CYP2D6 isoensüümi, pärsvad ilmselt ka tioridasiini metabolismi ning selle tagajärjel suureneb tioridasiini tase, mis eeldatavasti toob endaga kaasa QTc intervalli pikenemise. Priligy't ei tohi kasutada kombinatsioonis tioridasiiniga või 14 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist tioridasiiniga. Samamoodi ei tohi tioridasiini manustada 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist Priligy'ga (vt lõik 4.3).

#### Ravimid/taimsed preparaadid, millel on serotonergiline toime

Sarnaselt teistele SSRI-dele võib serotonergilise toimega ravimite/taimsete preparaatide (sh MAOI-d, L-trüptofaan, triptaanid, tramadool, linesoliid, SSRI-d, SNRI-d, liitium ja lihtnaistepunaürt (*Hypericum perforatum*)) samaaegne manustamine viia serotoniinist tingitud kõrvaltoimeteeni. Priligy't ei tohi kasutada kombinatsioonis teiste SSRI-de, MAOI-de või teiste serotonergilise toimega ravimite/taimsete preparaatidega ega 14 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist nende ravimite/taimsete preparaatidega. Samamoodi ei tohi neid ravimeid/taimseid preparaate manustada 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist Priligy'ga (vt lõik 4.3).

#### KNS-i mõjutavad ravimpreparaadid

Priligy kasutamist kombinatsioonis KNS-i mõjutavate ravimpreparaatidega (nt antiepileptikumid, antidepressandid, antipsühhootikumid, anksiolüütikumid, sedatiivsed uinutid) ei ole enneaegse ejakulatsiooniga patsientidel süstemaatiliselt hinnatud. Seetõttu on soovitatav ettevaatus, kui on vajalik manustada samaaegselt Priligy't ja selliseid ravimeid.

#### **Farmakokineetilised koostoimed**

Samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide toime dapoksetiini farmakokineetikale

*In vitro* uuringutest inimese maksa, neerude ja intestinaalsetes mikrosoomides nähtub, et dapoksetiini metaboliseerub peamiselt CYP2D6, CYP3A4 ja flaviinmonooksügenaas 1 (FMO1) vahendusel. Seetõttu võivad nimetatud ensüümide inhibiitorid vähendada dapoksetiini kliirensit.

#### CYP3A4 inhibiitorid

*Tugevad CYP3A4 inhibiitorid.*

Ketokonasooli manustamine (200 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul) suurendas dapoksetiini (60 mg üksikannuse)  $C_{max}$  ja  $AUC_{inf}$  vastavalt 35% ja 99% võrra. Arvestades nii seondumata dapoksetiini kui ka desmetüüldapoksetiini soodustavat toimet, võib manustamine koos tugeva CYP3A4 inhibiitoriga suurendada aktiivse fraktsiooni  $C_{max}$  ligikaudu 25% võrra ning aktiivse fraktsiooni AUC võib kahekordistuda.

Aktiivse fraktsiooni  $C_{max}$  ja AUC suurenemine võib märgatavalt võimendada nendel patsientidel, kellel puudub funktsionaalne CYP2D6 ensüüm, st CYP2D6 aeglastel metaboliseerijatel, või kaasvalt tugevate CYP2D6 inhibiitoritega ravi saatvatel patsientidel.

Seetõttu on vastunäidustatud kasutada samaaegselt Priligy't ja tugevat CYP3A4 inhibiitorit, nagu ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin, nefasodoon, nelfinaviir ja atasanaviir. Greibimahl on samuti tugev CYP3A4 inhibiitor ja seda tuleks vältida 24 tunni jooksul enne Priligy võtmist (vt lõik 4.3).

*Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid.*

Samaaegne ravi mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (nt erütromütsiin, klaritromütsiin, flukonasool, amprenaviir, fosamprenaviir, aprepitant, verapamiil, diltiaseem) võib samuti suurendada oluliselt dapoksetiini ja desmetüüldapoksetiini plasma taset, eeskätt CYP2D6 aeglastel metaboliseerijatel. Kui dapoksetiini kombineeritakse mõnega nimetatud ravimitest, peab dapoksetiini maksimaalne annus olema 30 mg (vt lõigud 4.2, 4.4 ja allpool).

Need kaks ettevaatusabinõu kehtivad kõigi patsientide suhtes, välja arvatud juhul kui patsient on tõestatud CYP2D6 kiire metaboliseerija kas geno- või fenotüübi alusel. Patsientidel, kes on tuvastatud kui CYP2D6 kiired metaboliseerijad, on kombineerimisel tugeva CYP3A4 inhibiitoriga dapoksetiini soovitatav maksimaalne annus 30 mg ning dapoksetiini 60 mg annuste kasutamisel samaaegselt mõõduka CYP3A4 inhibiitoriga on soovitatav ettevaatus.

