

## **II PIELIKUMS**

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS POZITĪVAM ATZINUMAM UN MARĶĒJUMA  
TEKSTA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU  
AĢENTŪRA**

## Zinātniskie secinājumi

### ***Priligy un sinonīmisko nosaukumu (skatīt I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums***

*Priligy* ir farmakoloģisks līdzeklis, kas reģistrēts lietošanai vīriešiem ar priekšlaicīgu ejakulāciju (PE). Tam ir izsniegta reģistrācijas apliecība 25 valstīs visā pasaulē, tai skaitā septiņās valstīs Eiropas Savienībā, kas piedalījās decentralizētajā reģistrācijas procedūrā, kurā Zviedrija bija atsauces valsts. Pirmajā posmā iesaistītās valstis bija Austrija, Vācijā, Spānija, Somija, Itālija, Portugāle. ES reģistrētā indikācija ir PE ārstēšana vīriešiem 18 līdz 64 gadu vecumā.

Pēc tam *Janssen Cilag* iesniedza pieteikumu *Priligy* 30 mg un 60 mg apvalkoto tablešu reģistrācijai savstarpējās atzīšanas procedūrā šādās dalībvalstīs: Beļģija, Bulgārija, Kipra, Čehijas Republika, Dānija, Igaunija, Grieķija, Francija, Ungārija, Īrija, Īslande, Lietuva, Luksemburga, Latvija, Malta, Nīderlande, Norvēģija, Polija, Rumānija, Slovēnija, Slovākija un Apvienotā Karaliste.

*Priligy* aktīvā viela ir dapoksetīna hidrohlorīds, kas pieder pie serotonīna selektīvās atpakaļsaistīšanās inhibitoriem (SSAI), kas sākotnēji tika radīti iespējamai sāpju, aptaukošanās un depresijas ārstēšanai. Pēc tam, kad tika ziņots par ejakulācijas aizkavēšanos pacientiem, kuri lietoja dapoksetīnu smagu depresīvu traucējumu ārstēšanai, un, pamatojoties uz ātro darbības iestāšanos un vielas izvadīšanas raksturojumu, vēlāk tā tika izveidota par līdzekli PE ārstēšanai nepieciešamības gadījumā (*p.r.n.*).

Veiktajos III fāzes pētījumos tika novērota reakcija uz devu attiecībā uz efektivitāti ( $\geq 12\%$  vairāk personu, kas reaģēja uz 30 mg, salīdzinot ar placebo, un papildus 5–10% personu, kas reaģēja uz 60 mg, salīdzinot ar 30 mg), kā arī uz drošumu (0,05, 0,06 un 0,23% sinkopes gadījumu ar samaznas zudumu attiecīgi placebo, 30 mg un 60 mg grupās).

Savstarpējās atzīšanas procedūras laikā dažas dalībvalstis uzskatīja, 60 mg devas riska un ieguvuma attiecība nav pozitīva. Ņemot vērā, ka PE nav dzīvību apdraudoša slimība, tika uzskatīts, ka papildu ieguvums 60 mg devai salīdzinājumā ar 30 mg (5–10% vairāk personu, kas reaģēja) ir pārāk mazs, lai atsvērtu iespējamo smagu sinkopes gadījumu paaugstināto risku. Tā kā nebija iespējams panākt vienošanos, procedūra pēc tam tika nosūtīta uz CHMP.

- **Efektivitātes jautājumi**

Efektivitāte un drošums tika dokumentēts 12–24 nedēļas ilgos III fāzes pētījumos, salīdzinot 30 mg dapoksetīna *p.r.n.* un 60 mg dapoksetīna *p.r.n.* ar placebo. Tikai veikts arī viens deviņas nedēļas ilgs pētījums, lai novērtētu 60 mg dapoksetīna *p.r.n.* un 60 mg dapoksetīna *q.d.* (vienreiz dienā) pārtraukšanas efektus, kā arī vēl viens atklāts deviņu mēnešu pagarinājuma pētījums (skatīt kopsavilkuma tabulu turpmāk). Galvenie efektivitātes parametri bija intravaginālās ejakulācijas latentuma laiks (*Intravaginal Ejaculation Latency Time* – IELT) un reaģējošo personu procentuālais skaits, pamatojoties uz ejakulācijas kontroli un personisko distresu (vismaz divu kategoriju palielināšanās attiecībā uz ejakulācijas kontroli un vismaz vienas kategorijas palielināšanās attiecībā uz personisko distresu).

