

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПОЛОЖИТЕЛНО СТАНОВИЩЕ И ПРОМЯНА В
ОЗНАЧЕНИЯТА НА ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА
АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА**

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на Priligy и свързаните с него имена (вж. Приложение I)

Priligy представлява фармакологично лечение, одобрено за мъже с преждевременна еякулация (ПЕ). Има издадено разрешение за употреба в 25 страни по целия свят, включително 7 държави от Европейския съюз, които са били част от децентрализирана процедура с Швеция, действаща като референтна държава-членка. Страните, които участват в първата вълна са Австрия, Германия, Испания, Финландия, Италия, Португалия. Одобреното показание в ЕС е за лечение на ПЕ при мъже на възраст от 18 до 64 години.

След това Janssen Cilag подават заявление за взаимно признаване на Priligy, филмирани таблетки от 30 mg и 60 mg, в следните страни-членки: Белгия, България, Кипър, Чешката република, Дания, Естония, Гърция, Франция, Унгария, Ирландия, Исландия, Литва, Люксембург, Латвия, Малта, Холандия, Норвегия, Полша, Румъния, Словения, Словакия и Обединеното кралство.

Активното вещество в Priligy е дапоксетин хидрохлорид, което принадлежи към групата на селективните инхибитори на серотониновото обратно захващане (SSRI), първоначално разработени като потенциално лечение на болката, затлъстяване и депресия. След съобщения за забавена еякулация при пациенти, приемащи дапоксетин за сериозни депресивни заболявания, и въз основа на бързото действие и елиминационния профил на веществото, по-късно то е разработено като лечение за ПЕ, което да се прилага при нужда.

В проведените проучвания от фаза III е наблюдаван дозозависим ефект по отношение на ефикасността (≥ 12 % повече отговарящи пациенти на 30 mg в сравнение с плацебо и допълнителни 5-10 % отговарящи на 60 mg в сравнение с 30 mg) и на безопасността (0,05, 0,06 и 0,23 % случаи на синкоп със загуба на съзнание съответно за плацебо, 30 mg и 60 mg)

По време на процедурата за взаимно признаване някои страни членки смятат, че съотношението полза-риск за дозата от 60 mg не е положително. Тъй като ПЕ не е животозастрашаващо заболяване, допълнителната полза от 60 mg в сравнение с 30 mg (5-10 % повече отговарящи) е приета за твърде скромна за да оправдае потенциално повишения риск от тежки случаи на синкоп. Тъй като не се постига споразумение впоследствие процедурата е прехвърлена към CHMP.

- **Въпроси свързани с ефикасността**

Ефикасността и безопасността са документирани в четири проучвания от фаза III с продължителност 12-24 седмици, които сравняват дапоксетин 30 mg при нужда с 60 mg при нужда и с плацебо. Проведено е и едно проучване с продължителност 9 седмици за оценка на ефектите от спирането на дапоксетин 60 mg при нужда и 60 mg веднъж дневно, както и друго отворено 9 месечно продължение на проучване (вж. таблицата по-долу). Основните крайни точки за ефикасност са латентното време за интравагинална еякулация (IELT) и процента на отговарящи, изчислен по въпросници за контрол на еякулацията и личностно неудобство (повишение с поне 2 категории за контрола на еякулацията и намаление с поне 1 категория на личностното неудобство).

| Проучване | Дизайн и дозировка | Брой участници |
|------------------------------|--|---|
| R096769- PRE-3001 | Двойно сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано 24-седмично проучване, изследващо дапоксетин 30 mg и 60 mg, прилагани при нужда | Плацебо: 385 Дапоксетин 30 mg: 388 Дапоксетин 60 mg: 389 |
| R096769- PRE-3003 | Двойно сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано 12-седмично проучване, изследващо дапоксетин 30 mg и 60 mg, прилагани при нужда | Плацебо: 357 Дапоксетин 30 mg: 354 Дапоксетин 60 mg: 356 |
| C-2002-012 | Двойно сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано 12-седмично проучване, изследващо дапоксетин 30 mg и 60 mg, прилагани при нужда | Плацебо: 440 Дапоксетин 30 mg: 429 Дапоксетин 60 mg: 425 |
| C-2002-013 | Двойно сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано 12-седмично проучване, изследващо дапоксетин 30 mg и 60 mg, прилагани при нужда | Плацебо: 430 Дапоксетин 30 mg: 445 Дапоксетин 60 mg: 445 |
| R096769- PRE-3002 | Двойно сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано 9-седмично проучване, изследващо дапоксетин 60 mg, прилагани при нужда, и 60 mg дневно | Плацебо: 245 Дапоксетин 60 mg при нужда: 491 Дапоксетин 60 mg дневно: 502 |
| C-2002-014 | Мултицентрово, отворено, 9 месечно продължение на проучване (включващо участници от проучвания C-2002-012 и C-2002-013) | Дапоксетин 60 mg: 1 774 Намаление на дозата до 30 mg: 194 |

Възражаващите държави-членки отбелязват, че дозата от 60 mg води само до леки клинични ползи в сравнение с дозата от 30 mg и изискват от ПРУ да докаже, че повишението на отговора при 60 mg е статистически и клинично значимо. Подадените от фирмата данни са представени по-долу.

