

## Priligy 30 mg Filmtabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält Dapoxetinhydrochlorid entsprechend 30 mg Dapoxetin.

**Sonstiger Bestandteil:** Jede Tablette enthält 45,875 mg Lactose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Filmtablette.

**Die 30 mg Filmtabletten** sind hellgrau, rund, konvex und weisen einseitig „30“ eingeprägt in einem Dreieck auf.

**Die 60 mg Filmtabletten** sind grau, rund, konvex und weisen einseitig „60“ eingeprägt in einem Dreieck auf.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Priligy ist für die Behandlung von vorzeitiger Ejakulation (Ejaculatio praecox, EP) bei Männern zwischen 18 und 64 Jahren indiziert.

Die folgenden Bedingungen wurden in den klinischen Studien zu EP erfüllt:

- eine intravaginale Latenzzeit bis zur Ejakulation (IELT) von weniger als zwei Minuten; und
- persistierende oder rezidivierende Ejakulation bei minimaler sexueller Stimulation vor, während oder kurz nach der Penetration und eher, als der Patient dies wünscht; und
- deutlicher persönlicher Leidensdruck oder zwischenmenschliche Probleme als Folge der EP; und
- unzureichende Kontrolle über die Ejakulation.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zur oralen Anwendung. Die Tabletten sollten im Ganzen eingenommen werden, um einen bitteren Geschmack zu vermeiden. Es wird empfohlen, die Tabletten zusammen mit mindestens einem vollen Glas Wasser einzunehmen. Patienten sollen darauf hingewiesen werden, Situationen zu vermeiden, in denen es zu Verletzungen kommen kann, einschließlich Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von gefährlichen Maschinen, sollten Synkope oder prodromale Symptome wie Schwindel oder Benommenheit auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Erwachsene Männer (im Alter von 18 bis 64 Jahren)**

Bevor die Behandlung eingeleitet wird, soll der Arzt eine genaue Krankengeschichte einholen mit Fokus auf vergangene orthostatische Vorfälle und zudem einen orthostatischen Test durchführen (Blutdruck, Pulsfrequenz, liegend und stehend). Wenn der Patient anamnestisch Hinweise auf orthostatische Reaktionen zeigt oder ein orthostatischer Test diese Art Reaktion zeigt, sollte von einer Behandlung mit Priligy abgesehen werden.

Die empfohlene Initial-Dosis für alle Patienten beträgt 30 mg, die nach Bedarf ca. 1 bis 3 Stunden vor der sexuellen Aktivität einzunehmen ist. Die maximale empfohlene Dosierungsfrequenz ist einmal alle 24 Stunden. Falls die Wirkung von 30 mg nicht ausreicht und die Nebenwirkungen akzeptabel sind, kann die Dosis auf die maximale empfohlene Dosis von 60 mg erhöht werden.

Es sollte keine Steigerung der Dosis auf 60 mg erfolgen, wenn der Patient eine orthostatische Reaktion auf die Initial-Dosis gezeigt hat.

Priligy kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Der Arzt, der über die Anwendung von Priligy zur Behandlung von vorzeitiger Ejakulation entscheidet, sollte die Risiken und den vom Patienten berichteten Nutzen des Arzneimittels nach den ersten vier Behandlungswochen oder nach 6 Dosen beurteilen, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Patienten abzuwägen und zu entscheiden, ob eine Fortsetzung der Behandlung mit Priligy angemessen ist.

#### **Ältere Patienten (65 Jahre und älter)**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Priligy ist bei Patienten mit 65 Jahren und älter nicht nachgewiesen, da keine ausreichenden Daten für diese Altersgruppe vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).

#### **Kinder und Jugendliche**

Priligy darf nicht bei Personen unter 18 Jahren angewendet werden.

#### **Patienten mit Nierenfunktionsstörung**

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten. Priligy wird für die Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### **Patienten mit Leberfunktionsstörung**

Priligy ist kontraindiziert für die Behandlung von Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B und C) (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

#### **Bekannte CYP2D6-Langsammetabolisierer oder Patienten, die mit potenten CYP2D6-Hemmern behandelt werden**

Bei Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie vom Genotyp CYP2D6-Langsammetabolisierer sind oder bei Patienten, die gleichzeitig mit potenten CYP2D6-Hemmern behandelt werden, ist Vorsicht geboten, wenn die Dosis auf 60 mg gesteigert wird (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

#### **Patienten, die mit moderaten oder potenten CYP3A4-Hemmern behandelt werden**

Eine gleichzeitige Verabreichung von potenten CYP3A4-Hemmern ist kontraindiziert. Bei Patienten, die gleichzeitig mit moderaten CYP3A4-Hemmern behandelt werden, ist die Dosis auf 30 mg beschränkt und Vorsicht ist geboten (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Bekannte kardiale Vorerkrankungen, wie:

- Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II-IV)
- Leitungsanomalien (AV Block zweiten oder dritten Grades oder Sick-Sinus-Syndrom), die nicht mit einem permanenten Herzschrittmacher behandelt werden
- bekannte ischämische Herzerkrankung
- bekannte Herzklappenerkrankung

Eine gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder Anwendung innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen der Behandlung mit einem MAO-Hemmer. Ebenso soll ein MAO-Hemmer nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen von Priligy verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine gleichzeitige Behandlung mit Thioridazin oder Anwendung innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen der Behandlung mit Thioridazin. Ebenso soll Thioridazin nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen von Priligy verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine gleichzeitige Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern [selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI), trizyklische Antidepressiva (TCA)] oder anderen Arzneimitteln/pflanzlichen Produkten mit serotoninerger Wirkung [z.B. L-Tryptophan, Triptane, Tramadol, Linezolid, Lithium, Johanniskraut (Hypericum perforatum)] oder Anwendung innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen der Behandlung mit diesen Arzneimitteln/pflanzlichen Produkten. Ebenso sollen diese Arzneimittel/pflanzlichen Produkte nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen von Priligy verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmern wie z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Nefazodon, Nelfinavir, Atazanavir, etc. (siehe Abschnitt 4.5).

Mäßige und schwere Leberfunktionsstörung.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### **Allgemeines**

Priligy ist nur bei Männern mit EP indiziert. Die Sicherheit wurde bei Männern ohne EP nicht nachgewiesen, und es liegen keine Daten zur ejakulationsverzögernden Wirkung bei Männern ohne EP vor.

#### **Gleichzeitige Anwendung mit Drogen**

Patienten sollen darauf hingewiesen werden, Priligy nicht in Kombination mit Drogen einzunehmen. Drogen mit serotoninerger Aktivität, wie etwa Ketamin, 3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin (MDMA) und Lysergsäurediethylamid (LSD), können zu potenziell schwerwiegenden Reaktionen führen, wenn sie mit Priligy kombiniert werden. Diese Reaktionen umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, Arrhythmie, Hyperthermie und Serotonin-Syndrom. Die Anwendung von Priligy zusammen mit Drogen mit sedierender Wirkung, wie z.B. Narkotika und Benzodiazepine, können Somnolenz und Schwindel weiter verstärken.