#### Tugevad CYP2D6 inhibiitorid

Dapoksetiini (60 mg üksikannuse)  $C_{max}$  ja  $AUC_{inf}$  suurenesid fluoksetiini juuresolekul (60 mg ööpäevas 7 päeva jooksul) vastavalt 50% ja 88% võrra. Arvestades nii seondumata dapoksetiini kui ka desmetüüldapoksetiini soodustavat toimet, võib manustamine koos tugeva CYP2D6 inhibiitoriga suurendada aktiivse fraktsiooni  $C_{max}$  ligikaudu 50% võrra ning aktiivse fraktsiooni AUC võib kahekordistuda. Need aktiivse fraktsiooni  $C_{max}$  ja AUC suurenemised on samasugused nagu võib oodata CYP2D6 aeglastel metaboliseerijatel ning selle tagajärjel võivad sageda ja süveneda annusest sõltuvad kõrvaltoimed (vt lõik 4.4).

#### PDE5 inhibiitorid

Priligy't ei tohi kasutada patsientidel, kes kasutavad PDE5 inhibiitoreid, sest võimalik on ortostaatilise tolerantsi vähenemine (vt lõik 4.4). Dapoksetiini (60 mg) farmakokineetikat kombinatsioonis tadalafiili (20 mg) ja sildenafiliga (100 mg) hinnati üksikannuse risturingus. Tadalafiil ei mõjutanud dapoksetiini farmakokineetikat. Sildenafil põhjustas kerget muutusi dapoksetiini farmakokineetikas ( $AUC_{inf}$  suurenes 22% ja  $C_{max}$  suurenes 4%), mis ei oma eeldatavasti kliinilist tähtsust.

Priligy samaaegne kasutamine PDE5 inhibiitoritega võib põhjustada ortostaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.4). Priligy ohutus ja efektiivsus patsientidele, kes saavad enneaegse seemnepurske ja erektsioonihäire raviks nii Priligy't kui PDE5 inhibiitoreid, ei ole tõestatud.

#### Dapoksetiini toime samaaegselt manustatud ravimite farmakokineetikale

##### Tamsulosiin

Igapäevaselt tamsulosiini saavatele patsientidele samaaegselt manustatud dapoksetiini üksik- või korduvad annused 30 mg või 60 mg ei muutnud tamsulosiini farmakokineetikat. Dapoksetiini lisamine tamsulosiinile ei põhjustanud ortostaatilise profiili muutusi ning puudusid ortostaatilise toime erinevused tamsulosiini kombineerimisel kas 30 või 60 mg dapoksetiiniga või tamsulosiini monoterapia puhul; siiski tuleb Priligy väljakirjutamisel olla ettevaatlik, kui patsiendid kasutavad alfaadrenoretseptori antagonistide võimaliku vähenenud ortostaatilise tolerantsi tõttu (vt lõik 4.4).

##### CYP2D6 vahendusel metaboliseeruvad ravimid

Dapoksetiini korduvate annuste (60 mg ööpäevas 6 päeva jooksul) manustamisele järgneva desipramiini 50 mg üksikannuse manustamine suurendas desipramiini keskmisi  $C_{max}$  ja  $AUC_{inf}$  vastavalt ligikaudu 11% ja 19% võrreldes ainult desipramiini manustamisega. Dapoksetiin võib suurendada samamoodi ka teiste CYP2D6 vahendusel metaboliseeruvate ravimite sisaldust plasmas. Selle kliiniline tähtsus on tõenäoliselt väike.

##### CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvad ravimid



Dapoksetiini korduvate annuste (60 mg ööpäevas 6 päeva jooksul) manustamine vähendas midasolaami (8 mg üksikannuse)  $AUC_{inf}$  ligikaudu 20% (vahemikus –60 kuni +18%). Toime midasolaamile omab tõenäoliselt enamiku patsientide puhul vähest kliinilist tähtsust. CYP3A toime tugevnemine võib omada kliinilist tähendust mõnede isikute jaoks, kes saavad samaaegset ravi preparaatidega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP3A vahendusel ja millel on kitsas terapeutiline vahemik.

#### CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvad ravimid

Dapoksetiini korduvate annuste (60 mg ööpäevas 6 päeva jooksul) manustamine ei pärssinud omeprasooli 40 mg üksikannuse metabolismi. Dapoksetiin ei mõjuta tõenäoliselt teiste CYP2C19 substraatide farmakokineetikat.