В проучванията от фаза III ползата от лечението е измервана при лица, които отговарят на предварително уточнени комбинирани крайни точки, изискващи функционални ползи (т.е. подобрен контрол върху еякулацията), както и емоционални ползи (т.е. понижени нива на неудобство), свързани със забавянето на тяхната еякулация. Средното IELT в края на проучването за отговарящите лица в проучвания R096769-PRE-3001 и R096769-PRE-3003 достига 6 минути в сравнение с приблизително 1 минута в началото, независимо от терапевтичната група (лицата са разпределени на случаен принцип на лечение с фиксирана доза дапоксетин 30 или 60 mg).

За тази комбинирана крайна точка анализът на извадката показва, че процентът на лицата, които отговарят в групата с дапоксетин 60 mg е 40,2 % в сравнение с 30,8 % в групата с

30 mg и 18,1 % при тези, приемащи плацебо в седмици 9-12. Разликата при изключване на процентите на плацебо е 22,1 % с дапоксетин 60 mg и 12,8 % с дапоксетин 30 mg.

В анализа на данните от извадката за показателите CGIC (Общо усещане за клинично подобрене) и PRO (Резултат съобщаван от пациента) процентът на лицата, съобщаващи двете най-високи CGIC степени „по-добре“ или „много по-добре“, е 39,0 % в групата с дапоксетин 60 mg, 30,7 % в групата с дапоксетин 30 mg и 14,8 % в групата с плацебо на седмица 12. За всички лица с подобрене на ПЕ (CGIC степен поне „малко по-добре“) процентът на лицата, които съобщават за подобрене на седмици 9-12, е 71,7 % с дапоксетин 60 mg, 62,1 % с дапоксетин 30 mg и 36 % в плацебо групата. Съответните разлики при изключване на процентите за плацебо са 35,6 % за дапоксетин 60 mg и 26,0 % за дапоксетин 30 mg.

Четири PRO показателя отговарят на невъзможността да се контролира еякулацията, неудобството, свързано с времето на еякулация, удовлетворението от сексуалния контакт и трудностите във връзката. Разпределението на отговорите на тези PRO показатели при мъже, които отговарят на комбинираната крайна точка е сравнено с това при мъже без ПЕ, които участват в едно европейско обсервационно проучване (R096769-PRE-3004).

По-точно, сред отговарящите на лечението (т.е. тези лица, които съобщават за повишение с поне 2 степени на контрола над еякулацията и намаление с поне 1 степен на личностното неудобство) в проучване R096769-PRE-3001 по отношение на:

- контрол над еякулацията, 98,9 % от отговарящите съобщават за „много лош“ или „лош“ контрол в началото, но 67,4 % съобщават за „добър“ или „много добър“ контрол в края на проучването в сравнение със 78,4 % от мъжете без ПЕ, които съобщават за „добър“ или „много добър“ контрол в европейското обсервационно проучване (R096769-PRE-3004);
- личностно неудобство, 77,9 % от отговарящите съобщават „изключително“ или „доста“ неудобство в началото, но 80,1 % съобщават „изобщо“ или „малко“ неудобство в края на проучването в сравнение с 91,9 % от мъжете без ПЕ, които съобщават „изобщо“ или „малко“ неудобство в европейското обсервационно проучване (R096769-PRE-3004);
- удовлетворение от сексуалния контакт, 64,4 % от отговарящите съобщават за „много лошо“ или „лошо“ удовлетворение в началото, но 71,9 % съобщават за „добро“ или „много добро“ удовлетворение в края на проучването в сравнение с 91,6 % от мъжете без ПЕ, които съобщават за „добро“ или „много добро“ удовлетворение в европейското обсервационно проучване (R096769-PRE-3004);
- междуличностно затруднение, 33,7 % от отговарящите съобщават „изключително“ или „доста“ междуличностно затруднение в началото, но 79,1 % съобщават „изобщо“ или „малко“ междуличностно затруднение в края на проучването в сравнение с 98,4 % от мъжете без ПЕ, които съобщават „изобщо“ или „малко“ междуличностно затруднение в европейското обсервационно проучване (R096769-PRE-3004);

Проучванията от фаза III първоначално са разработени да сравнят ефекта на дапоксетин 30 и 60 mg с този на плацебо, а не един спрямо друг (т.е. 30 mg с 60 mg). Поради това ПРУ провежда експлоративни анализи, за да сравни ефекта на дапоксетин 60 mg с този на дапоксетин 30 mg.