#### **Ethanol**

Eine Kombination von Alkohol mit Dapoxetin kann die alkoholbedingten neurokognitiven Effekte steigern und außerdem die neurokardiogenen Nebenwirkungen wie Synkopen verstärken und somit das Risiko für unfallbedingte Verletzungen erhöhen. Daher sollen Patienten darauf hingewiesen werden, Alkohol zu vermeiden, während sie Priligy einnehmen (siehe Abschnitt 4.5 und 4.7).

#### **Synkopen**

Die Häufigkeit von als Bewusstseinsverlust charakterisierten Synkopen variierte bei der klinischen Entwicklung von Priligy abhängig von der untersuchten Population und reichte bei den Patienten, die an der placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studie teilnahmen, von 0,06% (30 mg) bis 0,23% (60 mg) und lag bei gesunden Probanden der Phase-I-Studie, die nicht an EP litten, bei 0,64% (alle Dosen kombiniert).

Über mögliche prodromale Symptome wie etwa Übelkeit, Schwindel/Benommenheit und Schweißausbrüche wurde häufiger bei den mit Priligy behandelten Patienten, verglichen mit Placebo, berichtet. Bei den Patienten, die in der Phase-III-Studie 30 mg Priligy erhielten, wurde über Übelkeit bei 11,0%, Schwindel bei 5,8% und verstärktes Schwitzen/Schweißausbrüche bei 0,8% berichtet. Bei den Patienten, die in der Phase-III-Studie 60 mg Priligy erhielten, wurde über Übelkeit bei 21,2%, Schwindel bei 11,7% und verstärktes Schwitzen/Schweißausbrüche bei 1,5% berichtet. Darüber hinaus schien das Auftreten von Synkopen und möglichen prodromalen Symptomen dosisabhängig zu sein, wie in den klinischen Phase-III-Studien die höhere Inzidenz bei den Patienten, die mit Dosen höher als der empfohlenen Dosis behandelt wurden, verdeutlichte.

Bei den Fällen von als Bewusstseinsverlust charakterisierten Synkopen, die in den klinischen Studien beobachtet wurden, ging man von einer vasovagalen Ätiologie aus und die Mehrheit der Fälle trat in den ersten 3 Stunden nach Dosisgabe, nach der ersten Dosis oder in Zusammenhang mit studienbedingten Maßnahmen im klinischen Umfeld (wie etwa Blutabnahme und orthostatisches Manöver sowie Blutdruckmessungen) auf. Mögliche prodromale Symptome wie etwa Übelkeit, Schwindel, Benommenheit, Herzklopfen, Asthenie, Verwirrtheit und Diaphoresis traten im Allgemeinen innerhalb der ersten 3 Stunden nach Dosisgabe auf und gingen häufig einer Synkope voraus. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie während der Behandlung mit Priligy mit oder ohne prodromale Symptome, jederzeit eine Synkope erleiden können. Verschreibende Ärzte sollen Patienten darüber informieren, wie wichtig es ist, für eine angemessene Flüssigkeitszufuhr zu sorgen, und wie sie prodromale Zeichen und Symptome erkennen, um die Wahrscheinlichkeit einer ersten Verletzung, die mit einem Sturz durch einen Bewusstseinsverlust verbunden sein könnte, zu senken. Wenn der Patient mögliche prodromale Symptome wahrnimmt, soll er sich unverzüglich so hinlegen, dass sein Kopf tiefer liegt als der Rest seines Körpers, oder er soll sich hinsetzen und seinen Kopf zwischen die Knie halten, bis die Symptome vorübergehen. Er soll darauf hingewiesen werden, Situationen zu vermeiden, bei denen es zu Verletzungen kommen kann, einschließlich Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von gefährlichen Maschinen, sollten bei ihm Synkope oder andere ZNS-Wirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.7).

Eine Kombination von Alkohol mit Dapoxetin kann unerwünschte neurokardiogene Ereignisse wie etwa Synkopen verstärken, wodurch sich das Risiko für unfallbedingte Verletzungen erhöht. Daher sollen Patienten darauf hingewiesen werden, Alkohol zu vermeiden, während sie Priligy einnehmen. Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung wurden von den klinischen Phase-III-Studien ausgeschlossen. Das Risiko unerwünschter kardiovaskulärer Folgeschäden durch Synkopen (kardiale Synkopen und Synkopen anderer Ursachen) ist bei Patienten mit struktureller kardiovaskulärer Vorerkrankung (z.B. bekannte Obstruktion des Ausflustraktes, Herzklappenerkrankung, Karotisstenose und koronare Herzkrankheit) erhöht. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um zu bestimmen, ob das erhöhte Risiko bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung vasovagale Synkopen einschließt.

#### **Orthostatische Hypotension**

Bevor eine Behandlung eingeleitet wird, soll ein orthostatischer Test durchgeführt werden. Für den Fall anamnestisch berichteter oder vermuteter orthostatischer Reaktionen, soll von einer Behandlung mit Priligy abgesehen werden (siehe Abschnitt 4.2).

In klinischen Studien wurde über orthostatische Hypotonien berichtet. Der verschreibende Arzt soll den Patienten im Voraus darüber unterrichten, dass er sich, falls er mögliche prodromale Symptome, wie etwa Benommenheit kurz nach dem Aufstehen, bei sich wahrnimmt, unverzüglich so hinlegen soll, dass sein Kopf tiefer liegt als der Rest des Körpers, oder sich hinsetzen und den Kopf zwischen die Knie halten soll, bis die Symptome vorübergehen. Der verschreibende Arzt soll den Patienten auch darüber informieren, nach längerem Liegen oder Sitzen nicht zu rasch aufzustehen. Darüber hinaus soll Priligy bei Patienten, die Arzneimittel mit vasodilatatorischen Eigenschaften einnehmen (wie etwa Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten, Nitrate, PDE5-Hemmer), auf Grund einer möglicherweise verminderten orthostatischen Toleranz mit Vorsicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### **Moderate CYP3A4-Hemmer**

Bei Patienten, die moderate CYP3A4-Hemmer einnehmen, ist Vorsicht geboten und die Dosis ist auf 30 mg beschränkt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

#### **Potente CYP2D6-Hemmer**

Bei Patienten, die potente CYP2D6-Hemmer einnehmen oder bei Patienten, die vom Genotyp CYP2D6-Langsammetabolisierer sind, ist Vorsicht geboten, wenn die Dosis auf 60 mg erhöht wird, da diese die Wirkspiegel erhöhen können, was zu einer erhöhten Inzidenz und Schwere dosisabhängiger Nebenwirkungen führen kann (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.2).

#### **Suizid/suizidale Gedanken**

In Kurzzeitstudien erhöhten Antidepressiva, einschließlich SSRI, verglichen mit Placebo, das Risiko von suizidalen Gedanken und Suizidalität bei Kindern und Jugendlichen mit Major-Depression (MDD) und anderen psychiatrischen Störungen. Kurzzeitstudien zeigten für Antidepressiva, verglichen mit Placebo, kein erhöhtes Risiko von Suizidalität bei Erwachsenen über 24 Jahren. In klinischen Studien mit Priligy zur Behandlung von frühzeitiger Ejakulation fand man keine eindeutigen Hinweise auf therapiebedingte Suizidalität.

