

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ Kladného stanoviska a změn označení na obalu a příbalové informace předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Priligy a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I)

Přípravek Priligy představuje farmakologickou léčbu schválenou u mužů s předčasnou ejakulací (PE). Celosvětově bylo uděleno rozhodnutí o registraci v 25 zemích, včetně 7 zemí Evropské unie, v rámci decentralizovaného postupu, kde referenčním členským státem bylo Švédsko. V první fázi byl přípravek povolený v Rakousku, Německu, Španělsku, Finsku, Itálii a Portugalsku. Schválenou indikací v EU je léčba PE u mužů ve věku 18 až 64 let.

Společnost Janssen Cilag následně předložila žádost o vzájemné uznání registrace přípravku Priligy 30 mg a 60 mg ve formě potahovaných tablet v těchto členských státech: Belgie, Bulharsko, Kypr, Česká republika, Dánsko, Estonsko, Řecko, Francie, Maďarsko, Irsko, Island, Litva, Lucembursko, Lotyšsko, Malta, Nizozemsko, Norsko, Polsko, Rumunsko, Slovinsko, Slovensko a Spojené království.

Léčivou látkou v přípravku Priligy je dapoxetin hydrochlorid, který patří do skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), který byl původně vyvíjen jako možná léčba bolesti, obezity a deprese. Poté, co se objevily zprávy o oddálení ejakulace u pacientů užívajících dapoxetin v případě závažnějšího depresivního onemocnění, a na základě rychlého nástupu a eliminačního profilu látky byla tato dále vyvíjena pro léčbu PE na bázi užívání dle potřeby (p.r.n).

V provedených studiích fáze III byla pozorována reakce v závislosti na dávce jak z pohledu účinnosti (o více než 12 % respondérů na 30 mg oproti placebo a navíc 5-10 % respondérů na dávce 60 mg oproti 30 mg), tak z pohledu bezpečnosti (0,05, 0,06 a 0,23 % případů synkopy se ztrátou vědomí u placebo, 30 mg, respektive 60 mg).

V průběhu postupu vzájemného uznávání některé členské státy dospěly k názoru, že poměr přínosů a rizik není u dávky 60 mg pozitivní. Vzhledem k tomu, že PE není život ohrožující onemocnění, byl další přínos dávky 60 mg oproti 30 mg (o 5-10 % více respondérů) považován za příliš mírný pro vyvážení potenciálního zvýšeného rizika závažných případů synkopy. Jelikož nebylo možné dosáhnout souhlasu, byl postup následně předán výboru CHMP.

- **Otázky účinnosti**

Účinnost a bezpečnost byly zdokumentovány ve čtyřech studiích fáze III v délce 12-24 týdnů srovnávajících dapoxetin 30 mg p.r.n a 60 mg p.r.n s placebem. Byla provedena také jedna studie v délce 9 týdnů za účelem hodnocení účinku vysazení dapoxetinu 60 mg p.r.n a 60 mg q.d (jednou denně) i další otevřená 9měsíční pokračovací studie (viz tabulka shrnutí níže). Hlavní cílové ukazatele účinnosti zahrnovaly čas oddálení intravaginální ejakulace (IELT) a procento respondérů na základě kontroly ejakulace a osobního stresu (nárůst o minimálně dvě kategorie u kontroly ejakulace a pokles o minimálně jednu kategorii u osobního stresu).

Studie	Forma a dávkování	Počet osob
R096769- PRE-3001	Dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná 24týdenní studie hodnotící dapoxetin 30 mg a 60 mg p.r.n.	Placebo: 385 Dapoxetin 30 mg: 388 Dapoxetin 60 mg: 389
R096769- PRE-3003	Dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná 12týdenní studie hodnotící dapoxetin 30 mg a 60 mg p.r.n.	Placebo: 357 Dapoxetin 30 mg: 354 Dapoxetin 60 mg: 356
C-2002-012	Dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná 12týdenní studie hodnotící dapoxetin 30 mg a 60 mg p.r.n.	Placebo: 440 Dapoxetin 30 mg: 429 Dapoxetin 60 mg: 425
C-2002-013	Dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná 12týdenní studie hodnotící dapoxetin 30 mg a 60 mg p.r.n.	Placebo: 430 Dapoxetin 30 mg: 445 Dapoxetin 60 mg: 445
R096769- PRE-3002	Dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná 9týdenní studie vyhodnocující dapoxetin 60 mg p.r.n a 60 mg q.d.	Placebo: 245 Dapoxetin 60 mg p.r.n.: 491 Dapoxetin 60 mg q.d.: 502
C-2002-014	Multicentrická, otevřená 9měsíční pokračovací studie (zahrnující osoby ze studií C-2002-012 a C-2002-013)	Dapoxetin 60 mg: 1774 Snížení dávky na 30 mg: 194