На 24 седмица в европейското проучване на ефикасността и безопасността (R096769-PRE-3001), статистическата значимост на ефекта на дапоксетин 60 mg, сравнен с дапоксетин 30 mg, за ключовите параметри на ефикасност - средно IELT, комбинирана крайна точка и праговете на CGIC степените поне „по-добре“ и поне „малко по-добре“, е изложена в Таблица 1.

Таблица 1: Сравняване на лечението с дози от 30 mg спрямо 60 mg дапоксетин: R096769-PRE-3001 Комбинирана крайна точка (TRT WK 24) - (Дапоксетин - SCE: ИТТ анализ)

Table 1: Dapoxetine 30 mg versus 60 mg Treatment Comparisons: R096769-PRE-3001 Summary at Endpoint (TRT WK 24) (Dapoxetine - SCE: ITT Analysis Set)

| | Diff-30mg-vs-60mg | ---95%-CI--- | P-value |
|-----------------------------------|-------------------|--------------|---------|
| Mean Average IELT (Minutes) | 0.4 | -0.12, 1 | 0.1226 |
| Median Average IELT (Minutes) | 0.43 | 0.17, 0.69 | 0.0010 |
| Composite Endpoint (C2D1) (%) | 11.8 | 5.01, 18.52 | 0.0011 |
| CGIC at Least Slightly Better (%) | 14.8 | 7.86, 21.7 | <0.0001 |
| CGIC at Least Better (%) | 8.6 | 1.58, 15.55 | 0.0253 |

C2D1=Control +2/Distress -1; CGIC=Clinical Global Impression of Change; CI=confidence interval; Diff=difference; IELT=intravaginal ejaculatory latency time; ITT=intent-to-treat; SCE=Summary of Clinical Efficacy; TRT WK=treatment week

В анализите на извадките от данните от проучванията от фаза III, статистическата значимост на ефекта на дапоксетин 60 mg, сравнен с дапоксетин 30 mg, за ключовите параметри на ефикасност - средно IELT и праговете на CGIC степените поне „по-добре“ и поне „малко по-добре“, е изложена в Таблица 2.

Таблица 2: Сравняване на лечението с дози от 30 mg спрямо 60 mg дапоксетин: Сборни проучвания от фаза 3 в крайна точка (TRT WK 12) - (Дапоксетин- SCE: ИТТ анализ)

Table 2: Dapoxetine 30 mg versus 60 mg Treatment Comparisons: Pooled Phase 3 Studies at Endpoint (TRT WK12) (Dapoxetine - SCE: ITT Analysis Set)

| | Diff-30mg-vs-60mg | ---95%-CI--- | P-value |
|-----------------------------------|-------------------|--------------|---------|
| Mean Average IELT (Minutes) | 0.5 | 0.24, 0.72 | <0.0001 |
| Median Average IELT (Minutes) | 0.28 | 0.16, 0.40 | <0.0001 |
| Composite Endpoint (C2D1) (%) | 4.7 | -0.22, 9.71 | 0.0676 |
| CGIC at Least Slightly Better (%) | 9.4 | 5.97, 12.74 | <0.0001 |
| CGIC at Least Better (%) | 7.6 | 4.17, 11.01 | <0.0001 |

C2D1=Control +2/Distress -1; CGIC=Clinical Global Impression of Change; CI=confidence interval; Diff=difference; IELT=intravaginal ejaculatory latency time; ITT=intent-to-treat; SCE=Summary of Clinical Efficacy; TRT WK=treatment week

Studies pooled: C-2002-012 C-2002-013 PRE-3001 and PRE-3003

Въпреки че проучванията от фаза III не са предназначени да установят статистически значима разлика между дозите от 30 mg и 60 mg, за всички крайни точки е наблюдаван дозозависим отговор във всички проучвания.

Тъй като за данните за IELT не се очаква да са с нормално разпределение, е предложена средната геометрична на IELT като по-точен обобщаващ показател от средно аритметичното IELT. В анализа на логаритмуваните данни средната геометрична на IELT на 24 седмица в проучването R096769-PRE-3001 е 2,3 минути за дапоксетин 60 mg и 1,8 минути за дапоксетин 30 mg ($p < 0,001$) (Таблица 3). Подобни резултати за средната геометрична на IELT на 12 седмица са наблюдавани във всяко проучване от фаза III, в което е измервано IELT.