#### CYP2C9 vahendusel metaboliseeruvad ravimid

Dapoksetiini korduv annustamine (60 mg ööpäevas 6 päeva jooksul) ei mõjutanud gliburiidi 5 mg üksikannuse farmakokineetikat ega farmakodünaamikat. Dapoksetiin tõenäoliselt ei mõjuta teiste CYP2C9 substraatide farmakokineetikat.

#### Varfariin ja ravimid, mis teadaolevalt mõjutavad koagulatsiooni ja/või trombotsüütide funktsiooni

Puuduvad andmed varfariini pideva kasutamise mõjust dapoksetiinile; seetõttu on soovitatav ettevaatus dapoksetiini kasutamisel patsientidel, kes võtavad varfariini pidevalt (vt lõik 4.4). Ühes farmakokineetika uuringus ei mõjutanud dapoksetiin (60 mg ööpäevas 6 päeva jooksul) varfariini 25 mg üksikannuse farmakokineetikat ega farmakodünaamikat (PT ja INR).

SSRI-de kasutamisel on teatatud veritsushäiretest (vt lõik 4.4).

#### Etanool

Samaaegne manustamine etanooli üksikannusega 0,5 g/kg (ligikaudu 2 drinki) ei mõjutanud dapoksetiini (60 mg üksikannuse) farmakokineetikat; siiski suurendas dapoksetiini ja etanooli kombinatsioon unisust ning vähendas oluliselt subjektiivselt hinnatud tähelepanelikkust. Kognitiivse kahjustuse farmakodünaamilisel mõõtmisel (numbritaju kiirus (*Digit Vigilance Speed*), numbri sümboliga asendamise test (*Digit Symbol Substitution Test*)) ilmnes samuti täiendav toime, kui dapoksetiini manustati koos etanooliga. Alkoholi ja dapoksetiini samaaegne kasutamine suurendab võimalust selliste kõrvaltoimete tekkeks või tugevnemiseks nagu pearinglus, uimasus, reflekside aeglustumine või muutunud otsustusvõime. Alkoholi kombineerimine dapoksetiiniga võib tugevdada neid alkoholist tingitud kõrvaltoimeid ning võimendada samuti neurokardiogeenseid kõrvaltoimeid, nt minestust, seeläbi suurendades õnnetusvigastuste riski; sellepärast tuleb patsientidele soovitada, et nad väldiksid alkoholi tarvitamist Priligy võtmise ajal (vt lõigud 4.4 ja 4.7).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Priligy ei ole näidustatud kasutamiseks naistel.

Loomkatsed ei ole näidanud otsest või kaudset kahjustavat toimet fertiilsusele, rasedusele või embrüo/loote arengule (vt lõik 5.3).

On teadmata, kas dapoksetiin või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Priligy mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kliinilistes uuringutes dapoksetiini saanud uuritavatel on teatatud peeringlusest, tähelepanuhäirest, süngoobist,

hägusest nägemisest ja unisusest. Seetõttu tuleb patsiente hoiatada, et nad väldiksid olukordi, mis võivad põhjustada vigastust, sh autojuhtimist või ohtlike masinate käsitlemist.

Dapoksetiini ja alkoholi kombineerimine võib tugevdada alkoholi neurokognitiivset toimet ja samuti võimendada neurokardiogeenseid kõrvaltoimeid nagu süngoop, seega suurendades õnnetusvigastuste riski; seetõttu tuleb patsientidele soovitada, et nad hoiduksid alkoholi tarvitamisest Priligy võtmise ajal (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes on teatatud ortostaatilisest hüpotensioonist ja minestusest (vt lõik 4.4).

Järgmistest kõrvaltoimetest teatati kolmanda faasi kliiniliste uuringute jooksul kõige sagedamini ja need olid annusest sõltuvad: iiveldus (vastavalt 11,0% 30 mg ja 22,2% 60 mg dapoksetiini grupis), pearinglus (5,8% ja 10,9%), peavalu (5,6% ja 8,8%), kõhulahtisus (3,5% ja 6,9%), unetus (2,1% ja 3,9%) ja väsimus (2,0% ja 4,1%). Kõige sagedasemateks ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimeteks olid iiveldus (2,2% Priligy-ravil uuritavatest) ja pearinglus (1,2% Priligy-ravil uuritavatest).

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Priligy ohutust hinnati 4224 enneaegse seemnepurskega uuritaval, kes osalesid viies topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus. 1616 uuritavat 4224-st said Priligy 30 mg annust vastavalt vajadusele ning 2608 said 60 mg annust kas vastavalt vajadusele või üks kord ööpäevas.

Tabelis 1 on esitatud teatatud kõrvaltoimed.