Namítající členské státy poznamenaly, že dávka 60 mg poskytuje pouze mírný klinický přínos oproti dávce 30 mg, a požadují, aby držitel rozhodnutí o registraci odůvodnil zvýšení reakce u dávky 60 mg jako statisticky významné a klinicky smysluplné. Údaje předložené společností jsou uvedeny níže.

Ve studiích fáze III byl posuzován přínos léčby u osob, které splnily předem specifikované kombinované cílové ukazatele vyžadující funkční přínos (tj. zlepšenou kontrolu ejakulace) i emoční přínos (tj. sníženou úroveň stresu) související s oddálením ejakulace. Průměrná střední hodnota IELT na konci studie u respondérů ve studiích R096769-PRE-3001 a R096769-PRE-3003 se blížila 6 minutám oproti přibližně 1 minutě na začátku studie bez ohledu na léčebnou skupinu (osobám byla náhodně přiřazena léčba fixní dávkou 30 mg nebo 60 mg dapoxetinu).

U tohoto kombinovaného cílového ukazatele ukázala analýza sdružených dat, že v týdnu 9-12 bylo ve skupině s 60 mg dapoxetinu 40,2 % respondérů oproti 30,8 % ve skupině s 30 mg dapoxetinu a 18,1 % těch, kteří dostávali placebo. Procentuální rozdíl po odečtení placeba byl 22,1 % pro dapoxetin 60 mg a 12,8 % pro dapoxetin 30 mg.

V analýze sdružených údajů zaměřené na měřítko CGIC (celkový klinický dojem z léčby) PRO (výstup udávaný pacientem) v týdnu 12 udávalo dvě nejvyšší hodnocení dle CGIG, tedy hodnocení „lepší“ nebo „mnohem lepší“, 39,0 % osob ve skupině s 60 mg dapoxetinu, 30,7 % osob ve

skupině s 30 mg dapoxetinu a 14,8 % osob ve skupině s placebem. U všech osob se zlepšením PE (tj. CGIC hodnocením minimálně jako „mírně lepší“) udávalo v týdnu 9-12 zlepšení 71,7 % osob užívajících dapoxetin 60 mg, 62,1 % osob užívajících dapoxetin 30 mg a 36,0 % osob ve skupině s placebem. Odpovídající rozdíl po odečtení placebo byl 35,6 % u dapoxetinu 60 mg a 26,0 % u dapoxetinu 30 mg.

4 měřítko PRO odrážejí neschopnost kontrolovat ejakulaci, stres spojený s načasováním ejakulace, spokojenost s pohlavním stykem a problémy ve vztahu. Distribuce reakcí na tato měřítko PRO u mužů, kteří splnili kombinované cílové ukazatele, byla porovnána oproti mužům bez PE, kteří se účastnili observační studie EU (R096769-PRE-3004).