<b>Pētījums</b>	<b>Veids un deva</b>	<b>Personu skaits</b>
<b>R096769- PRE-3001</b>	Dubultmaskēts, nejaušināts, 24 nedēļas ilgs pētījums, novērtējot 30 mg un 60 mg dapoksetīna <i>p.r.n.</i>	Placebo: 385 Dapoksetīns 30 mg: 388 Dapoksetīns 60 mg: 389
<b>R096769- PRE-3003</b>	Dubultmaskēts, nejaušināts, placebo kontrolēts 12 nedēļu ilgs pētījums, novērtējot 30 mg un 60 mg dapoksetīna <i>p.r.n.</i>	Placebo: 357 Dapoksetīns 30 mg: 354 Dapoksetīns 60 mg: 356
<b>C-2002-012</b>	Dubultmaskēts, nejaušināts, placebo kontrolēts 12 nedēļu ilgs pētījums, novērtējot 30 mg un 60 mg dapoksetīna <i>p.r.n.</i>	Placebo: 440 Dapoksetīns 30 mg: 429 Dapoksetīns 60 mg: 425
<b>C-2002-013</b>	Dubultmaskēts, nejaušināts, placebo kontrolēts 12 nedēļu ilgs pētījums, novērtējot 30 mg un 60 mg dapoksetīna <i>p.r.n.</i>	Placebo: 430 Dapoksetīns 30 mg: 445 Dapoksetīns 60 mg: 445
<b>R096769- PRE-3002</b>	Dubultmaskēts, nejaušināts, placebo kontrolēts deviņas nedēļas ilgs pētījums, novērtējot 60 mg dapoksetīna <i>p.r.n.</i> un 60 mg <i>q.d.</i>	Placebo: 245 Dapoksetīns 60 mg <i>p.r.n.</i> : 491 Dapoksetīns 60 mg <i>q.d.</i> : 502
<b>C-2002-014</b>	Multicentrisks, atklāts deviņu mēnešu pagarinājuma pētījums (iekļautas personas no pētījumiem C-2002-012 un C-2002-013)	Dapoksetīns 60 mg: 1774 Devas samazināšana līdz 30 mg: 194

Dalībvalstis, kas izvirzīja iebildumus, atzīmēja, ka 60 mg deva sniedz tikai vieglu klīnisku ieguvumu, kas lielāks nekā 30 mg devai, un pieprasīja reģistrācijas apliecības īpašniekam pamatot, ka reakcijas palielinājums 60 mg devai ir statistiski nozīmīgs un klīniski jēgpilns. Uzņēmuma iesniegtie dati ir izklāstīti turpmāk.

III fāzes pētījumos tika noteikts terapijas ieguvums personām, kas atbilda iepriekš noteiktajam parametru kompleksam, kas prasīja funkcionālu ieguvumu (t. i., uzlabotu ejakulācijas kontroli), kā arī emocionālu ieguvumu (t. i., pazeminātu distresa līmeni) saistībā ar ejakulācijas latentumu. Vidējais caurmēra *IELT* pētījuma beigās personām, kuras reaģēja, pētījumos R096769-PRE-3001 un R096769-PRE-3003 tuvojās sešām minūtēm, salīdzinot ar apmēram vienu minūti sākumpunktā, neatkarīgi no terapijas grupas (personas nejaušināti tika iedalītas fiksētas devas terapijas grupās ar 30 mg vai 60 mg dapoksetīna).