#### **Manie**

Priligy darf nicht bei Patienten mit Manie/Hypomanie oder einer bipolaren Störung in der Anamnese angewendet werden und muss bei jedem Patienten, der Symptome dieser Störungen entwickelt, abgesetzt werden.

#### **Krampfanfall**

Auf Grund des Potenzials von SSRI, die Anfallsschwelle zu senken, ist Priligy bei jedem Patient, der Krampfanfälle entwickelt, abzusetzen und bei Patienten mit instabiler Epilepsie zu vermeiden. Patienten mit kontrollierter Epilepsie sollen sorgfältig überwacht werden.

#### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren**

Priligy darf nicht bei Personen unter 18 Jahren angewendet werden.

#### **Begleitende Depression und psychiatrische Störungen**

Männer mit Zeichen und Symptomen einer begleitenden Depression sollen vor der Behandlung mit Priligy untersucht werden, um eine bislang undiagnostizierte Depression auszuschließen. Die gleichzeitige Behandlung von Priligy mit Antidepressiva (einschließlich SSRI und SNRI) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es wird nicht empfohlen, die Behandlung einer bestehenden Depression oder von Angstzuständen abzusetzen, um die Einnahme von Priligy zur Behandlung von EP zu beginnen. Priligy ist bei psychiatrischen Störungen nicht indiziert und soll bei Männern mit diesen Störungen, wie etwa Schizophrenie, oder bei Patienten, die an komorbider Depression leiden, nicht angewendet werden, da eine Verschlechterung depressiver Symptome nicht ausgeschlossen werden kann. Dies kann sowohl durch die zugrunde liegende psychiatrische Störung als auch durch die Arzneimitteltherapie bedingt sein. Ärzte sollen die Patienten dazu auffordern, jegliche betrübliche Gedanken oder Gefühle jederzeit mitzuteilen. Wenn während der Behandlung Zeichen und Symptome einer Depression auftreten, ist Priligy abzusetzen.

#### **Hämorrhagie**

Es liegen Berichte über Blutungsabnormalitäten unter SSRI vor. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die zusammen mit Priligy gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die die Plättchenaggregation hemmen (z.B. atypische Antipsychotika und Phenothiazine, Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Entzündungshemmer [NSAR], Antiplättchensubstanzen), oder Antikoagulantien (z.B. Warfarin), sowie bei Patienten mit Blutungs- oder Gerinnungsstörungen in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.5).

#### **Nierenfunktionsstörung**

Priligy wird nicht zur Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

#### **Entzugserscheinungen**

Ein abruptes Absetzen chronisch verabreichter SSRI, die zur Behandlung chronischer depressiver Erkrankungen angewendet wurden, kann zu den folgenden Symptomen führen:

Dysphorie, Reizbarkeit, Agitation, Schwindel, sensorische Störungen (z.B. Parästhesien wie etwa elektrisierende Empfindungen), Angstzustände, Verwirrtheit, Kopfschmerz, Lethargie, emotionale Labilität, Insomnie und Hypomanie.

Eine doppelblinde klinische Studie an Patienten mit EP, die Entzugserscheinungen einer 62 Tage andauernden Dosisgabe von 60 mg Priligy pro Tag oder nach Bedarf untersuchte, zeigte jedoch keinen Hinweis auf ein Entzugssyndrom und nur geringe Hinweise auf Entzugserscheinungen bei einer nur leicht erhöhten Inzidenz von leichter oder mäßiger Schlafstörung und Schwindel bei Patienten, die nach einer täglichen Dosis zu Placebo wechselten (siehe Abschnitt 5.1). Zu übereinstimmenden Ergebnissen kam eine zweite doppelverblindete klinische Studie mit einer 24-wöchigen Therapiephase mit Dosen von 30 und 60 mg nach Bedarf, auf die eine einwöchige Entzugsperiode folgte.

#### **Lactoseintoleranz**

Patienten mit seltener erblich bedingter Galactoseintoleranz, mit Lapp-Lactase-Mangel oder mit Glucose-Galactose-Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### **Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

##### **Potenzial für Wechselwirkungen mit Monoaminoxidase-Hemmern**

Bei Patienten, die ein SSRI in Kombination mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) erhielten, wurden schwerwiegende, mitunter tödliche Reaktionen, einschließlich Hyperthermie, Rigidität, Myoklonus, autonome Instabilität mit möglichen schnellen Schwankungen der Vitalzeichen sowie Veränderungen des mentalen Zustandes, einschließlich ausgeprägter Agitation bis hin zu Delirium und Koma, beobachtet. Diese Reaktionen wurden auch bei Patienten beobachtet, die kurz zuvor ein SSRI abgesetzt und die Einnahme eines MAO-Hemmers begonnen hatten. Einige Fälle zeigten Merkmale, die denen des malignen Neuroleptischen-Syndroms ähnlich sind. Daten aus Tierstudien zur Wirkung der Kombination von SSRI und MAO-Hemmern deuten darauf hin, dass diese Arzneimittel synergistisch wirken können und den Blutdruck erhöhen und erregtes Verhalten hervorrufen. Daher darf Priligy nicht in Kombination mit MAO-Hemmern oder innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen der MAO-Hemmer-Therapie angewendet werden. Ebenso darf ein MAO-Hemmer nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen von Priligy verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

##### **Potenzial für Wechselwirkungen mit Thioridazin**

Die Verabreichung von Thioridazin alleine führt zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls, was mit schwerwiegenden ventrikulären Arrhythmien verbunden ist. Arzneimittel wie Priligy, die das Isoenzym CYP2D6 hemmen, scheinen den Metabolismus von Thioridazin zu hemmen. Man geht davon aus, dass durch die entstehenden erhöhten Spiegel von Thioridazin die Verlängerung des QTc-Intervalls gesteigert wird. Daher darf Priligy nicht in Kombination mit Thioridazin oder innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen von Thioridazin angewendet werden. Ebenso darf Thioridazin nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen von Priligy verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

##### **Arzneimittel/pflanzliche Produkte mit serotonerger Wirkung**

Wie bei anderen SSRI kann die gleichzeitige Verabreichung zusammen mit serotoninergen Arzneimitteln/pflanzlichen Produkten (einschließlich MAO-Hemmer, L-Tryptophan, Triptane, Tramadol, Linezolid, SSRI, SNRI, Lithium und Johanniskrautpräparate [Hypericum perforatum]) zum Auftreten von Serotonin-assoziierten Wirkungen führen. Priligy darf nicht in Kombination mit anderen SSRI, MAO-Hemmern oder anderen serotoninergen Arzneimitteln/pflanzlichen Produkten oder innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen der Therapie mit diesen Arzneimitteln/pflanzlichen Produkten angewendet werden. Ebenso dürfen diese Arzneimittel/pflanzlichen Produkte nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen von Priligy verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

##### **ZNS-aktive Arzneimittel**

Die Einnahme von Priligy in Kombination mit ZNS-aktiven Arzneimitteln wurde bei Patienten mit vorzeitiger Ejakulation nicht systematisch untersucht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn eine gleichzeitige Verabreichung von Priligy und solchen Arzneimitteln erforderlich ist.