Přesněji, mezi respondéry na léčbu (tj. osoby, které udávaly v kontrole ejakulace vzestup alespoň o dvě kategorie a u osobního stresu pokles o minimálně jednu kategorii) ve studii R096769-PRE-3001, která se týká:

- kontroly ejakulace, udávalo 98,9 % respondérů na začátku „velmi špatnou“ nebo „špatnou“ kontrolu, ale 67,4 % udávalo „dobrou“ nebo „velmi dobrou“ kontrolu na konci studie oproti 78,4 % mužů bez PE, kteří udávali „dobrou“ nebo „velmi dobrou“ kontrolu v observační studii EU (R096769-PRE-3004),
- osobního stresu, udávalo 77,9 % respondérů na začátku „extrémní“ nebo „značný“ stres, ale 80,1 % udávalo „žádný“ nebo „mírný“ stres na konci studie oproti 91,9 % mužů bez PE, kteří udávali „žádný“ nebo „mírný“ stres v observační studii EU (R096769-PRE-3004),
- spokojenosti s pohlavním stykem, udávalo 64,4 % respondérů na začátku „velmi špatnou“ nebo „špatnou“ spokojenost, ale 71,9 % udávalo „dobrou“ nebo „velmi dobrou“ spokojenost na konci studie oproti 91,6 % mužů bez PE, kteří udávali „dobrou“ nebo „velmi dobrou“ spokojenost v observační studii EU (R096769-PRE-3004),
- problémy ve vztahu, udávalo 33,7 % respondérů na začátku „extrémní“ nebo „značné“ problémy ve vztahu, ale 79,1 % udávalo „žádné“ nebo „mírné“ vztahové potíže na konci studie oproti 98,4 % mužů bez PE, kteří udávali „žádné“ nebo „mírné“ problémy ve vztahu v observační studii EU (R096769-PRE-3004).

Studie fáze III byly původně navrženy pro porovnání účinku dapoxetinu 30 mg a 60 mg s placebem, a ne vůči sobě navzájem (tj. 30 mg oproti 60 mg). Z toho důvodu držitel rozhodnutí o registraci provedl výzkumné analýzy pro porovnání účinku dapoxetinu 60 mg oproti dapoxetinu 30 mg.

Statisticky významný účinek dapoxetinu 60 mg oproti dapoxetinu 30 mg v týdnu 24 na klíčové parametry účinnosti: medián průměrné hodnoty IELT, kombinovaného cílového ukazatele a práh měřítko CGIC hodnoceného určitou osobou jako minimálně „lepší“ nebo alespoň „mírně lepší“ dle EU studie účinnosti a bezpečnosti (R096769-PRE-3001) je uveden v tabulce 1.

Tabulka 1: Srovnání léčby dapoxetinem 30 mg oproti 60 mg: Souhrn studie R096769-PRE-3001 v cílovém ukazateli (TRT WK 24) - (Dapoxetin - SCE: Analýza ITT)

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

Statisticky významný účinek dapoxetinu 60 mg oproti dapoxetinu 30 mg na klíčové parametry: střední průměrnou hodnotu IELT, medián průměrné hodnoty IELT a práh měřítka CGIC hodnoceného určitou osobou minimálně jako „lepší“ nebo alespoň „mírně lepší“ z analýz sdružených údajů studií fáze III je uveden v tabulce 2.

Tabulka 2: Srovnání léčby dapoxetinem 30 mg oproti 60 mg: sdružené studie fáze III v cílovém ukazateli (TRT WK 12) - (Dapoxetin - SCE: Analýza ITT)

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

Ačkoli účelem studií fáze III nebylo určit statisticky významný rozdíl mezi dávkou 30 mg a 60 mg, byla u všech cílových ukazatelů ve všech studiích pozorována reakce závislá na dávce.

Vzhledem k tomu, že se neočekává normální rozdělení údajů IELT, lze navrhnout střední hodnotu geometrického průměru IELT jako vhodnější souhrnnou statistickou charakteristiku než střední hodnotu IELT. V analýze logaritmičticky transformovaných údajů byla střední hodnota geometrického průměru IELT v týdnu 24 ve studii R096769-PRE-3001 2,3 minuty u dapoxetinu 60 mg a 1,8 minuty u dapoxetinu 30 mg ($p < 0,001$) (tabulka 3). Podobné výsledky pro střední hodnotu geometrického průměru IELT v týdnu 12 byly pozorovány ve všech studiích fáze III, ve kterých bylo měřeno IELT.