**Tabel 1:** Kõrvaltoimete esinemissagedus (MedDRA)

Organsüsteemi klass	Väga sage (> 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		Ärevus, agiteeritus, rahutus, unetus, ebatavalised unenäod, libiido vähenemine	Depressioon, meeleolulangus, eufooriline tuju, meeleolu muutus, närvilisus, ükskõiksus, apaatia, segasusseisund, düsorienteeritus, mõtlemishäired, liigne valvelolek, unehäired, algne unetus, keskmine unetus, hirmunenäod, bruksism, libiido kadu, anorgasmia	
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Pearinglus, peavalu	Unisus, tähelepanuhäire, treemor, paresteesia	Minestus, vasovagaalne süngoop, posturaalne peeringlus, akatiisia, düsgeusia, liigunisuus, letargia, sedatsioon, teadvuse taseme vähenemine	Pingutusel tekkiv peeringlus, äkiline uinumine
<b>Silma kahjustused</b>		Hägune nägemine	Müdrüas (vt lõik 4.4), silmavalu, nägemishäire	
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>		Tinnitus	Peapööritus	
<b>Südame häired</b>			Siinussõlme seiskus,	

			siinusbradükardia, tahhükardia	
<b>Vaskulaarsed häired</b>		Nahaõhetus	Hüpotensioon, süstoolne hüpertensioon, kuumahood	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		Siinuste kongestsioon, haigutamine		
<b>Seedetrakti häired</b>	Iiveldus	Kõhulahtisus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu, ülakõhuvalu, düspepsia, puhitus, ebamugavustunne maos, kõhupuhitus, suukuivus	Ebamugavustunne kõhus, ebamugavustunne ülakõhus	Defekatsioonitung
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		Hüperhidroos	Kihelus, külm higi	
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>		Erektsioonihäired	Ejakulatsiooni ebaõnnestumine, mehe orgasmihäire, meessuguelundite paresteesia	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		Kurnatus, ärrituvus	Asteenia, kuumatunne, liigne tundlikkus, ebanormaalne enesetunne, purjus tunne	
<b>Uuringud</b>		Vererõhu tõus	Südame löögisageduse kiirenemine, diastoolse vererõhu tõus, vererõhu ortostaatiline tõus	

Kõrvaltoimed, millest teatati 9-kuulises pikaajalises avatud jätku-uuringus, olid kooskõlas nendega, millest teatati topeltpimedates uuringutes. Muudest kõrvaltoimetest täiendavalt ei teatatud.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliinilistes uuringutes on teatatud minestusest koos iseloomulike teadvusekao ja bradükardiaga või siinuseisikusega Holter monitooringul olevatel patsientidel, mida peeti ravimpreparaadi poolt põhjustatuks. Enamik juhtudest esines esimese kolme annustamisjärgse tunni jooksul, pärast esimest annust või seoses uuringuga seotud protseduuridega kliinilise uuringu raames (nt vereanalüüsi võtmine ja ortostaatilised manöövrid ning vererõhu mõõtmised). Süngoobile eelnesid sageli prodromaalsümptomid (vt lõik 4.4).

Süngoobi ja võimalike prodromaalsümptomite esinemine on ilmselt annusest sõltuvad, nagu on näidanud suurem esinemissagedus patsientidel, kes said 3. faasi uuringute jooksul raviks soovitatavast suuremaid annuseid.

Kliinilistes uuringutes on teatatud ortostaatilisest hüpotensioonist (vt lõik 4.4). Teadvuskaotusega süngoobi esinemissagedus Priligy kliinilistes uuringutes varieerus sõltuvalt uuritud populatsioonist ja jäi vahemikku 0,06% (30 mg) kuni 0,23% (60 mg) kolmanda faasi platseebokontrolliga kliinilistesse uuringutesse hõlmatud isikutel, ja kuni 0,64% (kõigi annuste puhul) esimese faasi mitte-enneaegse seemnepurskega tervetel vabatahtlikel läbi viidud uuringus.

#### Muud patsientide erirühmad

Tugevaid CYP2D6 inhibiitoreid võtvate patsientide annuse suurendamisel 60 mg-ni või teadaolevalt CYP2D6 aeglase metaboliiserija genotüübiga patsientide annuse suurendamisel 60 mg-ni on soovitatav ettevaatus (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.2).

### Ärajätunähud

Krooniliste depressiivsete häirete raviks pikaajaliselt manustatud SSRI-de järsk ärajätmine on teadete alusel põhjustanud järgmisi sümptomeid: düsfooriline meeleolu, ärrituvus, agiteeritus, pearinglus, tundlikkushäired (nt paresteesiad nagu elektrilöögitunne), ärevus, segasus, peavalu, letargia, emotsionaalne labiilsus, unetus ja hüpomania.