#### **Pharmakokinetische Wechselwirkungen**

##### **Die Wirkung von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Dapoxetin**

In-vitro-Studien an der menschlichen Leber, Niere und intestinalen Mikrosomen weisen darauf hin, dass Dapoxetin hauptsächlich durch CYP2D6, CYP3A4 und Flavin-abhängige Monooxygenase 1 (FMO1) metabolisiert wird. Daher können Hemmer dieser Enzyme die Dapoxetin-Clearance reduzieren.

##### **CYP3A4-Hemmer**

##### **Potente CYP3A4-Hemmer**

Die Verabreichung von Ketoconazol (200 mg zweimal täglich über 7 Tage) erhöhte  $C_{max}$  und  $AUC_{inf}$  von Dapoxetin (60 mg Einzeldosis) um 35% bzw. 99%. Die Mitwirkung der ungebundenen Anteile von Dapoxetin und Desmethyldapoxetin berücksichtigend, kann  $C_{max}$  der aktiven Fraktion um ca. 25% erhöht sein, und die AUC der aktiven Fraktion kann verdoppelt sein, wenn gleichzeitig ein potenter CYP3A4-Hemmer eingenommen wird. Die Anstiege von  $C_{max}$  und AUC der aktiven Fraktion können bei einem Teil der Population, denen ein funktionales CYP2D6-Enzym fehlt, d.h. bei CYP2D6-Langsammetabolisierern, oder in Kombination mit starken CYP2D6-Hemmern, merklich erhöht sein.

Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Priligy und potenten CYP3A4-Hemmern, wie z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Nefazodon, Nelfinavir und Atazanavir, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### **Moderate CYP3A4-Hemmer**

Eine gleichzeitige Behandlung mit moderaten CYP3A4-Hemmern (z.B. Erythromycin, Clarithromycin, Fluconazol, Amprenavir, Fosamprenavir, Aprepitant, Verapamil, Diltiazem) können ebenso zu einem signifikanten Anstieg der Exposition von Dapoxetin und Desmethyldapoxetin, vor allem bei CYP2D6-Langsammetabolisierern, führen. Die maximale Dosis von Dapoxetin sollte 30 mg betragen, wenn Dapoxetin mit einem dieser Arzneimittel kombiniert wird (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und im Folgenden).

Diese beiden Maßgaben betreffen alle Patienten, es sei denn es wurde bestätigt, dass der Patient ein geno- und phänotypischer CYP2D6-Schnellmetabolisierer ist. Bei Patienten, die als CYP2D6-Schnellmetabolisierer verifiziert wurden, ist eine maximale Dosis von 30 mg angezeigt, wenn

Dapoxetin mit einem potenten CYP3A4-Hemmer kombiniert wird. Vorsicht ist angezeigt, wenn Dapoxetin in einer Dosis von 60 mg gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A4-Hemmer eingenommen wird.

**Potente CYP2D6-Hemmer**

$C_{max}$  und  $AUC_{inf}$  von Dapoxetin (60 mg Einzeldosis) waren unter Fluoxetin (60 mg/Tag über 7 Tage) zu 50% bzw. 88% erhöht. Die Mitwirkung der ungebundenen Anteile von Dapoxetin und Desmethyldapoxetin berücksichtigend, kann  $C_{max}$  der aktiven Fraktion um ca. 50% erhöht sein, und  $AUC$  der aktiven Fraktion kann verdoppelt sein, wenn gleichzeitig ein potenter CYP2D6-Hemmer eingenommen wird. Diese Erhöhungen von  $C_{max}$  und  $AUC$  der aktiven Fraktion sind denen ähnlich, die für CYP2D6-Langsammetabolisierer zu erwarten sind, und können zu einer erhöhten Inzidenz und Schwere dosisabhängiger Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

**PDE5-Hemmer**

Die Pharmakokinetik von Dapoxetin (60 mg) in Kombination mit Tadalafil (20 mg) und Sildenafil (100 mg) wurde in einer Einzeldosis-Cross-over-Studie untersucht. Tadalafil hatte keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Dapoxetin. Sildenafil führte zu leichten Veränderungen in der Pharmakokinetik von Dapoxetin (22%iger Anstieg der  $AUC_{inf}$  und 4%iger Anstieg der  $C_{max}$ ), wobei man nicht davon ausgeht, dass diese klinisch bedeutsam sind. Priligy sollte jedoch bei Patienten, die PDE5-Hemmer anwenden, auf Grund der möglicherweise reduzierten orthostatischen Toleranz mit Vorsicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.4).

**Die Wirkung von Dapoxetin auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln**

**Tamsulosin**

Die gleichzeitige Verabreichung von Einzel- oder Mehrfachdosen von 30 mg oder 60 mg Dapoxetin führte bei Patienten, die eine tägliche Dosis Tamsulosin erhielten, nicht zu Veränderungen in der Pharmakokinetik von Tamsulosin. Die zusätzliche Gabe von Dapoxetin unter Tamsulosin führte zu keiner Veränderung beim orthostatischen Profil, und es bestanden keine Unterschiede bei der orthostatischen Wirkung zwischen Tamsulosin in Kombination mit 30 oder 60 mg Dapoxetin und Tamsulosin alleine; Priligy soll jedoch bei Patienten, die Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten einnehmen, auf Grund der möglicherweise reduzierten orthostatischen Toleranz mit Vorsicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.4).

**Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert werden**

Mehrfachdosen von Dapoxetin (60 mg/Tag über 6 Tage) und eine darauffolgende Einzeldosis von 50 mg Desipramin erhöhte den durchschnittlichen  $C_{max}$  und die durchschnittliche  $AUC_{inf}$  im Vergleich zur alleinigen Gabe von Desipramin um ca. 11% bzw. 19%. Dapoxetin kann zu ähnlichen Erhöhungen bei den Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln führen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden. Die klinische Relevanz ist wahrscheinlich gering.

**Arzneimittel, die durch CYP3A4 metabolisiert werden**

Die Gabe von Mehrfachdosen Dapoxetin (60 mg/Tag über 6 Tage) senkte die  $AUC_{inf}$  von Midazolam (8 mg Einzeldosis) um ca. 20% (Schwankungsbereich – 60 bis + 18%). Die klinische Relevanz der Wirkung auf Midazolam ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich gering. Die Erhöhung der CYP3A-Aktivität kann bei einigen Personen klinisch relevant sein, die gleichzeitig mit einem Arzneimittel behandelt werden, das hauptsächlich über CYP3A metabolisiert wird, und das ein enges therapeutisches Fenster aufweist.

**Arzneimittel, die durch CYP2C19 metabolisiert werden**

Die Gabe von Mehrfachdosen Dapoxetin (60 mg/Tag über 6 Tage) hemmte den Metabolismus einer Einzeldosis Omeprazol (40 mg) nicht. Dapoxetin hat wahrscheinlich keine Wirkung auf die Pharmakokinetik anderer CYP2C19-Substrate.