Tabulka 3: Srovnání hodnot odhadů geometrických průměrů v cílovém ukazateli (LPOCF) - (Dapoxetin - SCE: Analýza ITT)

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	LS		Comparison-Group	N	LS		LS Geometric Mean Ratio (95%CI)	P-value
				Geometric Mean (SE)	Geometric Mean (SE)			Geometric Mean (SE)	Geometric Mean (SE)		
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_rl.rtf generated by t_chmp_table231.sas, 29AUG2011 15:54

Analýzy citlivosti: Byly provedeny analýzy citlivosti pro klíčové proměnné účinnosti, přičemž všechny představují konzervativnější předpoklady než původně plánované analýzy, které zahrnovaly populaci s cílem léčby (ITT) s posledním pozorováním provedeným po začátku studie. Všechny analýzy všech cílových ukazatelů potvrdily, že osoby, které předčasně ukončily studii, od nichž nebyly k dispozici údaje na začátku studie, nebo od nichž nebyly k dispozici údaje v týdnu 9 až 12, lze z hlediska přínosu léčby dapoxetinem hodnotit jako non-respondéry. Tyto analýzy předpokládají, že všechny osoby, od nichž chybějí údaje, bez ohledu na důvod ukončení studie, neměly z léčby dapoxetinem přínos.

Na základě dostupných údajů výbor CHMP dospěl k závěru, že pacienti, kterým byl podáván přípravek Priligy 30 mg a 60 mg vykazovali statisticky významnou reakci oproti pacientům, kterým bylo podáváno placebo.

Objevily se obavy týkající se dalšího přínosu dávky 60 mg oproti dávce 30 mg.

Nejdůležitější studie pro cílovou evropskou populaci (R096769-PRE-3001) neprokázala statistickou významnost primárního cílového ukazatele (střední hodnoty průměrného IELT) při srovnávání dávek 30 mg a 60 mg. Vhodnějším měřítkem ústředního trendu pro IELT je nicméně medián a střední hodnota geometrického průměru a u těchto cílových ukazatelů byly získány vysoce významné rozdíly mezi dávkou 30 mg a 60 mg. Důležité je také, že u různých analýz respondérů, včetně analýz primárních respondérů, existuje statisticky významně více respondérů na 60 mg.

V souhrnných analýzách ze všech studií fáze III byly pozorovány významné rozdíly ve prospěch dávky 60 mg oproti 30 mg u mediánu průměrného IELT a u dvou ze tří měřítek PRO, tj. kombinovaného cílového ukazatele (C2D1) a měřítka CGIC hodnoceného, alespoň jako „mírně zlepšeno“. Tento rozdíl nebyl zaznamenán u střední hodnoty průměrného IELT.

Ačkoli ve všech analýzách nebyl pozorován statisticky významný výsledek, je nutno na základě celkového trendu dospět k závěru, že lze určit statisticky významný rozdíl v účinnosti mezi dávkou 30 mg a 60 mg.

Lze rovněž dospět k závěru, že na dávku 60 mg odpovídá až o 10 % pacientů více než na 30 mg.

Byl vysloven závěr, že přípravek Priligy 30 mg vykazuje větší účinnost oproti placebo. Co se týče dávky 60 mg, ve všech analýzách byla pozorována více či méně vyjádřená reakce závislá na dávce. Byl pozorován statisticky významný rozdíl v účinnosti ve prospěch 60 mg oproti 30 mg. Účinky se v průměru jeví jako mírné. Z různých analýz respondérů vyplývá nicméně konzistentní model s více než 12 % respondérů na dávce 30 mg oproti placebo a dalšími 5-10 % respondérů na dávce 60 mg. Tyto výsledky jsou považovány za konzervativní odhady získané přístupem BOCF (Baseline Observation Carried Forward) pro přičtení chybějících hodnot, tj. osoby, které ukončily studii před jejím skončením, se počítají mezi non-respondéry.

- **Otázky bezpečnosti**

Namítající členské státy zdůraznily, že nárůst reakce zaznamenaný u dávky 60 mg oproti dávce 30 mg v klinických studiích je vyvažován nárůstem výskytu nežádoucích účinků, zvláště synkopy spojené se ztrátou vědomí, bradykardií a asystolií, přičemž tento efekt je závislý na dávce.