Attiecībā uz šo parametru kompleksu summārā datu kopuma analīze parādīja, ka 9.–12. nedēļā reaģējošo personu procentuālais skaits 60 mg dapoksetīna grupā bija 40,2 % salīdzinājumā ar 30,8 % 30 mg grupā un 18,1 % – to pacientu grupā, kuri saņēma placebo. Placebo atskaitītā procentuālā skaita atšķirība bija 22,1 %, lietojot 60 mg dapoksetīna, un 12,8 % – 30 mg dapoksetīna.

Apkopoto datu analīzē attiecībā uz izmaiņu klīnisko vispārējo iedarbību (*CGIC* – *Clinical Global Impression of Change*) pacientu ziņotā galarezultāta (*PRO* – *Patient Reported Outcome*) novērtējumā, to personu procentuālais skaits, kas ziņoja par diviem augstākajiem *CGIC* novērtējumiem – “labāk” vai “daudz labāk”, 12. nedēļā bija 39,0 % dapoksetīna 60 mg grupā,

30,7 % – dapoksetīna 30 mg grupā un 14,8 % placebo grupā. No visām personām ar PE stāvokļa uzlabošanas (t. i. *CGIC* novērtējumu vismaz "nedaudz labāk") to personu procentuālais skaits, kas ziņoja par uzlabošanu 9.–12. nedēļā, bija 71,7 % dapoksetīna 60 mg grupā, 62,1 % – dapoksetīna 30 mg grupā un 36,0 % placebo grupā. Placebo atskaitītā procentuālā skaita atšķirība bija 35,6 %, lietojot 60 mg dapoksetīna, un 26,0 % – 30 mg dapoksetīna.

Četri *PRO* novērtējumi atspoguļoja nespēju kontrolēt ejakulāciju, ar ejakulācijas laiku saistīto distresu, apmierinājumu ar dzimumaktu un grūtības savstarpējās attiecībās. Tika sadalīts atbilžu uz šiem *PRO* novērtējumiem sadalījums starp vīriešiem, kuri atbilda parametru kompleksam, un vīriešiem bez PE, kuri piedalījās ES novērošanas pētījumā (R096769-PRE-3004).

Detalizētāk, attiecībā uz personām, kas reaģēja uz terapiju (t. i., cilvēkiem, kuri ziņoja par vismaz divu kategoriju palielināšanos attiecībā uz ejakulācijas kontroli un vismaz vienas kategorijas palielināšanos attiecībā uz personisko distresu) pētījumā R096769-PRE-3001 attiecībā uz:

- ejakulācijas kontroli – 98,9 % reaģējošo personu ziņoja par "ļoti sliktu" vai "sliktu" kontroli sākumpunktā, bet 67,4 % ziņoja par "labu" vai "ļoti labu" kontroli pētījuma beigās, salīdzinot ar 78,4 % vīriešu bez PE, kuri ziņoja par "labu" vai "ļoti labu" kontroli ES novērošanas pētījumā (R096769-PRE-3004);
- personisko distresu – 77,9 % reaģējošo personu ziņoja par "ļoti" vai "diezgan lielu" distresu sākumpunktā, bet 80,1 % ziņoja, ka par "nemaz" vai "nelielu" distresu pētījuma beigās, salīdzinot ar 91,9 % vīriešu bez PE, kuri ziņoja par "nemaz" vai "nelielu" distresu ES novērošanas pētījumā (R096769-PRE-3004);
- apmierinājumu ar dzimumaktu – 64,4 % reaģējošo personu ziņoja par "ļoti sliktu" vai "sliktu" apmierinājumu ar dzimumaktu, bet 71,9 % ziņoja par "labu" vai "ļoti labu" apmierinājumu pētījuma beigās, salīdzinot ar 91,6% vīriešu bez PE, kuri ziņoja par "labu" vai "ļoti labu" apmierinājumu ES novērošanas pētījumā (R096769-PRE-3004);
- sarežģījumiem savstarpējās attiecībās – 33,7 % reaģējošo personu ziņoja par "ļoti lieliem" vai "diezgan lieliem" sarežģījumiem savstarpējās attiecībās pētījuma beigās, salīdzinot ar 98,4 % vīriešu bez PE, kuri ziņoja par "nemaz" vai "nelieliem" sarežģījumiem savstarpējās attiecībās ES novērošanas pētījumā (R096769-PRE-3004).