Таблица 3: Сравняване на лечението с дози от 30 mg спрямо 60 mg дапоксетин при оценки на средната геометрична в крайна точка (LPOCF) - (Дапоксетин - SCE: ITT анализ)

Table 3: Dapoxetine 30 mg versus 60 mg Treatment Comparisons in Geometric Mean Estimates at Endpoint (LPOCF) (Dapoxetine - SCE: Intent-to-Treat Analysis Set)

| ----- Baseline Values ----- | | | | ----- Pairwise Comparisons ----- | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------|---------------------|-----------------|----------------------------------|------------------------|------------------|-----------|------------------------|---------------------------------|------------------|---------|
| Treatment-Group | N | Geometric Mean (SD) | Reference Group | N | LS Geometric Mean (SE) | Comparison-Group | N | LS Geometric Mean (SE) | LS Geometric Mean Ratio (95%CI) | P-value | |
| Week 12 LPOCF | | | | | | | | | | | |
| C-2002-012 | DPX 30 MG | 388 | 0.8 (1.95) | DPX 30 MG | 390 | 1.9 (1.04) | DPX 60 MG | 364 | 2.1 (1.04) | 1.1 (1.01, 1.26) | 0.0309 |
| | DPX 60 MG | 362 | 0.8 (1.92) | | | | | | | | |
| C-2002-013 | DPX 30 MG | 410 | 0.8 (1.97) | DPX 30 MG | 411 | 1.8 (1.04) | DPX 60 MG | 398 | 2.3 (1.05) | 1.3 (1.12, 1.4) | <0.0001 |
| | DPX 60 MG | 397 | 0.8 (1.95) | | | | | | | | |
| PRE-3001 | DPX 30 MG | 359 | 0.7 (2.16) | DPX 30 MG | 359 | 1.9 (1.05) | DPX 60 MG | 354 | 2.2 (1.05) | 1.2 (1.05, 1.36) | 0.0056 |
| | DPX 60 MG | 352 | 0.7 (2.29) | | | | | | | | |
| PRE-3003 | DPX 30 MG | 332 | 1 (1.77) | DPX 30 MG | 331 | 2.5 (1.05) | DPX 60 MG | 329 | 2.9 (1.05) | 1.2 (1.04, 1.3) | 0.0106 |
| | DPX 60 MG | 330 | 0.9 (1.93) | | | | | | | | |
| Pooled | DPX 30 MG | 1489 | 0.8 (1.98) | DPX 30 MG | 1491 | 2 (1.02) | DPX 60 MG | 1445 | 2.4 (1.02) | 1.2 (1.12, 1.26) | <0.0001 |
| | DPX 60 MG | 1441 | 0.8 (2.04) | | | | | | | | |
| Week 24 LPOCF | | | | | | | | | | | |
| PRE-3001 | DPX 30 MG | 359 | 0.7 (2.16) | DPX 30 MG | 357 | 1.8 (1.05) | DPX 60 MG | 353 | 2.3 (1.05) | 1.3 (1.14, 1.48) | <0.0001 |
| | DPX 60 MG | 352 | 0.7 (2.29) | | | | | | | | |

CI=confidence interval; DPX=dapoxetine; LPOCF=last postbaseline observation carried forward; LS=least squares; N=number; SCE=Summary of Clinical Efficacy; SD=standard deviation; SE=standard error

Note: Only the positive Average intravaginal ejaculatory latency time (IELT) values can be used for the log-transformed Average IELT data.

Note: Analysis results based on the analysis of covariance (ANCOVA) model on log-transformed Average IELT data with the factors: treatment group, pooled center (or study), baseline Average IELT strata, and log-transformed baseline Average IELT as a covariate.

t_chmp_table231_t1.rtf generated by t_chmp_table231.sas, 29AUG2011 15:54

Анализи на чувствителността: Проведени са анализи на чувствителността на ключовите показатели на ефикасност, всеки представляващ по-консервативни предположения от първоначално планираните анализи, които включват популацията, планувана за лечение (ITT), с последно продължено наблюдение след началото (LPOCF). Всички анализи за всички крайни точки потвърждават терапевтичните ползи на дапоксетин, когато лицата, които напускат проучването, нямат последващи данни след първоначалните или нямат последващи данни на 9-12 седмица, са приети за неотговарящи на лечението. Тези анализи допускат, че всички лица с липсващи данни, независимо от причината за отказването, не са имали полза от лечението с дапоксетин.

Въз основа на наличните данни CHMP заключава, че пациентите, приемащи Priligy 30 mg и 60 mg, показват статистически значим отговор спрямо пациентите, приемащи плацебо.

Изказани са съмнения по отношение на допълнителните ползи от 60 mg доза в сравнение с 30 mg.