Většina nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích fáze III (včetně nauzey, průjmů, závratě, bolesti hlavy, nespavosti a únavy, které jsou typické pro třídu léčiv SSRI) představovala obecně akutní symptomatické příhody, jejichž výskyt byl v typickém případě omezený, které měly mírnou až střední intenzitu, krátké trvání a dočasně souvisely s dávkováním.

Z nejčastějších hlášených nežádoucích účinků závislých na dávce byla více než polovina hlášena během prvních 4 týdnů dvojité zaslepeného léčebného období studií fáze III, a to hned při první dávce, přičemž se nežádoucí účinky objevily a vymizely v předvídatelném časovém rámci v období předpokládaného C_{max} dapoxetinu (tabulka 4).

Tabulka 4: Nežádoucí účinky vyvolané léčbou ($\geq 2\%$) s nástupem během 4 týdnů u studií fáze III kontrolovaných placebem (dapoxetin SCS: sada pro analýzu ITT)

	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
System Organ Class Preferred Term					
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.

Z 6 081 osob, kterým byla náhodně přiřazena léčba ve studiích fáze III, udávalo 41 osob závažné nežádoucí účinky (25 osob bylo léčeno dapoxetinem, 16 dostávalo placebo). U těchto závažných nežádoucích účinků nebyla pozorována žádná nerovnováha mezi dávkou 30 mg a 60 mg dapoxetinu oproti placebo: placebo, 0,9 %, dapoxetin 30 mg p.r.n, 0,6 % a dapoxetin 60 mg p.r.n, 0,5 %).

Při hodnocení speciálními nástroji ve studiích, které hodnotily léčbu dapoxetinem 60 mg p.r.n a 60 mg q.d po dobu 24, respektive 9 týdnů, nebyly u léčby dapoxetinem zjevné nežádoucí účinky spojené s třídou SSRI. Tyto zahrnují mnoho bezpečnostních rizik souvisejících s antidepresivy třídy SSRI, která jsou na trhu, jako jsou výskyt sebevražd souvisejících s léčbou, klinicky závažné nežádoucí účinky související s náladou (včetně deprese a úzkosti), akatizie, syndrom vysazení SSRI a nežádoucí účinky na sexuální funkce, které byly měřeny pomocí široce akceptovaných a validovaných měřících škál, včetně hodnotící škály Montgomery-Asberg (MADRS), Beckovy sebeuposuzovací škály deprese II (BDI-II) (nálada), Hamiltonovy škály úzkosti (HAM-A) (úzkost), Barnesovy škály akatizie (akatizie), příznaků a symptomů vysazení (DESS) (syndrom z vysazení) a mezinárodního seznamu erektilních funkcí (IIEF) (účinky na sexuální funkce), a metod (klasifikační algoritmus pro hodnocení sebevražd Columbia [C-CASA] pro sebevražednost).

Synkopa

Během studií fáze III s dapoxetinem byly zjištěny holterovským monitorováním bradykardie a asystolie (včetně 1 případu 28sekundové asystolie) spojené s výskytem synkopy. Tato zjištění naznačují, že synkopa spojená s podáním dapoxetinu je vazovagální etiologie. Vazovagální synkopa představuje přechodnou, omezenou ztrátu vědomí, po které následuje spontánní, kompletní uzdravení, které je obvykle okamžité, přičemž nebylo hlášeno závažné související poranění. Typické epizody synkopy jsou krátké a obvykle netrvají déle než 20 sekund. U nežádoucích účinků kódovaných podle MedDRA upřednostňovanými termíny „synkopa“ nebo „vazovagální synkopa“ (tj. příslušné případy) hlášenými v rámci programu klinického vyvíjení dapoxetinu mělo 7 osob v době synkopy nasazený holterovský monitor. U žádného z těchto 7 osob nebyly v průběhu těchto příhod pozorovány komorová tachykardie (VT) nebo jiná závažná dysrytmie.

Během klinických studií bylo pozorováno celkem 30 případů synkopy (příslušných případů). Polovina z nich je považována za lékařsky potvrzené případy (uznané případy synkopy).