III fāzes pētījumi sākotnēji tika izveidoti, lai 30 un 60 mg dapoksetīna iedarbību salīdzinātu ar placebo, nevis vienam ar otru (t. i., 30 mg salīdzinājumā ar 60 mg). Tādēļ reģistrācijas apliecības īpašnieks veica pētniecisku analīzi, lai savstarpēji salīdzinātu 60 mg dapoksetīna un 30 mg dapoksetīna iedarbību.

24. nedēļā ES efektivitātes un drošuma pētījumā (R096769-PRE-3001) konstatēto 60 mg dapoksetīna iedarbības statistisko nozīmīgumu salīdzinājumā ar 30 mg dapoksetīna attiecībā uz galvenajiem efektivitātes parametriem, mediāno caurmēra *IELT*, parametru kompleksu un pacientu noteikto *CGIC* novērtējumu sākumpunktiem – vismaz "labāk" un vismaz "nedaudz labāk" var aplūkot 1. tabulā.

**1. tabula. Dapoksetīna 30 mg un 60 mg terapijas salīdzinājums: R096769-PRE-3001 kopsavilkums beigu punktā (TRI WK 24)**  
 – (dapoksetīns – SCE: ITT analīzes kopums)

**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

III fāzes pētījuma kopējo datu analīzē konstatēto 60 mg dapoksetīna iedarbības statistisko nozīmīgumu salīdzinājumā ar 30 mg dapoksetīna attiecībā uz galvenajiem efektivitātes parametriem, vidējo caurmēra *IELT*, mediāno caurmēra *IELT* un pacientu noteikto CGIC novērtējumu sākumpunktiem – vismaz “labāk” un vismaz “nedaudz labāk” var aplūkot 2. tabulā.

**2. tabula. Dapoksetīna 30 mg un 60 mg terapijas salīdzinājums: 3. fāzes pētījumu apkopojums beigu punktā (TRI WK 12)**  
 – (dapoksetīns – SCE: ITT analīzes kopums)

**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

Kaut gan III fāzes pētījumi nebija paredzēti, lai noteiktu statistiski nozīmīgu atšķirību starp 30 mg un 60 mg devu, visos pētījumos tika novērota reakcija uz devu attiecībā uz visiem parametriem.

Tā kā nav gaidāms, ka *IELT* datiem būs normāls sadalījums, ģeometriskais vidējais *IELT* tika ieteikts kā piemērotāks summārais statistiskais lielums nekā vidējais *IELT*. Analizējot logtransformētos datus, 24. nedēļā pētījumā R096769-PRE-3001 ģeometriskais vidējais caurmēra *IELT* bija 2,3 minūtes 60 mg dapoksetīnam un 1,8 minūtes 30 mg dapoksetīnam ( $p < 0,001$ ) (3. tabula). Līdzīgi rezultāti par ģeometrisko vidējo caurmēra *IELT* 12. nedēļā bija vērojami katrā III fāzes pētījumā, kurā tika izmērīts *IELT*.

**3. tabula. Dapoksetīna 30 mg un 60 mg terapijas salīdzinājums ģeometriskajos vidējos aprēķinos beigu punktā (LPOCF)**  
– (dapoksetīns – SCE: ITT analīzes kopums)

**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	
<b>Week 12 LPOCF</b>											
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)								
<b>Week 24 LPOCF</b>											
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