Ohutusuuringu tulemused näitasid ärajätusümptomite (kerge või mõõdukas unetus ja pearinglus) veidi suuremat esinemissagedust uuritavatel, kes viidi 62-päevase annustamise järel üle platseebole.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamistest ei ole teatatud.

Priligy kliinilises farmakoloogia uuringus ööpäevaste annustega kuni 240 mg (kaks 120 mg annust 3-tunnise intervalliga) ei leitud ootamatuid kõrvaltoimeid. Üldjuhul hõlmavad SSRI-de üleannustamise sümptomid serotoniinvahendatud kõrvaltoimeid, nagu unisus, seedetrakti häired, nt iiveldus ja oksendamine, tahhükardia, treemor, agiteeritus ja pearinglus.

Üleannustamise juhtudel tuleb vastavalt vajadusele rakendada standardseid toetavaid meetmeid. Dapoksetiinvesinikkloriidi suure seonduvuse tõttu valkudega ning suure jaotusruumala tõttu ei ole tõenäoliselt abi forsseeritud diureesist, dialüüsist, hemoperfusioonist ega verevahetusest. Priligy spetsiifilist antidooti ei ole teada.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised uroloogias kasutatavad ained, ATC-kood: G04BX14

#### Toimemehhanism

Dapoksetiin on tugev selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor (SSRI), mille  $IC_{50}$  on 1,12 nM, kusjuures selle peamised metaboliidid inimesel - desmetüüldapoksetiin ( $IC_{50} < 1,0$  nM) ja didesmetüüldapoksetiin ( $IC_{50} = 2,0$  nM) - on ekvivalentsed või väiksema afiinsusega (dapoksetiin-N-oksiid ( $IC_{50} = 282$  nM)).

Inimese seemnepurset vahendab peamiselt sümpaatiline närvisüsteem. Ejakulatoorne rada algab spinaalreflekside keskusest ja seda vahendab ajutüvi, mida mõjutab algselt ajutuumade arv (mediaalsed preoptilised ja paraventrikulaarsed tuumad).

Dapoksetiini toimemehhanism enneagse seemnepurske puhul on eeldatavasti seotud serotoniini neuronalse tagasihaarde pärssimisega ning sellele järgneva neurotransmitteri toime tugevnemisega pre- ja postsünaptilistel retseptoritel.

Rottidel inhibeerib dapoksetiin ejakulatoorset vallandumisrefleksi, toimides supraspinaaltasemel koos lateraalse parahiidrakulise tuumaga (LPGi). Postganglionaarsed sümpaatilised kiud, mis innerveerivad seemnepõiekesi, *vas deferens*'i, eesnääret, bulbouretraalseid lihaseid ja kusepõie kaela, põhjustavad nende koordineeritud kokkutõmbumist ejakulatsiooni saavutamiseks. Dapoksetiin moduleerib seda ejakulatsioonirefleksi rottidel.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Priligy efektiivsus enneaegse seemnepurse ravis on tõestatud viies topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus, millesse randomiseeriti kokku 6081 uuritavat. Uuritavad olid 18-aastased ja vanemad ning neil esines anamneesis enneaegne seemnepurse enamiku vahekordade ajal 6-kuulisel uuringusse kaasamisele eelnenud perioodil. Enneaegne seemnepurse defineeriti vastavalt DSM-IV diagnostilistele kriteeriumitele: lühike ejakulatsiooniaeg (intravaginaalne ejakulatsiooni latentsiaeg [IELT - aeg vaginaalsest penetratsioonist intravaginaalse seemnepurse hetkeni]  $\leq 2$  minutit, mõõdetuna stopperkellaga, mida kasutati neljas uuringus), ebapiisav kontroll seemnepurse üle, oluline distress või probleemid partnersuhetes seisundiga seoses.

Kõigist uuringutest välistati teistsuguste seksuaalfunktsiooni häiretega uuritavad, sh erektsioonihäiretega või kui enneaegse seemnepurse raviks kasutati muud medikamentooset ravi.

Kõigi randomiseeritud uuringute tulemused olid omavahel kooskõlas. Efektiivsust demonstreeriti pärast 12-nädalast ravi. Üks uuring hõlmas patsiente nii Euroopa Liidust kui mujalt ning uuringuravi kestis 24 nädalat. Uuringus osalenud 1162 uuritavast randomiseeriti 385 saama platseebot, 388 Priligy't 30 mg vastavalt vajadusele ja 389 Priligy't 60 mg vastavalt vajadusele. Tabelis 2 on esitatud IELT keskmine ja mediaanväärtus uuringu lõpus ja tabelis 3 uuritavate kumulatiivne jaotus, kes saavutasid uuringu lõpus IELT keskmise väärtuse vähemalt spetsiifilise taseme. Teiste uuringute tulemused ja 12. nädala koondandmed annavad samaväärsed tulemused.