Най-важното проучване за европейската целева популация (R096769-PRE-3001) не успява да докаже статистическа значимост за първичната крайна точка (средно аритметичната на IELT) в сравнението на дозите 30 и 60 mg. Медианата и средно геометричната обаче, са подходящи показатели на централната тенденция на IELT, и за тези крайни точки са получени силно значими разлики между дозите 30 и 60 mg. По-важно, има статистически значимо повече отговарящи на 60 mg в анализите на отговарящите, включително анализите на първично отговарящите.

В анализите на извадките от всички проучвания от фаза III са наблюдавани значими разлики в полза на дозата 60 mg в сравнение с 30 mg за медианата на IELT и две от три PRO показателя, т.е. комбинирана крайна точка (C2D1) и CGIC поне „малко по-добре“. Такава разлика не е забелязана за средно аритметичната на IELT.

Следователно, въпреки че не е наблюдаван статистически значим резултат във всички анализи, трябва да се заключи от цялостната картина, че е установена статистически значима разлика в ефикасността между 30 и 60 mg.

Може още да се заключи, че до около 10 % повече пациенти отговарят на 60 mg в сравнение с 30 mg.

Установено е, че Priligy 30 mg показва по-голяма ефикасност спрямо плацебо. По отношение на дозата от 60 mg се наблюдава повече или по-малко изразена дозозависимост във всички анализи. Установена е статистически значима разлика в ефикасността в полза на 60 mg в сравнение с 30 mg. Усреднено, ефектите изглеждат скромни. В различните анализи на отговарящите, обаче, има постоянна картина на ≥ 12 % повече отговарящи на 30 mg в сравнение с плацебо и допълнителни 5-10 % повече отговарящи на 60 mg. Признава се, че тези резултати са консервативни приближения, получени по метода на Продълженото първоначално наблюдение (BOCF) за въвеждане на липсващите данни, т.е. лицата, които отпадат преди края на проучването се приемат за неотговарящи.

- **Въпроси свързани с безопасността**

Възразяващите държави-членки посочват, че повишението на отговора, забелязано при дозата от 60 mg в сравнение с дозата от 30 mg в клиничните проучвания, се неутрализира от дозозависимото повишение на нежеланите ефекти, особено появата на синкоп, свързан със загуба на съзнание, брадикардия и асистолия.

Повечето съобщени нежелани реакции в клиничните проучвания от фаза III (включително гадене, диария, замаяване, главоболие, безсъние и умора, които са типични за лекарствата от класа на SSRI) обикновено са остри симптоматични състояния, които се самоограничават, били са леки до средни по тежест, с кратка продължителност и временно свързани с дозировката.

Сред най-често докладваните дозозависими нежелани реакции повече от половината са съобщени в първите 4 седмици в двойно слепия терапевтичен период на проучванията от фаза III, появяват се с първата доза и възникват и спират в предсказуем период около времето на очакваната C_{max} на дапоксетина (Таблица 4).

Таблица 4: Нежелани реакции по време на лечението ($\geq 2\%$) с начало в рамките на 4 седмици от плацебо-контролираните проучвания от фаза III (Dapoxetine SCS: Intent-to-Treat Analysis Set)

| System Organ Class Preferred Term | PLACEBO (N=1857) n (%) ^a | DPX 30 MG PRN (N=1616) n (%) ^a | DPX 60 MG PRN (N=2106) n (%) ^a | DPX 60 MG QD (N=502) n (%) ^a | Total DPX (N=4224) n (%) ^a |
|---|---|--|--|--|---|
| Total number of subjects with adverse events | 342 (18.4) | 487 (30.1) | 987 (46.9) | 276 (55.0) | 1750 (41.4) |
| Gastrointestinal disorders | 70 (3.8) | 205 (12.7) | 541 (25.7) | 124 (24.7) | 870 (20.6) |
| Nausea | 21 (1.1) | 130 (8.0) | 371 (17.6) | 72 (14.3) | 573 (13.6) |
| Diarrhoea | 16 (0.9) | 40 (2.5) | 104 (4.9) | 32 (6.4) | 176 (4.2) |
| Dry mouth | 7 (0.4) | 16 (1.0) | 45 (2.1) | 12 (2.4) | 73 (1.7) |
| Nervous system disorders | 95 (5.1) | 178 (11.0) | 391 (18.6) | 99 (19.7) | 668 (15.8) |
| Dizziness | 28 (1.5) | 69 (4.3) | 188 (8.9) | 55 (11.0) | 312 (7.4) |
| Headache | 45 (2.4) | 58 (3.6) | 124 (5.9) | 32 (6.4) | 214 (5.1) |
| Somnolence | 7 (0.4) | 39 (2.4) | 76 (3.6) | 13 (2.6) | 128 (3.0) |
| Psychiatric disorders | 31 (1.7) | 54 (3.3) | 144 (6.8) | 56 (11.2) | 254 (6.0) |
| Insomnia | 11 (0.6) | 20 (1.2) | 55 (2.6) | 25 (5.0) | 100 (2.4) |
| General disorders and administration site conditions | 26 (1.4) | 51 (3.2) | 102 (4.8) | 48 (9.6) | 201 (4.8) |
| Fatigue | 13 (0.7) | 21 (1.3) | 56 (2.7) | 29 (5.8) | 106 (2.5) |
| Vascular disorders | 21 (1.1) | 21 (1.3) | 58 (2.8) | 36 (7.2) | 115 (2.7) |
| Orthostatic hypotension | 10 (0.5) | 6 (0.4) | 23 (1.1) | 24 (4.8) | 53 (1.3) |