**Arzneimittel, die durch CYP2C9 metabolisiert werden**

Die Gabe von Mehrfachdosen Dapoxetin (60 mg/Tag über 6 Tage) hatte keine Wirkung auf die Pharmakokinetik oder die Pharmakodynamik einer 5 mg-Einzeldosis Glyburid. Dapoxetin hat wahrscheinlich keine Wirkung auf die Pharmakokinetik anderer CYP2C9-Substrate.

**Warfarin**

Es liegen keine Daten über die Wirkung einer dauerhaften Anwendung von Warfarin zusammen mit Dapoxetin vor; daher ist Vorsicht geboten, wenn Dapoxetin bei Patienten angewendet wird, die dauerhaft Warfarin einnehmen (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie hatte Dapoxetin (60 mg/Tag über 6 Tage) nach einer 25 mg-Einzeldosis Warfarin keine Wirkung auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik (PT oder INR) von Warfarin.

**Ethanol**

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis Ethanol, 0,5 g/kg, (ca. 2 alkoholische Getränke), hatte keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Dapoxetin (60 mg Einzeldosis); jedoch erhöhte Dapoxetin in Kombination mit Ethanol die Somnolenz und senkte signifikant die selbsteingeschätzte Aufmerksamkeit. Pharmakodynamische Messungen der kognitiven Einschränkung (Digit Vigilance Speed, Digit Symbol Substitution Test) zeigten ebenfalls eine Verstärkung der Wirkung, wenn Dapoxetin gleichzeitig mit Ethanol verabreicht wurde. Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Dapoxetin erhöht die Wahrscheinlichkeit oder Schwere von Nebenwirkungen wie Schwindel, Benommenheit, verlangsamte Reflexe oder beeinträchtigt Urteilsvermögen. Die Kombination von Alkohol mit Dapoxetin kann diese alkoholbedingten Wirkungen erhöhen und außerdem die neurokardiogenen Nebenwirkungen wie Synkopen verstärken und somit das Risiko für unfallbedingte Verletzungen erhöhen. Daher sollen Patienten darauf hingewiesen werden, Alkohol zu vermeiden, während sie Priligy einnehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.7).

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Priligy ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft oder embryonale/fetale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Dapoxetin oder seine Metaboliten über die menschliche Muttermilch ausgeschieden werden.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dapoxetin hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurde bei Personen, die in klinischen Studien Dapoxetin erhielten, über Schwindel, Aufmerksamkeitsstörungen, Synkopen, Verschwommensehen und Somnolenz berichtet. Daher sollen Patienten darauf hingewiesen werden, Situationen zu vermeiden, in denen es zu Verletzungen kommen kann, einschließlich Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von gefährlichen Maschinen.

Die Kombination von Alkohol mit Dapoxetin kann alkoholbedingte neurokognitive Effekte erhöhen und außerdem die neurokardiogenen Nebenwirkungen wie Synkopen verstärken und somit das Risiko für unfallbedingte Verletzungen erhöhen. Daher sollen Patienten darauf hingewiesen werden, Alkohol zu vermeiden, während sie Priligy einnehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

**4.8 Nebenwirkungen**

Die Sicherheit von Priligy wurde an 4224 Probanden mit vorzeitiger Ejakulation untersucht, die an fünf doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien teilnahmen. Von den 4224 Probanden erhielten 1616 Probanden 30 mg Priligy nach Bedarf und 2608 Probanden erhielten 60 mg Priligy entweder nach Bedarf oder einmal täglich.

In den klinischen Studien wurde über als Bewusstseinsverlust charakterisierte Synkopen berichtet und diese als arzneimittelbedingt eingestuft. Die Mehrheit der Fälle trat in den ersten 3 Stunden nach Dosisgabe, nach der ersten Dosis oder in Zusammenhang mit studienbedingten Maßnahmen im klinischen Umfeld (wie etwa Blutabnahme und orthostatisches Manöver sowie Blutdruckmessungen) auf. Prodromale Symptome gingen den Synkopen häufig voraus (siehe Abschnitt 4.4).

In den klinischen Studien wurde über orthostatische Hypotonie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die während der klinischen Studien beobachtet wurden, waren Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Durchfall, Insomnie und Müdigkeit. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch führten, waren Übelkeit (2,2% der mit Priligy behandelten Probanden) und Schwindel (1,2% der mit Priligy behandelten Probanden).

In Tabelle 1 sind die berichteten Nebenwirkungen aufgeführt.

Tabelle 1: Häufigkeit der Nebenwirkungen

<b>Nebenwirkungen</b>			
<b>Sehr häufig (≥1/10)</b>	<b>Häufig (≥1/100 bis &lt;1/10)</b>	<b>Gelegentlich (≥1/1.000 bis &lt;1/100)</b>	<b>Selten (≥1/10.000 bis &lt;1/1.000)</b>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			
	Insomnie, Angstzustände, Agitation, Ruhelosigkeit, verminderte Libido, anomale Träume	Depression, depressive Stimmungslage, Nervosität, Alpträume, Schlafstörung, Zähneknirschen, euphorische Stimmungslage, Gleichgültigkeit, Apathie, Stimmungsalteration, Einschlafstörung, Durchschlafstörung, Anorgasmie, Verwirrheitszustand, Hypervigilanz, anomales Denken, Desorientierung, Libidoverlust	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
Schwindel, Kopf-schmerz	Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Parästhesie	Dysgeusie, Hypersomnie, Lethargie, Sedierung, Bewusstseinsentrübung, Synkopen, vasovagale Synkopen, posturaler Schwindel, Akathisie	belastungs-abhängiger Schwindel, plötzlich eintretender Schlaf
<b>Augenerkrankungen</b>			
	Verschwommensehen	Mydriasis, Sehstörungen	
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			
	Tinnitus	Vertigo	
<b>Herzkrankungen</b>			
		Sinusalterrest, Sinusbradykardie, Tachykardie	
<b>Gefäßerkrankungen</b>			
	Erröten	Hitzewallung, Hypotonie, systolische Hypertonie	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>			
	Nasennebenhöhlenver-		

	stopfung, Gähnen		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Übelkeit	Durchfall, Mundtrockenheit, Erbrechen, Verstopfung, Abdominalschmerz, Oberbauchschmerz, Dyspepsie, Flatulenz, Magenbeschwerden, geblähtes Abdomen	Bauchbeschwerden, epigastrische Beschwerden	Stuhl drang
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			
	Hyperhidrose	Pruritus, kalter Schweiß	
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			
	Erektile Dysfunktion	Ejakulationsversagen, Parästhesie des männlichen Genitals, Orgasmusstörungen beim Mann	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
	Müdigkeit, Reizbarkeit	Asthenie, Hitzegefühl, Nervosität, anomale Empfindungen, Betrunkenheitsgefühl	
<b>Untersuchungen</b>			
	Erhöhter Blutdruck	Erhöhte Herzfrequenz, erhöhter diastolischer Blutdruck, erhöhter orthostatischer Blutdruck	

Die Nebenwirkungen, die in offenen Verlängerungsstudien zur Erhebung von Langzeitdaten beobachtet wurden, stimmten mit den in den doppelblinden Studien berichteten Nebenwirkungen überein und es wurde über keine zusätzlichen Nebenwirkungen berichtet.

#### 4.9 Überdosierung

Es wurden kein Fall von Überdosierung berichtet.