**Tabel 2:** IELT vähimruutude keskmine ja mediaanväärtus uuringu lõpus\*

Keskmine IELT	Platseebo	Priligy 30 mg	Priligy 60 mg
Mediaan	1,05 min	1,72 min	1,91 min
Erinevus võrreldes platseeboga [95% UI]		0,6 min** [0,37, 0,72]	0,9 min** [0,66, 1,06]
Vähimruutude keskmine	1,7 min	2,9 min	3,3 min
Erinevus võrreldes platseeboga [usaldusvahemik 95%]		1,2 min** [0,59, 1,72]	1,6 min** [1,02, 2,16]

\* Ravieelne väärtus uuritavatel, kellel puudusid ravijärgsed andmed

\*\* Erinevus oli statistiliselt oluline (p-väärtus  $\leq 0,001$ )

**Tabel 3:** Isikud, kes saavutasid uuringu lõpuks vastava keskmise IELT taseme\*

IELT min	Platseebo %	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

\* Ravieelne väärtus on üle kantud uuritavatele, kellel puudusid ravijärgsed andmed

IELT pikenemine sõltus ravieelse IELT väärtusest ning oli üksikisikuti erinev. Priligy ravi kliinilise olulisuse hindamiseks uuriti positiivse ravivastuse saavutamist ja kliinilise muutuse üldhinnangu mõõtmist.

Positiivne ravivastus oli defineeritud kui vähemalt 2 näitaja osas oli kontroll seemnepurske üle paranenud ning esines vähemalt ühe seemnepurskega seotud distressi näitaja vähenemine. Võrreldes platseeboga esines Priligy rühmades statistiliselt oluliselt suuremal osakaalul uuritavatest ravivastus 12. või 24. uuringunädala lõpus. Positiivse ravivastusega patsientide osakaal 12. nädalal (koondandmed) oli dapoksetiini 30 mg (11,1% - 95% CI [7,24; 14,87]) ja 60 mg (16,4% - 95% CI [13,01; 19,75]) rühmas suurem kui platseeborühmas.

Priligy ravitoime kliinilist olulisust näitavad uuritavate kliinilise muutuse üldhinnangu (CGIC - *Clinical Global Impression of Change*) mõõtmistulemused; patsientidel paluti võrrelda nende enneaegset seemnepurset alates uuringu algusest vastusevariantidega vahemikus „palju parem“ kuni „palju halvem“. Uuringu lõppedes (24. nädalal) teatas 28,4% uuritavatest 30 mg rühmas ja 35,5% 60 mg rühmas, et nende seisund on „parem“ või „palju parem“ võrreldes 14%-ga platseeborühmas, samas kui 53,4% ja 65,6% uuritavatest, kes said vastavalt 30 mg ja 60 mg dapoksetiini, hindasid enda seisundit „veidi paremaks“ võrreldes 28,8%-ga platseeborühmas.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Dapoksetiin imendub kiiresti ning maksimaalne kontsentratsioon plasmas ( $C_{max}$ ) saavutatakse ligikaudu 1...2 tundi pärast tableti sissevõtmist. Absoluutne biosaadavus on 42% (vahemikus 15...76%) ja annusevahemikus 30 mg kuni 60 mg on täheldatud annusega proportsionaalset plasma taseme (AUC ja  $C_{max}$ ) suurenemist. Mitmekordse annustamise järel suurenevad nii dapoksetiini kui selle aktiivse metaboliidi desmetüüldapoksetiini (DED) AUC väärtused ligikaudu 50% võrreldes ühekordse annuse AUC väärtustega.

Rasvarikka eine söömine vähendas tagasihoidlikult dapoksetiini  $C_{max}$  väärtust (10% võrra) ja suurendas tagasihoidlikult AUC väärtust (12% võrra) ning pikendas veidi dapoksetiini tippkontsentratsiooni saavutamise aega. Need muutused ei oma kliinilist tähendust. Priligy't võib võtta koos toiduga või ilma.

### Jaotumine

Üle 99% dapoksetiinist seondub *in vitro* inimese seerumivalkudega. Aktiivne metaboliit desmetüüldapoksetiin (DED) seondub valguga 98,5%. Dapoksetiini keskmine tasakaaluseisundi jaotusruumala on 162 liitrit.