Všechny případy synkopy pozorované ve fázi III programu klinického vývoje shrnutého v žádosti o registraci se objevily před prováděním aktivit určených k minimalizaci výskytu synkop, včetně instruktáže pacientů a vyřazení ortostatických manévrů z formy studie, což naznačuje, že synkopa může být zvládnuta prostřednictvím instruktáže/edukace pacienta a klinického lékaře. Poté, co sponzor provedl opatření minimalizující riziko v průběhu dvou poté následujících studií fáze III (R096769-PRE-3001 a R096769-PRE-3003), nebyly v těchto studiích hlášeny žádné epizody synkopy. Některé vyžadované postupy v programu klinického vývoje dapoxetinu (např. venepunkce a ortostatická zátěž), které mohly přispět k výskytu synkopy, se v běžné klinické praxi neočekávají. Bylo také zaznamenáno, že studie fáze III používaly formu s fixní dávkou, v rámci níž osoby, které byly náhodně rozřazeny pro léčbu dapoxetinem 60 mg, začínaly spíše na dávce 60 mg než na dávce 30 mg, která je doporučena v souhrnu údajů o přípravku. Na rozdíl od pacientů v poregistračním období, kteří zahajovali léčbu na dávce 30 mg dapoxetinu, proto osoby zařazené do studií fáze III nevyzkoušely nejprve nižší dávku s možností navýšení na vyšší dávku pouze tehdy, byla-li nižší dávka dobře snášena. Doporučení týkající se titrování dávky v souhrnu údajů o přípravku je určeno ke snížení rizika u pacientů, kteří jsou vystaveni dávce 60 mg dapoxetinu, čímž se snižuje možnost, že pacient v běžné klinické praxi může pocítit závažnější nežádoucí účinky, včetně synkopy.

Výskyt synkop během období po udělení rozhodnutí o registraci

Důkazy týkající se bezpečnostního profilu přípravku Priligy v klinické praxi jsou k dispozici ze dvou komplementárních zdrojů dat, včetně

- spontánně hlášených nežádoucích účinků shrnutých v 5 pravidelně aktualizovaných zprávách o bezpečnosti (PSUR) z období od 17. prosince 2008 do 17. června 2011, a
- údajů z rozsáhlé sledovací studie bezpečnosti po uvedení přípravku na trh (R096769-PRE-4001).

V období po udělení registrace bylo hlášeno 9 příhod synkop. Čtyři z těchto příhod souvisely s dávkou 30 mg a dalších 5 souviselo s dávkou 60 mg. Všechny příhody byly zahrnuty v 5 zprávách PSUR zmíněných výše. Pět z těchto příhod bylo lékařsky potvrzeno a čtyři případy nebyly potvrzeny. Tyto příhody byly přechodné povahy a spontánně vymizely bez jakýchkoli hlášených náhodných zranění nebo dlouhodobých následků. 9 příhod se objevilo v kontextu odhadované expozice přibližně 1 967 483 a 3 934 965 léčebných cyklů, což představuje 850 000 pacientů exponovaných od doby, kdy byl přípravek Priligy komerčně zpřístupněn, do 17. června 2011. Od února 2011 nebyla v souvislosti s podáváním přípravku Priligy spontánně hlášena žádná příhoda synkopy.

Ve sledovací studii bezpečnosti po uvedení přípravku na trh (R096769-PRE-4001) bylo z důvodu PE léčeno 4 002 pacientů přípravkem Priligy a 1 696 pacientů alternativní formou léčby (z toho 669 byl přípravek podáván ústně), přičemž datem ukončení sběru údajů byl 30. červen 2011, jedná se tedy o údaje shromážděné za přibližně 24 měsíců od schválení regulačními orgány decentralizovaným postupem (DCP). Údaje z této studie ukazují, že většina pacientů začínala na dávce 30 mg, jak je doporučeno v souhrnu údajů o přípravku. Závažnost nežádoucích účinků byla obecně udávána jako mírná, případně střední, přičemž nežádoucí účinky měly v omezené míře za následek ukončení studie ze strany pacientů.