DPX=dapoxetine; N/n=number; PRN=as needed; QD=daily; SCS=Summary of Clinical Safety
^a Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
 Studies included: C-2002-012, C-2002-013, R096769-PRE-3001, -PRE-3002, and -PRE-3003.
 t_dae49_t1.rtf generated by t_dae49.sas.
 Cross reference: SCS, Table 22. Refer to Part II for a complete copy of the SCS.

От 6 081 случайно разпределени лица в проучванията от фаза III 41 участници съобщават за сериозни нежелани реакции (25 лица са лекувани с дапоксетин, а 16 лица са приемали плацебо). Не е наблюдаван дисбаланс между дозите 30 и 60 mg дапоксетин в сравнение с плацебо за тези сериозни нежелани реакции: плацебо, 0,9 %; дапоксетин 30 mg при нужда, 0,6 %; и дапоксетин 60 mg при нужда, 0,5 %.

Типични за класа на SSRI нежелани реакции не са били изявени при лечението с дапоксетин при оценка със специфични методи в проучванията, които оценяват лечението с дапоксетин 60 mg при нужда и 60 mg дневно до седмица 24 и 9 съответно. Те включват много от съмненията за безопасност, свързани с пуснатите на пазара антидепресанти от класа на SSRI, като суицидност, появяваща се по време на лечението, клинично значими разстройства на поведението (включително депресия и безпокойство), акатизия, синдром на отнемането на SSRI и нежелани реакции от страна на сексуалната функция, които са определени чрез широко приети и валидирани скали, включващи скалата за депресия на Montgomery-Asberg (MADRS) и Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (за настроение), скалата за безпокойство на Hamilton (HAM-A) (за безпокойство), скалата за акатизия на Barnes (за акатизия), признаците и симптомите при синдром на отнемането (DESS) (за синдрома на отнемането) и Международния индекс на еректилната функция (IIEF) (за ефектите върху сексуалната функция), и методи (Колумбийския алгоритъм за класификация на суицидната оценка [C-CASA]).

Синкоп

По време на проучванията от фаза III с дапоксетин холтер мониторирането установява брадикардия и асистолия (включително един случай на 28-секундна асистолия), свързани с появата на синкоп. Тези находки подсказват, че синкопът, свързан с приложението на дапоксетин има вазовагална етиология. Вазовагалният синкоп представлява преходна, самоограничаваща се загуба на съзнание, от което последващото възстановяване е спонтанно, напълно и обикновено бързо без съобщения за сериозни свързани с него наранявания. Типичните епизоди на синкоп са кратки и обикновено не продължават повече от 20 секунди.

Сред съобщенията за нежеланите реакции в MedDRA, докладваните термини „синкоп“ и „вазовагален синкоп“ (т.е. случаите на интерес) в развойната клинична програма на дапоксетин, 7 лица са носели Холтер апарат по време на появата на синкопа. Не е наблюдавана камерна тахикардия или други ритъмни нарушения при никой от тези 7 лица по време на инцидентите.

По време на клиничните проучвания са наблюдавани общо 30 случая на синкоп (случаи на интерес). За половината от тях е прието, че са медицински потвърдени (потвърден синкоп).

Всички случаи на синкоп, наблюдавани в развойната клинична програма от фаза III и обобщени в МАА, възникват преди въвеждането на действия, насочени към намаляване на появата на синкоп, включващи въвеждането на инструкции за пациента и изключването на ортостатични движения от модела на проучванията, което подсказва, че синкопът може да бъде повлиян чрез инструкции/обучение на пациента и лекаря. След като възложителят въвежда мерки за намаляване на риска в двете провеждани по това време проучвания от фаза III (R096769-PRE-3001 и R096769-PRE-3003) не са съобщени повече случаи на синкоп в тях. Някои от необходимите процедури в развойната клинична програма на дапоксетин (например венепункция и ортостатична проба), които биха могли да допринесат за появата на синкоп, не са очаквани в рутинната клинична практика. Отбелязва се също и че проучванията от фаза III използват модел с фиксирана доза, при който лицата, разпределени на случаен принцип на лечение с дапоксетин 60 mg, започват терапията с дозата от 60 mg, а не с доза от 30 mg, която се препоръчва в Кратката характеристика на продукта (КХП). Следователно, за разлика от условията след одобряването, където всички пациенти започват лечение с 30 mg дапоксетин, лицата от проучванията от фаза III не изпробват първоначално ефекта на по-ниската доза с възможността да увеличат дозата, само ако по-ниската доза се понася добре. Препоръката в КХП за титриране на дозата е предназначена да намали риска за тези пациенти, които са изложени на дозата от 60 mg дапоксетин, и следователно намалява възможността пациент да получи по-тежки нежелани реакции, включително синкоп, в рутинната клинична практика.