Jutības analīzes: jutības analīzes tika veiktas galvenajiem efektivitātes mainīgajiem lielumiem, sniedzot konservatīvākus pieņēmumus nekā sākotnēji plānotās analīzes, kurās tika iekļauta ārstēšanai plānotā (*intent-to-treat – ITT*) populācija ar turpmāk ietverto pēdējo pieņemto gaidāmo novērošanu pēc sākumpunkta (*last postbaseline observation carried forward – LPOCF*). Visu parametru visas analīzes apstiprināja dapoksetīna terapijas ieguvumu, ja tika uzskatīts, ka cilvēki, kuri agrīni pārtrauca terapiju un par kuriem nebija datu pēc sākumpunkta vai nebija datu pēc sākumpunkta 9.–12. nedēļā, nereaģē uz terapiju. Šīs analīzes pieņem, ka visiem cilvēkiem, kuriem trūka datu, neatkarīgi no terapijas pārtraukšanas iemesla, nebija ieguvuma no terapijas ar dapoksetīnu.

Pamatojoties uz pieejamiem datiem, CHMP secināja, ka pacientiem, kuri saņēma *Priligy* 30 mg un 60 mg, bija statistiski nozīmīga reakcija salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo.

Tika izteikti apsvērumi par 60 mg stipruma papildu ieguvumu salīdzinājumā ar 30 mg stiprumu.

Svarīgākajā pētījumā Eiropas mērķa populācijai (R096769-PRE-3001) neizdevās parādīt statistisko nozīmīgumu attiecībā uz primāro parametru (vidējo caurmēra *IELT*), salīdzinot 30 un 60 mg devas. Tomēr mediānais un ģeometriskais vidējais ir atbilstoši mērījumi *IELT* centrālajai tendencei, un šiem parametriem tika iegūtas ļoti nozīmīgas atšķirības starp 30 un 60 mg. Vēl svarīgāk ir tas, ka bija statistiski nozīmīgi vairāk cilvēku, kuri reaģēja uz 60 mg dažādās reagēšanas analīzēs, ieskaitot primāro reagētāju analīzi.

Visu III fāzes pētījumu summārajās analizēs nozīmīgas atšķirības par labu 60 mg devām salīdzinājumā ar 30 mg tika novērotas attiecībā uz mediāno caurmēra *IELT* un diviem no trim PRO mērījumiem, t. i., parametru kompleksu (C2D1) un *CGIC* vismaz "nedaudz labāk". Šī atšķirība netika konstatēta attiecībā uz vidējo caurmēra *IELT*.

Tādēļ, kaut gan statistiski nozīmīgs rezultāts netika konstatēts katrā analizē, no vispārējā modeļa jāsecina, ka ir konstatēta statistiski nozīmīga efektivitātes atšķirība starp 30 un 60 mg.

Var arī secināt, ka apmēram līdz 10 % vairāk pacientu reaģē uz 60 mg salīdzinājumā ar 30 mg.

Secināja, ka *Priligy* 30 mg ir lielāka efektivitāte salīdzinājumā ar placebo. Attiecībā uz 60 mg stiprumu visās analizēs tika novērota vairāk vai mazāk izteikta reakcija uz devu. Tika apstiprināta statistiski nozīmīga efektivitātes atšķirība par labu 60 mg salīdzinājumā ar 30 mg. Caurmērā iedarbība bija neliela. Tomēr atšķirīgās reaģējošo personu analizēs pastāvīgs novērojums ir  $\geq 12$  % vairāk reaģējošo personu uz 30 mg salīdzinājumā ar placebo un papildus 5–10 % vairāk reaģējošo personu uz 60 mg. Ir apstiprināts, ka šie rezultāti ir konservatīvi aprēķini, kas iegūti ar pieņemtās gaidāmās novērošanas pēc sākumpunkta (*Baseline Observation Carried Forward – BOCF*) metodi trūkstošo lielumu piedēvēšanai, t. i., uzskata, kas cilvēki, kuri patrauca terapiju pirms pētījuma beigām, nereaģē uz terapiju.

- **Drošuma jautājumi**

Dalībvalstis, kuras izvirzīja iebildumus, uzsvēra, ka reakcijas pieaugumam, kas klīniskajos pētījumos konstatēts 60 mg stiprumam salīdzinājumā ar 30 mg stiprumu, var pretstatīt o devas atkarīgās blakusparādības, jo īpaši sinkopi, kas saistīta ar samaņas zudumu, bradikardiju un asistoliju.