Sedmnáct pacientů ve studii hlásilo závažnou nežádoucí příhodu (11 pacientů užívajících přípravek Priligy, 6 pacientů užívajících alternativní léčbu / neužívajících přípravek Priligy), přičemž všechny byly označeny jako „nesouvisející s léčbou“ ošetřujícím poskytovatelem zdravotní péče.

V této studii nebyly hlášeny u žádného pacienta, kterému byl předepsán přípravek Priligy, žádné příhody „synkopy“ nebo „vazovagální synkopy“. Synkopa byla hlášena u 1 pacienta užívajícího alternativní léčbu / neužívajícího přípravek Priligy.

U pacientů, kterým byl předepsán přípravek Priligy ve studii R096769-PRE-4001, byl proveden při poslední pozorovací návštěvě průzkum pro zjištění zpětné vazby ohledně srozumitelnosti a užitečnosti brožury pro pacienty užívající přípravek Priligy a/nebo příbalové informace pro pacienty (PIL). Na základě údajů shromážděných k danému datu ukazyvaly odpovědi na otázky průzkumu, že většina (> 98 %) pacientů, kteří obdrželi brožuru pro pacienty a příbalovou informaci pro pacienty, porozuměla obsahu a byla toho názoru, že informace týkající se dávkování, bezpečnosti přípravku Priligy a PE byly dostatečné.

Výbor CHMP po zhodnocení výše dostupných údajů o bezpečnosti konstatoval:

Po řídkém výskytu případů synkopy v časných fázích klinického programu vývoje bylo do programu fáze III zařazeno holterovské monitorování. Během klinických studií bylo pozorováno celkem 30 případů synkopy (příslušných případů). Polovina z nich je považována za lékařsky potvrzené případy (uznané případy synkopy). Z těchto případů byla přísná lékařská definice vyžadující ztrátu vědomí splněna u 8 případů, včetně jednoho případu se sinusovou zástavou (se související 28sekundovou periodou asystolie). Je nutné zmínit, že 3 ze 6 případů synkopy se ztrátou vědomí v případě dávky 60 mg se objevily ve studii R096769-PRE-3002, ve které všechny osoby podstoupily ortostatické manévry a ve které byly osoby při srovnání pouze 60 mg a placebo randomizovány v poměru 4:1, což případně představuje zkreslení oproti dávce 60 mg.

Devět spontánně hlášených příhod synkopy v poregistračním období bylo zahrnuto ve zprávách PSUR, které shrnují bezpečnost od 17. prosince 2008 do 17. června 2011, přičemž 5 případů bylo lékařsky potvrzeno a 4 případy nebyly potvrzené. Každá z těchto příhod byla přechodné povahy a spontánně vymizela bez jakýchkoli hlášených náhodných zranění nebo dlouhodobých následků. 9 příhod se objevilo v kontextu odhadované expozice přibližně 1 967 483 a 3 934 965 léčebných cyklů, což představuje 850 000 pacientů exponovaných od doby, kdy byl přípravek Priligy komerčně zpřístupněn, do 17. června 2011.

Dostupné důkazy ukazují, že zavedená opatření pro minimalizaci rizika byla při zvládnání příhod synkopy účinná:

- Některá opatření pro minimalizaci rizika (např. instrukce pacientům, vyloučení ortostatických manévru) byla zařazena již v průběhu programu fáze III, a poté již nebyly v klinickém programu hlášeny žádné případy synkopy.
- Oproti velikosti expozice v období po uvedení přípravku na trh odhadované na 850 000 pacientů bylo spontánně hlášeno pouze 9 příhod synkopy, přičemž 5 bylo lékařsky potvrzeno a 4 nebyly potvrzeny. Veškeré tyto příhody byly krátkodobé a spontánně vymizely.

- Předběžné údaje (4 002 pacientů léčených přípravkem Priligy) observační studie bezpečnosti po uvedení přípravku na trh (R096769-PRE-4001) ukazují, že:
 - nebyly hlášeny žádné příhody synkopy,
 - 92 % pacientů byla předepsána léčba podle souhrnu údajů o přípravku, tj. zahájení léčby na dávce 30 mg,
 - více než 98 % pacientů, kterým byl předepsán přípravek Priligy, bylo toho názoru, že brožura pro pacienty a příbalová informace pro pacienty jsou srozumitelné a informace týkající se dávkování a bezpečnosti přípravku Priligy jsou užitečné.