Поява на синкоп след одобряването

Информация за профила на безопасност на Priligy в клиничната практика е налична от 2 допълнителни източника, включващи

- спонтанно съобщени нежелани реакции, обобщени в 5 Периодични доклади за безопасността (PSUR) от 17 декември 2008 до 17 юни 2011, и
- данни от едно голямо постмаркетингово проучване за наблюдение на безопасността (R096769-PRE-4001).

Докладвани са девет случая на синкоп след одобряването на медикамента. Четири от тези случаи са свързани с доза от 30 mg, а останалите пет са свързани с дозата от 60 mg. Всички те са включени в петте PSUR споменати по-горе. Пет от тези случаи са потвърдени медицински и четири случая са непотвърдени. Тези случаи са били преходни и отшумяват спонтанно без никакви съобщения за случайни наранявания или дългосрочни последици. Деветте случая възникват в контекста на изчислена експозиция между 1 967 483 и 3 934 956 лечебни курса, представляващи около 850 000 пациенти, изложени от времето на поява на пазара на Priligy до 17 юни 2011 г. Няма спонтанни съобщения за случай на синкоп, свързан с приложение на Priligy от февруари 2011 г.

В проучване за наблюдение на безопасността след пускане на пазара (R096769-PRE-4001) 4002 пациенти са лекувани с Priligy, а 1696 пациенти са получили алтернативна форма на лечение (669 от които са лекувани перорално) за ПЕ към 30 юни 2011 г., което представлява

информация, събирана над приблизително 24 месеца от одобряването по децентрализирана процедура. Данните от това проучване потвърждават, че мнозинството пациенти започват дапоксетин в доза от 30 mg, както е препоръчано в КХП. Тежестта на нежеланите реакции обикновено е определяна като лека или може би средна, което води до ограничено оттегляне на пациенти от проучването.

17 пациенти в проучването съобщават за сериозна нежелана реакция (11 пациенти, приемащи Priligy, 6 пациенти, приемащи алтернативна терапия/не Priligy), всяка от които е приета за „несвързана с лечението“ от лекуващия лекар.

В това проучване не са съобщени случаи на „синкоп“ или „вазовагален синкоп“ при нито един пациент, на който е предписан Priligy. Синкоп е съобщен при 1 пациент, приемащ алтернативна терапия/не Priligy.

На пациентите, на които е предписан Priligy в проучване R096769-PRE-4001, е раздадена анкета в последната визита, за да предоставят обратна информация за разбираемостта и полезността на бошурата за пациента за Priligy и/или листовката с информация за пациента. Въз основа на събраните до момента данни, отговорите на въпросите от анкетата показват, че мнозинството (>98 %) от пациентите, които са получили Брошурата за пациента и листовката с информация за пациента, са разбрали съдържанието и чувстват, че информацията за дозирането на Priligy, безопасността му и ПЕ са адекватни.

След като разглежда наличната по-горе информация за безопасността CHMP отбелязва следното:

След появата на нечести случаи на синкоп в ранните фази на развойната клинична програма е въведено Холтер мониториране в програмата от фаза III. По време на клиничните проучвания са наблюдавани общо 30 случая на синкоп (случаи на интерес). За половината от тях е прието, че са медицински потвърдени (потвърден синкоп). От тях точното медицинско определение, изискващо загуба на съзнание, е изпълнено за 8 случая, включително един случай със синусов блок (свързан с 28-секунден период на асистолия). Трябва да се отбележи, че 3 от 6 случая на синкоп със загуба на съзнание при 60 mg се появява в проучване R096769-PRE-3002, в което всички лица извършват ортостатични движения и сравняващо само 60 mg с плацебо, рандомизирани в съотношение 4:1, което въвежда потенциална тенденция срещу дозата от 60 mg.

Девет спонтанно съобщени случая на синкоп след одобряването са включени в PSUR, обобщаващи данните за безопасност от 17 декември 2008 г. до 17 юни 2011 г., от които 5 случая са потвърдени медицински, а 4 са непотвърдени. Всеки от тези случаи е бил преходен и отшумява спонтанно без никакви съобщения за случайни наранявания или дългосрочни последици. Деветте случая възникват в контекста на изчислена експозиция между 1 967 483 и 3 934 956 лечебни курса, представляващи около 850 000 пациенти, изложени от времето на поява на пазара на Priligy до 17 юни 2011 г.