In einer klinischen Pharmakologie-Studie mit Priligy in täglichen Dosen von bis zu 240 mg (zwei 120 mg Dosen, die in Abständen von 3 Stunden verabreicht wurden) wurden keine Fälle von unerwarteten Nebenwirkungen festgestellt. Im Allgemeinen umfassen die Symptome einer Überdosierung von SSRI Serotonin-vermittelte Nebenwirkungen wie Somnolenz, gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit und Erbrechen), Tachykardie, Tremor, Agitation und Schwindel.

Im Falle einer Überdosierung sollen die erforderlichen unterstützenden Standardmaßnahmen eingeleitet werden. Auf Grund der hohen Proteinbindung und des hohen Verteilungsvolumens von Dapoxetinhydrochlorid sind eine forcierte Diurese, Dialyse, Hämo-perfusion und Blutaustauschtransfusion wahrscheinlich nicht von Nutzen. Es sind keine spezifischen Antidota für Priligy bekannt.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Urologika, ATC-Code: G04BX

##### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Dapoxetin bei vorzeitiger Ejakulation ist vermutlich mit der Hemmung der neuronalen Serotonin-Wiederaufnahme und der darauf folgenden Potenzierung der Wirkung des Neurotransmitters auf die prä- und postsynaptischen Rezeptoren verbunden.

Die Ejakulation beim Menschen wird hauptsächlich über das sympathische Nervensystem vermittelt. Die Ejakulation geht auf das spinale Reflexzentrum zurück und wird durch das Stammhirn vermittelt, das zunächst von einer Reihe von Nuclei im Gehirn (mediale präoptische und paraventriculäre Nuclei) beeinflusst wird. Bei Ratten hemmt Dapoxetin den ejakulatorischen Expulsionsreflex, in dem es auf supraspinaler Ebene mit dem Nucleus paragangliocellularis lateralis (nPGC), als einer notwendigen Gehirnstruktur für den Effekt, agiert. Postganglionäre sympathische Fasern erregen die Samenbläschen, den Samenleiter, die Prostata, die bulbourethrale Muskulatur und den Blasen Hals und bringen diese in koordinierter Weise zur Kontraktion, um eine Ejakulation zu erzielen. Dapoxetin moduliert diesen ejakulatorischen Reflex bei Ratten und führt zu einer erhöhten Latenzzeit und einer verringerten Dauer der reflektorischen Entladungen der pudendalen Motoneuronen.

##### Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Priligy zur Behandlung von frühzeitiger Ejakulation wurde in fünf doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien, bei denen insgesamt 6081 Patienten randomisiert wurden, nachgewiesen. Die Patienten waren 18 Jahre alt oder älter und wiesen in der Anamnese in den meisten Geschlechtsakten in den 6 Monaten vor Aufnahme der Studie EP auf. In vier der Studien hatten die Patienten eine intravaginale Latenzzeit bis zur Ejakulation (Intravaginal Ejaculatory Latency Time, IELT; Zeit von der vaginalen Penetration bis zum Moment der intravaginalen Ejakulation) von  $\leq 2$  Minuten bei mindestens 75% der auswertbaren Geschlechtsakte während der Baseline-Periode. In der fünften Studie hatten die Patienten dieselben Einschlusskriterien; allerdings wurde die IELT nicht mit einer Stoppuhr gemessen. Patienten mit anderen sexuellen Dysfunktionen, einschließlich erektiler Dysfunktion, oder Patienten, die andere Pharmakotherapien zur Behandlung von EP anwendeten, wurden von allen Studien ausgeschlossen. In vier Studien wurde der primäre Endpunkt, die durchschnittliche IELT, gemessen, indem während des Geschlechtsaktes eine Stoppuhr verwendet wurde.

Die Ergebnisse aller randomisierten Studien waren übereinstimmend. In einer repräsentativen Studie mit der längsten Behandlungsdauer (24 Wochen) wurden 1162 Patienten randomisiert und 385 auf Placebo, 388 auf Priligy 30 mg nach Bedarf und 389 auf Priligy 60 mg nach Bedarf aufgeteilt. Die durchschnittliche IELT zur Baseline und der Studienendpunkt sind für alle Behandlungsgruppen in Abbildung 1 aufgeführt. Die Anstiege der mittleren IELT in Woche 24 (Endpunkt) waren bei beiden Priligy-Gruppen versus Placebogruppe statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Das Ausmaß der IELT-Verlängerung wurde ausgehend von der Baseline-IELT gemessen und variierte bei den einzelnen Patienten. Die klinische Relevanz der Wirkung der Priligy-Therapie wird unten hinsichtlich der von den Patienten berichteten Ansprechraten beschrieben.

##### Abbildung 1: Mittelwert (+/- SF) der durchschnittlichen IELT (min) der Zeitstudie R096769-PRE-3001 (siehe Zeichenerklärung)

Zusätzlich zum primären Endpunkt der durchschnittlichen IELT wurde in der o.g. Studie ein bedeutsamer Behandlungserfolg für die Patienten nachgewiesen, indem ein Therapieansprechen dadurch definiert war, dass mindestens eine 2-Kategorien-erhöhung bei der Kontrolle über die Ejakulation plus mindestens eine 1-Kategorienreduzierung beim ejakulationsbedingten Leidensdruck erzielt wurde. Ein im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größerer Prozentsatz der Patienten sprach in den beiden Priligy-Gruppen versus Placebo auf die Therapie ab Woche 4 und bis einschließlich Woche 24 an ( $p = 0,003$  für Dapoxetin 30 mg versus Placebo in Woche 16, alle anderen Vergleiche  $p \leq 0,001$ ). Eine signifikante Reduzierung des Leidensdrucks und signifikante Verbesserungen bei der Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr wurden ebenfalls beobachtet. Die Verbesserungen in den Wochen 12 und 24 in Bezug auf die sekundären Schlüsselendpunkte sind in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tabelle 2:** Prozentsatz der Patienten mit Verbesserungen bei den sekundären Schlüsselendpunkten Studie R096769-PRE-3001

<b>Sekundärer Schlüsselendpunkt (bei LPOCF)*</b>	<b>Placebo %</b> (n=346)	<b>Priligy 30 mg %</b> (n=359)	<b>Priligy 60 mg %</b> (n=353)
Zusammensetzung des Therapieansprechens (Veränderung $\geq 2$ bei der Kontrolle und $\leq -1$ beim Leidensdruck) Woche 12 Woche 24	12,1 13,0	27,3* 25,3*	34,0* 37,1*
Veränderung $\leq -1$ beim Leidensdruck Woche 12 Woche 24	46,1 47,8	63,1* 60,0*	65,4* 68,6*
Veränderung $\geq 1$ bei der Zufriedenheit Woche 12 Woche 24	31,7 35,7	51,3* 48,5*	56,1* 55,8*

\* p-Wert  $< 0,001$  für Priligy versus Placebo; LPOCF steht für „last post-baseline observation carried forward“ (letzte Post-Baseline-Beobachtung, die durchgeführt wurde)

Tabelle 3 zeigt die Verteilung der Ergebnisse in Bezug auf das Ansprechen bei den Behandlungsgruppen für den Wert der Clinical Global Impression of Change (CGIC), bei der die Patienten ihre EP mit der EP zu Beginn der Studie mit Antwortmöglichkeiten, die von „viel besser“ bis zu „viel schlechter“ reichten, vergleichen sollten.