### Biotransformatsioon

*In vitro* uuringutest nähtub, et dapoksetiini kliirens toimub maksas ja neerudes mitmete ensüümide vahendusel, milleks on peamiselt CYP2D6, CYP3A4 ja flaviinmonooksügenaas (FMO1). Pärast  $^{14}C$ -dapoksetiini suukaudset manustamist metaboliseerus dapoksetiin ulatuslikult mitmeteks metaboliitideks peamiselt mööda järgmisi biotransformatsiooniradasid: N-oksüdatsioon, N-demetüülimine, naftüül-hüdroksüleerimine, glükuroniseerimine ja sulfaatimine. Puudusid tõendid suukaudsele manustamisele järgneva presüsteemse esmase passaaži metabolismi kohta.

Dapoksetiin muutumatul kujul ja dapoksetiin-N-oksiid olid peamiseks tsirkuleerivateks osisteks plasmas. *In vitro* seonduvuse ja transporteri uuringutes näidati, et dapoksetiin-N-oksiid on inaktiivne. Lisametaboliidid, sh desmetüüldapoksetiin ja didesmetüüldapoksetiin moodustavad vähem kui 3% kogu tsirkuleerivast ravim-materjalist plasmas. *In vitro* seonduvusuuringutest nähtub, et DED on

dapoksetiini ekvipotentne ning didesmetüüldapoksetiini omab ligikaudu 50% dapoksetiini potentsiaalset (vt lõik 5.1). DED puhul on valkudega seondumata plasma tase (AUC ja  $C_{max}$ ) vastavalt ligikaudu 50% ja 23% seondumata dapoksetiini tasemest.

### Eritumine

Dapoksetiini metaboliidid elimineeriti peamiselt uriinis konjugaatidena. Dapoksetiini muutumatu kujul uriinis ei tuvastatud. Pärast suukaudset manustamist on dapoksetiini esialgne poolväärtusaeg (dispositsioon) ligikaudu 1,5 tundi ning 24 tundi pärast manustamist on dapoksetiini plasma tase alla 5% maksimaalsest kontsentratsioonist; lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 19 tundi. DED-i lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 19 tundi.

### Farmakokineetika erigruppides

Metaboliit DED tugevdab Priligy farmakoloogilist toimet, eeskätt DED plasma taseme suurenemisel. Järgnevalt on kirjeldatud aktiivse fraktsiooni parameetrite suurenemist mõnedes erigruppides. Aktiivne fraktsioon on valkudega seondumata dapoksetiini ja DED summa. DED on dapoksetiini ekvipotentne. Hindamine eeldab DED võrdset jaotumist KNS-s, kuid on teadmata, kas see ka toimub sel viisil.

### Rass

60 mg dapoksetiini üksikannuse kliinilise farmakoloogia uuringute analüüsimisel ei leitud mingeid statistiliselt olulisi erinevusi euroopiitse, musta, hispaania ja aasia rassi vahel. Dapoksetiini farmakokineetika võrdlemiseks jaapanlaste ja europiidsesse rassi kuuluvate uuritavate vahel läbi viidud kliiniline võrdlusuuring tuvastas jaapanlastel väikese kehakaalu tõttu 10% kuni 20% suurema dapoksetiini sisalduse plasmas (AUC ja tippkontsentratsioon). Veidi suurem plasma tase ei põhjusta eeldatavasti olulist mõju kliinilisele toimele.

### Eakad (65-aastased ja vanemad)

60 mg dapoksetiini üksikannuse kliinilise farmakoloogia uuringute analüüsimisel ei leitud mingeid farmakokineetiliste parameetrite olulisi erinevusi ( $C_{max}$ ,  $AUC_{inf}$ ,  $T_{max}$ ) tervete eakate meeste ja tervete noorte täiskasvanud meeste vahel. Selles patsiendirühmas ei ole ohutus ja efektiivsus tõestatud (vt lõik 4.2).

### Neerukahjustus

Üksikannuse kliinilise farmakoloogia uuring, milles kasutati 60 mg dapoksetiini, viidi läbi uuritavatel, kellel oli kerge (CrCL 50 kuni 80 ml/min), mõõdukas (CrCL 30 kuni < 50 ml/min) või raske neerukahjustus (CrCL < 30 ml/min) ning normaalse neerufunktsiooniga uuritavatel (CrCL > 80 ml/min). Dapoksetiini AUC suurenemise ja neerufunktsiooni vähenemise vahel ei leitud kindlat seost. Raske neerukahjustusega uuritavatel oli AUC ligikaudu 2-kordne võrreldes normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega, kuid raske neerukahjustusega patsientide kohta on vähe andmeid. Neerudialüüsi vajavatel patsientidel ei ole dapoksetiini farmakokineetikat hinnatud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel väheneb dapoksetiini seondumata  $C_{max}$  28% võrra ja seondumata AUC jääb muutumatuks. Aktiivse fraktsiooni seondumata  $C_{max}$  ja AUC (dapoksetiini ja desmetüüldapoksetiini seondumata ekspositsioonid kokku) vähenesid vastavalt 30% ja 5% võrra. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel jääb seondumata dapoksetiini  $C_{max}$  praktiliselt muutumatuks (väheneb 3% võrra) ja seondumata AUC suureneb 66% võrra. Aktiivse fraktsiooni seondumata  $C_{max}$  ja AUC olid vastavalt praktiliselt muutumatu ja kahekordne.