Наличните данни показват, че въведените мерки за намаляване на риска са били ефективни за лечението на случаите на синкоп:

- Някои от мерките за намаляване на риска (например инструкциите за пациента, изключване на ортостатични движения) са били вече въведени по време на програмата от фаза III без съобщения за нови епизоди на синкоп в клиничната програма след това.
- На фона на постмаркетингова експозиция, изчислена на 850 000 пациенти, спонтанно са докладвани само 9 случая на синкоп, 5 от които са потвърдени медицински, а 4 са непотвърдени. Всички тези случаи са с кратка продължителност и отшумяват спонтанно.
- Междинните данни (4002 пациенти, лекувани с Priligy, от обсервационното постмаркетингово проучване на безопасността (R096769-PRE-4001) показват:
 - Не са докладвани случаи на синкоп.
 - На 92 % от пациентите е изписано лечение според КХП, т.е. започване на лечението с 30 mg.
 - Повече от 98 % от пациентите, на които е изписан Priligy, намират брошурата за пациента и листовката с информация за пациента за разбираеми и чувстват, че информацията, касаеща дозирането и безопасността на Priligy, е полезна.

Цялостно обсъждане и оценка полза-риск

По отношение на ефикасността въз основа на наличните данни CHMP заключава, че пациентите, приемащи Priligy 30 mg и 60 mg, показват статистически значим отговор спрямо пациентите, приемащи плацебо. По отношение на допълнителните ползи от дозата от 60 mg, средната (или медианата) разлика в IELT между дозите 30 и 60 mg изглежда гранична. В консервативните анализи на отговарящите, базирани на данните за IELT, както и на съобщенията от пациентите и партньорите, обаче, се установяват допълнителни 5-10 % отговарящи на 60 mg в сравнение с 30 mg.

По отношение на безопасността основните нежелани реакции, докладвани по време на клиничните проучвания, са гадене, диария, замаяване, главоболие, безсъние и умора, които са типични за лекарствата от класа на SSRI. Основният проблем на безопасността е свързан с появата на синкоп, особено при дозата от 60 mg. Първоначално наблюдаваният повишен риск от синкоп с 60 mg, обаче, би могъл да се контролира с мерките за намаляване на риска, въведени по време на програмата от фаза III. С допълнителен текст в Информацията за продукта в първоначалната децентрализирана процедура е заключено и е постигнато съгласие, че отношението полза-риск за дозата от 60 mg е положително. Това заключение допълнително е подсилено с липсата на случаи на синкоп в постмаркетинговото проучване на безопасността и от изчислената постмаркетингова експозиция от 85 0000 пациенти със само 5 потвърдени медицински спонтанни съобщения за синкоп, всички от които краткотрайни и със спонтанно отзвучаване.

В заключение, непренебрежимо подобрение може да бъде постигнато с 60 mg при някои пациенти с недостатъчен отговор към 30 mg. Потенциално повишеният риск от синкоп е доказано лесно управляем с въвеждане на мерки за намаляване на риска. По тези причини CHMP заключава, че отношението полза-риск за Priligy 30 mg и 60 mg се приема за положително.

Основания за положително становище и промяна в означенията върху опаковката и листовката

- Комитетът разглежда съобщението за референтна процедура, стартирана от Швеция по член 29, параграф 4 на Директива на Съвета 2001/83/ЕО.
- Комитетът разглежда всички налични данни, подадени от притежателя на разрешението за употреба, особено тези в подкрепа на ефикасността на филмираните таблетки Priligy 60 mg спрямо филмираните таблетки Priligy 30 mg.
- Комитетът разглежда всички налични данни, подадени от притежателя на разрешението за употреба, за безопасността на Priligy, особено тези за филмираните таблетки от 60 mg и докладваните случаи на синкоп.
- Комитетът смята, че може да бъде постигнато непренебрежимо подобрене с дозата от 60 mg при някои пациенти с недостатъчен отговор към дозата от 30 mg и че потенциално повишеният риск от синкоп е доказано лесно управляем с адекватни мерки за намаляване на риска.

По тези причини CHMP счита, че съотношението полза/риск на филмираните таблетки Priligy 30 mg и 60 mg е положително.

CHMP издава положително становище, което препоръчва издаване на разрешение за употреба на филмираните таблетки Priligy 30 mg и 60 mg, за което кратката характеристика на продукта остава същата като финалната версия, изработена по време на процедурата в Координационната група. Променените означения върху опаковката и листовката на референтната страна членка са изложени в Приложение III.