**Tabelle 3:** CGIC Zusammenfassung in Woche 24 (LPOCF)\*; Studie R096769-PRE-3001

<b>CGIC Ergebnisse der Antworten</b>	<b>Placebo n (%)</b>	<b>Priligy 30 mg n (%)**</b>	<b>Priligy 60 mg n (%)**</b>
Keine Veränderung oder schlechter***	236 (68,0%)	152 (42,3%)	97 (27,6%)
Etwas besser	57 (16,4%)	97 (27,0%)*	117 (33,2%)*
Besser	41 (11,8%)	74 (20,6%)	96 (27,3%)
Viel besser	13 (3,7%)	36 (10,0%)	42 (11,9%)
Insgesamt	347 (100%)	359 (100%)	352 (100%)

\*LPOCF steht für „last post-baseline observation carried forward“ (letzte Post-Baseline-Beobachtung, die durchgeführt wurde)

\*\* Zweiseitiger p-Wert von  $< 0,001$  für Priligy 30 mg versus Placebo und Priligy 60 mg versus Placebo (unter Einsatz des van Elteren Tests zur Kontrolle der Baseline IELT Gruppe und der gepoolten Zentrumsdaten, der zeigte, dass die Verteilung der CGIC in den Priligy-Gruppen statistisch signifikant besser war als in der Placebo-Gruppe)

\*\*\* „Keine Veränderung oder schlechter“ schließt „keine Veränderung“, „etwas schlechter“, „schlechter“ oder „viel schlechter“ ein

\* CGIC-Antwortrate für „mindestens etwas besser“: Placebo (32%), Priligy 30 mg (57,7%) und Priligy 60 mg (72,4%) mit einem p-Wert von  $< 0,0001$  für Priligy 30 mg versus Placebo und Priligy 60 mg versus Placebo

Die Entzugserscheinungen bei dauerhafter täglicher Dosisgabe von 60 mg Priligy und nach Bedarf, zur Behandlung von EP, wurden in einer placebokontrollierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie untersucht, in die 1238 Patienten randomisiert wurden. Die Patienten erhielten Placebo oder 60 mg Priligy entweder einmal täglich oder nach Bedarf über 62 Tage, worauf eine 7-tägige Periode zur Entzugsbeurteilung folgte, bei der entweder weiterhin Priligy oder Placebo gegeben wurde. Die Entzugserscheinungen nach abruptem Therapieabbruch wurden anhand der Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) gemessen, einem Instrument zur Bewertung durch den behandelnden Arzt, mit Hilfe dessen nach Symptomen und Zeichen gefragt wird, die mit dem Abbruch einer Therapie mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern assoziiert sind. Bei allen Patienten wurde das Entzugssyndrom als ein Anstieg des wöchentlichen DESS-Wertes von mindestens 4 Punkten von Tag 63 bis Tag 70 definiert. In dieser Studie gab es keinen deutlichen Hinweis auf ein Entzugssyndrom auf Grund eines abrupten Abbruchs der Priligy-Therapie. Übereinstimmend mit dem Ausbleiben eines Entzugssyndroms gemäß DESS ergaben auch die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wenig Hinweise auf Entzugssymptome. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine zweite doppelblinde klinische Studie mit einer 24-wöchigen Therapiephase mit Dosen von 30 und 60 mg nach Bedarf, auf die eine einwöchige Periode zur Entzugsbeurteilung folgte.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Dapoxetine wird rasch resorbiert mit einer maximalen Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) innerhalb von ca. 1 – 2 Stunden nach Einnahme der Tablette. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 42% (Schwankungsbereich 15 – 76%).

Die Einnahme einer fettreichen Mahlzeit reduzierte leicht  $C_{max}$  (um 10%) und erhöhte leicht die AUC (um 12%) von Dapoxetine und verzögerte geringfügig die Zeit bis zur höchsten Konzentration von Dapoxetine. Diese Veränderungen sind klinisch nicht bedeutsam. Priligy kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

### Verteilung

Mehr als 99% von Dapoxetine ist in vitro an humane Serumproteine gebunden. Der aktive Metabolit Desmethyldapoxetine (DED) ist zu 98,5% Protein-gebunden. Dapoxetine scheint eine rasche Verteilung mit einem mittleren Steady-State-Verteilungsvolumen von 162 l zu haben. Nach intravenöser Verabreichung beim Menschen lagen die mittleren geschätzten Werte der initialen, intermediären und terminalen Halbwertszeiten für Dapoxetine bei 0,10; 2,19 bzw. 19,3 Stunden.

### Biotransformation

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Dapoxetine durch zahlreiche Enzymsysteme in der Leber und den Nieren, hauptsächlich CYP2D6, CYP3A4 und Flavin-abhängige Monoxygenase (FMO1), abgebaut wird. In einer klinischen Studie, in der der Metabolismus von  $^{14}C$ -Dapoxetine untersucht wurde, wurde Dapoxetine nach oralen Dosisgaben weitgehend zu zahlreichen Metaboliten hauptsächlich über die folgenden biotransformativen Prozesse verstoffwechselt: N-Oxidation, N-Demethylierung, Naphthylhydroxylierung, Glukuronidation und Sulfatierung. Es gab keine Hinweise auf einen präsystemischen First-Pass-Metabolismus nach oraler Verabreichung.

Intaktes Dapoxetine und Dapoxetine-N-Oxid waren die hauptsächlich zirkulierenden Substanzen im Plasma. In-vitro-Studien zeigen, dass Dapoxetine-N-Oxid in einer Reihe von in-vitro Bindungs- und Transporter-Studien inaktiv war. Zu den weiteren Metaboliten gehören Desmethyldapoxetine und Didemethyldapoxetine, die weniger als 3% der zirkulierenden medizinischen arzneimittelbedingten Substanzen ausmachen. In-vitro-Bindungsstudien weisen darauf hin, dass DED genauso wirksam ist wie Dapoxetine und Didemethyldapoxetine ca. 50% der Wirksamkeit von Dapoxetine besitzt. Die ungebundene Fraktion von DED macht ca. 1/2 der freien Fraktion von Dapoxetine aus. Die ungebundene  $C_{max}$  von DED wird auf 20-25% der  $C_{max}$  von Dapoxetine ohne intrinsische oder extrinsische Faktoren, die die Wirkspiegel verändern können, geschätzt. Die Halbwertszeit von DED entspricht der von Dapoxetine.

### Elimination

Die Metaboliten von Dapoxetine wurden vor allem als Konjugate über den Urin ausgeschieden. Unveränderter Wirkstoff wurde nicht im Urin gefunden. Dapoxetine wird rasch ausgeschieden, was eine niedrige Konzentration (weniger als 5% der Höchstkonzentration) 24 Stunden nach Dosisgabe belegt. Es gab eine minimale Akkumulierung von Dapoxetine nach täglicher Dosisgabe. Die terminale Halbwertszeit beträgt ungefähr 19 Stunden nach oraler Gabe.

### Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Der Metabolit DED trägt zu dem pharmakologischen Effekt von Priligy bei, vor allem, wenn der Spiegel von DED erhöht ist. Im Folgenden wird die Erhöhung der Parameter der aktiven Fraktion in einigen Patientengruppen dargestellt. Dies ist die Summe der ungebundenen Fraktionen von Dapoxetine und DED. DED ist equipotent zu Dapoxetine. Die Bewertung beruht auf der Annahme einer gleichwertigen Verteilung von DED im ZNS, es ist jedoch unbekannt, ob dies der Fall ist.

### Ethnische Gruppen

Analysen klinischer Pharmakologiestudien in Bezug auf Einzeldosen von 60 mg Dapoxetine belegten, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Kaukasiern, Schwarzen, Hispanoamerikanern und Asiaten bestanden. Eine klinische Studie, in der die Pharmakokinetik von Dapoxetine bei japanischen und kaukasische Patienten untersucht wurde, zeigte erhöhte Plasmaspiegel (AUC und Spitzenkonzentration) von Priligy um 10 bis 20% bei den japanischen Patienten auf Grund des niedrigeren Körpergewichts. Es ist nicht zu erwarten, dass der leicht höhere Spiegel eine bedeutende klinische Wirkung hat.

### Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Analysen einer klinischen Einzeldosis-Pharmakologiestudie mit 60 mg Dapoxetine zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen gesunden älteren, männlichen Patienten und gesunden jüngeren, männlichen Patienten bezüglich der pharmakokinetischen Parameter ( $C_{max}$ ,  $AUC_{inf}$ ,  $T_{max}$ ).

### Nierenfunktionsstörung

In einer klinischen Einzeldosis-Pharmakologiestudie mit 60 mg Dapoxetine wurde keine Korrelation zwischen der Creatinin-Clearance und dem  $C_{max}$  oder der  $AUC_{inf}$  bei Probanden mit leichter (Creatinin-Clearance von 50 bis 80 ml/min), mäßiger (Creatinin-Clearance von 30 bis  $< 50$  ml/min) und schwerer (Creatinin-Clearance von  $< 30$  ml/min) Nierenfunktionsstörung festgestellt. Die Pharmakokinetik von Dapoxetine wurde bei Dialysepatienten nicht untersucht. Es liegen nur begrenzte Daten für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Dapoxetine und DED ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung unverändert. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist  $C_{max}$  von ungebundenem Dapoxetine um 55% erhöht und die ungebundene AUC ist um 120% erhöht. Die ungebundene  $C_{max}$  und AUC der aktiven Fraktion waren unverändert bzw. verdoppelt.

Bei schwerer Leberfunktionsstörung war die ungebundene  $C_{max}$  von Dapoxetine unverändert, jedoch war die ungebundene AUC über das 3-fache erhöht. AUC der aktiven Fraktion war mehrfach erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

### CYP2D6-Polymorphismus

In einer klinischen Einzeldosis-Pharmakologiestudie mit 60 mg Dapoxetine waren die Plasmakonzentrationen bei CYP2D6-Langsammetabolisierern höher als bei CYP2D6-Schnellmetabolisierern (ca. 31% höher für  $C_{max}$  und 36% für  $AUC_{inf}$  von Dapoxetine und 98% höher für  $C_{max}$  und 161% höher für  $AUC_{inf}$  von Desmethyldapoxetine). Die aktive Fraktion von Priligy kann um ca. 46% für  $C_{max}$  und um ca. 90% für AUC erhöht sein. Der Anstieg kann zu einer höheren Inzidenz und Schwere dosisabhängiger unerwünschte Ereignisse führen (siehe Abschnitt 4.2). Die Sicherheit von Priligy ist bei CYP2D6-Langsammetabolisierern insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Arzneimittel, die den Metabolismus von Dapoxetine hemmen können, wie z.B. moderate und potente CYP3A4-Hemmer, zu berücksichtigen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Bei den Plasmakonzentrationen von Dapoxetine und DED bei CYP2D6-Ultrarapidschnellmetabolisierern wird eine Verminderung erwartet.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine vollständige Beurteilung zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Karzinogenität, Abhängigkeits-/Entzugsanfälligkeit, Phototoxizität und entwicklungsbezogenen Reproduktionstoxizität von Dapoxetine wurde an präklinischen Spezies (Maus, Ratte, Kaninchen, Hund und Affe) bis zu maximalen verträglichen Dosierungen für jede Spezies durchgeführt. Aufgrund der, verglichen mit dem Menschen, schnelleren biologischen Umwandlung bei präklinischen Spezies, näherten sich in einigen Studien die pharmakokinetischen Expositionsparameter ( $C_{max}$  und  $AUC_{0-24h}$ ) bei den maximal tolerierten Dosen den beim Menschen beobachteten Werten. Dennoch waren die Körpergewicht-normalisierten Dosen um das 100-fache erhöht. In keiner dieser Studien ergaben sich klinisch bedeutsamen Sicherheitsrisiken.

In Studien an Ratten mit oraler Verabreichung war Dapoxetine bei täglicher Verabreichung über ca. zwei Jahre bei Dosen von bis zu 225 mg/kg/Tag nicht karzinogen, wobei es zu einer doppelt so hohen Exposition (AUC) wie bei Männern führte, denen die beim Menschen empfohlene Höchstdosis (Maximum Recommended Human Dose, MRHD) von 60 mg Dapoxetine verabreicht wurde. Dapoxetine verursachte auch bei Tg.rasH2-Mäusen keine Tumore, wenn ihnen die mögliche Höchstdosis von 100 mg/kg über 6 Monate und 200 mg/kg über 4 Monate verabreicht wurde. Die Steady-State-Spiegel von Dapoxetine war bei Mäusen nach 6-monatiger oraler Verabreichung von 100 mg/kg/Tag geringer als die klinisch beobachteten Spiegel nach Gabe einer Einzeldosis von 60 mg.

Es gab keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit, das Reproduktionsverhalten oder die Morphologie der Geschlechtsorgane bei männlichen oder weiblichen Ratten, und keine Hinweise auf Embryotoxizität oder Fetotoxizität bei Ratten oder Kaninchen. Die Reproduktionstoxizitätsstudien schlossen keine Studien zur Beurteilung des Risikos der Nebenwirkungen nach Exposition während der peri-/postnatalen Phase ein.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat

#### Tablettenfilm:

Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid, Triacetin, Eisenoxid schwarz, Eisenoxid gelb

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die

#### Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-PE-PVDC/Alu-Blisterepackung in mehrfach faltbaren Packungen zur Verbesserung der Einhaltung der korrekten Anwendung zu 1, 2, 3 und 6

Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Dieses Arzneimittel soll nicht über das Abwasser oder den Hausmüll entsorgt werden. Jedes nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen

**7. Inhaber der Zulassung:** Janssen-Cilag Pharma, Wien.

**8. Zulassungsnummer:** 1-28010

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:** 19. Februar 2009.

**10. Stand der Information:** Februar 2010.

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.  
PKZ: 3 ST \* (EKO: N) [47.80] , 6 ST \* (EKO: N) [89.05]