Celková diskuze a vyhodnocení přínosů a rizik

Co se týče účinnosti, na základě dostupných údajů výbor CHMP dospěl k závěru, že pacienti, kterým byl podáván přípravek Priligy 30 mg a 60 mg, vykazovali statisticky významnou reakci oproti pacientům, kterým bylo podáváno placebo. S ohledem na další přínosy dávky 60 mg se jeví střední (nebo mediánový) rozdíl v IELT mezi dávkou 30 mg a 60 mg jako okrajový. Nicméně u konzervativní analýzy respondérů na základě údajů IELT i výstupních měřítek udávaných pacienty i partnerem je o dalších 5-10 % respondérů více v případě dávky 60 mg oproti 30 mg.

Co se týče bezpečnosti, hlavními nežádoucími účinky hlášenými během klinických studií byly nauzea, průjem, závrať, bolest hlavy, nespavost a únava, což je typické pro třídu léčiv SSRI. Hlavní obava týkající se bezpečnosti souvisela s výskytem synkopy, zvláště u dávky 60 mg. Nicméně počáteční pozorované mimořádné riziko synkopy při dávce 60 mg lze považovat za zvladatelné prostřednictvím opatření pro minimalizaci rizik zavedených během programu fáze III. Vzhledem k dalšímu vysvětlení v informacích o přípravku bylo v počátečním decentralizovaném postupu shrnuto a odsouhlaseno, že poměr přínosů a rizik je u dávky 60 mg kladný. Tento závěr dále podporuje skutečnost, že se ve studii bezpečnosti po uvedení přípravku na trh neobjevily žádné případy synkopy a že se vyskytlo pouze 5 lékařsky potvrzených spontánních případů synkopy při odhadované expozici 850 000 pacientů po uvedení přípravku na trh, přičemž tyto případy byly krátkodobé a spontánně vymizely.

Závěrem lze říci, že dávkou 60 mg lze dosáhnout nikoli zanedbatelného zlepšení u některých pacientů s nedostatečnou reakcí na 30 mg. Bylo prokázáno, že potenciálně zvýšené riziko synkopy je zvladatelné se zavedením opatření pro minimalizaci rizika. Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik u přípravku Priligy 30 mg a 60 mg je považován za příznivý.

Odůvodnění kladného stanoviska a změn označení na obalu a příbalové informace

- Výbor vzal v úvahu oznámení o řízení zahájeném Švédskem podle čl. 29 odst. 4 směrnice Rady 2001/83/ES.
- Výbor přezkoumal veškeré dostupné údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci, zvláště údaje podporující účinnost potahovaných tablet přípravku Priligy 60 mg oproti potahovaným tabletám přípravku Priligy 30 mg.
- Výbor přezkoumal veškeré dostupné údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci týkající se bezpečnosti přípravku Priligy, zvláště potahovaných tablet 60 mg a hlášených případů synkopy.
- Výbor vzal v úvahu skutečnost, že u některých pacientů s nedostatečnou reakcí na dávku 30 mg lze dosáhnout nikoli zanedbatelného zlepšení při použití dávky 60 mg a že bylo

prokázáno, že případně zvýšené riziko synkopy je zvladatelné prostřednictvím opatření pro minimalizaci rizik.

Výbor CHMP je proto toho názoru, že poměr přínosů a rizik potahovaných tablet přípravku Priligy 30 mg a 60 mg je považován za příznivý.

Výbor CHMP vydal kladné stanovisko doporučující udělení rozhodnutí o registraci pro potahované tablety přípravku Priligy 30 mg a 60 mg, u kterých zůstává souhrn údajů o přípravku stejný jako finální verze, která byla schválena v rámci postupu koordinační skupiny. Změna označení a příbalové informace v referenčním členském státě jsou vyznačeny v příloze III.