Raske maksakahjustusega patsientidel vähenes seondumata dapoksetiini  $C_{\max}$  42% võrra, ent seondumata AUC suurenes ligikaudu 223% võrra. Aktiivse fraktsiooni  $C_{\max}$  ja AUC muutused olid sarnased (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

### CYP2D6 polümorfism

60 mg dapoksetiini üksikannuse kliinilises farmakoloogia uuringus oli plasma kontsentratsioon CYP2D6 aeglastel metaboliseerijatel suurem kui kiiretel CYP2D6 metaboliseerijatel (ligikaudu 31% suurem dapoksetiini  $C_{\max}$  ja 36% suurem dapoksetiini  $AUC_{\text{inf}}$  ja 98% suurem desmetüüldapoksetiini  $C_{\max}$  ning 161% suurem desmetüüldapoksetiini  $AUC_{\text{inf}}$ ). Priligy aktiivne fraktsioon võib suureneada,  $C_{\max}$  ligikaudu 46% võrra ja AUC ligikaudu 90% võrra. See suurenemine võib põhjustada raskemaid annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid, millel on suurem esinemissagedus (vt lõik 4.2). Priligy ohutus CYP2D6 aeglastel metaboliseerijatel on eriti oluline, kui samaaegselt manustatakse teisi ravimeid, mis võivad inhibeerida dapoksetiini metabolismi, näiteks mõõdukad ja tugevad CYP3A4 inhibiitorid (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Dapoksetiini farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, geneetilise toksilisuse, kantserogeensuse, sõltuvusele/äräjätunähtudele kalduvuse, fototoksilisuse ja arengulise reproduktsioonitoksilisuse täielikul hindamisel viidi katsed läbi prekliinilistel loomaliikidel (hiir, rott, küülik, koer ja ahv) kuni maksimaalse talutava annuseni iga liigi puhul. Prekliiniliste liikide inimesest kiirema biokonversiooni tõttu ulatusid farmakokineetilised parameetrid ( $C_{\max}$  ja  $AUC_{0-24}$  tundi) mõnedes annustes väärtusteni, mida on täheldatud inimesel. Kehakaal normikohastas siiski annuste erinevused, mis olid enam kui 100-kordsed. Üheski uuringus ei tuvastatud kliiniliselt olulisi ohutusriske.

Suukaudse manustamise uuringutes ei olnud dapoksetiin rottidele kantserogeenne manustatuna iga päev ligikaudu kahe aasta jooksul annustes kuni 225 mg/kg ööpäevas, mis on ligikaudu kaks korda suurem plasmatase (AUC) kui inimese maksimaalse soovitatava ööpäevase annuse (MRHD, *Maximum Recommended Human Dose*) 60 mg manustamise järel meessoost täiskasvanule. Dapoksetiin ei ole ka põhjustanud tuumorite teket Tg.rasH2 hiirtel, kui seda manustati maksimaalse võimaliku annusena 100 mg/kg 6 kuu jooksul või 200 mg/kg 4 kuu jooksul. Dapoksetiini plasmatase tasakaaluseisundis oli hiirtel pärast 6-kuulist suukaudset manustamist annuses 100 mg/kg ööpäevas väiksem kui 60 mg-se üksikannuse manustamise järgselt saavutatav kontsentratsioon inimesel.

Puudus toime isaste ja emaste rottide fertiilsusele, reproduktiivkäitumisele või reproduktiivorganite morfoloogiale ning rottidel ega küülikutel ei leitud embrüo- ja lootetoksilisi kõrvaltoimeid. Reproduktsioonitoksilisuse uuringud ei hõlmanud uuringuid kõrvaltoimete hindamiseks pärast ekspositsiooni peri-postnataalperioodil.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumkroskarmelloos  
Veevaba kolloidne ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate:

Laktoosmonohüdraat  
Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)



Triatsetiin  
Must raudoksiid (E172)  
Kollane raudoksiid (E172)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Lapsekindel PVC-PE-PVDC/Alumiinium blister voldikpakendites, mis sisaldavad 1, 2, 3 ja 6 õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Seda ravimit ei tohi ära visata olmejäätmetega ega kanalisatsiooni kaudu. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

BERLIN-CHEMIE AG (Menarini Group)  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

30 mg: 778312  
60 mg: 778412

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.03.2012  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

jaanuar 2019