Lielākā daļa blakusparādību, par kurām tika ziņots III fāzes klīniskajos pētījumos, (tai skaitā slikta dūša, caureja, reibonis, galvassāpes, bezmiegs un nogurums, kas ir tipiski *SSAI* grupas zālēm), parasti bija akūtas simptomātiskas reakcijas, kas tipiskos gadījumos izzuda pašas, bija vieglas vai mērenas intensitātes, neilgas un laikā saistītas ar devu.

Par vairāk nekā pusi no biežākajām devas atkarīgajām blakusparādībām tika ziņots III fāzes pētījumu dubultmaskētās terapijas perioda pirmajās četrās nedēļās un jau pēc pirmās devas, tās radās un izzuda paredzamos laika ietvaros ap sagaidāmo dapoksetīna  $C_{max}$  laiku (4. tabula).

**4. tabula. Terapijas radītas blakusparādības ( $\geq 2\%$ ), kas sākās placebo kontrolētu pētījumu III fāzes pirmajās četrās nedēļās (Dapoksetīna SCS: ITT analīzes kopums)**

System Organ Class Preferred Term	PLACEBO (N=1857) n (%) <sup>a</sup>	DPX 30 MG PRN (N=1616) n (%) <sup>a</sup>	DPX 60 MG PRN (N=2106) n (%) <sup>a</sup>	DPX 60 MG QD (N=502) n (%) <sup>a</sup>	Total DPX (N=4224) n (%) <sup>a</sup>
<b>Total number of subjects with adverse events</b>	<b>342 (18.4)</b>	<b>487 (30.1)</b>	<b>987 (46.9)</b>	<b>276 (55.0)</b>	<b>1750 (41.4)</b>
<b>Gastrointestinal disorders</b>	<b>70 (3.8)</b>	<b>205 (12.7)</b>	<b>541 (25.7)</b>	<b>124 (24.7)</b>	<b>870 (20.6)</b>
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)
<b>Nervous system disorders</b>	<b>95 (5.1)</b>	<b>178 (11.0)</b>	<b>391 (18.6)</b>	<b>99 (19.7)</b>	<b>668 (15.8)</b>
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)
<b>Psychiatric disorders</b>	<b>31 (1.7)</b>	<b>54 (3.3)</b>	<b>144 (6.8)</b>	<b>56 (11.2)</b>	<b>254 (6.0)</b>
Insomnia	11 (0.6)	20 (1.2)	55 (2.6)	25 (5.0)	100 (2.4)
<b>General disorders and administration site conditions</b>	<b>26 (1.4)</b>	<b>51 (3.2)</b>	<b>102 (4.8)</b>	<b>48 (9.6)</b>	<b>201 (4.8)</b>
Fatigue	13 (0.7)	21 (1.3)	56 (2.7)	29 (5.8)	106 (2.5)
<b>Vascular disorders</b>	<b>21 (1.1)</b>	<b>21 (1.3)</b>	<b>58 (2.8)</b>	<b>36 (7.2)</b>	<b>115 (2.7)</b>
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  
<sup>a</sup> 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\_tl.rtf generated by t\_dae49.sas.  
 Cross reference: SCS, Table 22. Refer to Part II for a complete copy of the SCS.

No 6081 cilvēkiem, kuriem nejaušināti tika iedalīta terapija III fāzes pētījumos, 41 cilvēks ziņoja par smagām blakusparādībām (25 cilvēki tika ārstēti ar dapoksetīnu, 16 cilvēki saņēma placebo). Attiecībā uz smagām blakusparādībām netika novērota nelīdzsvarotība starp 30 mg un 60 mg dapoksetīna devām līdzīgi placebo: placebo – 0,9 %; 30 mg dapoksetīna *p.r.n.* – 0,6 % un 60 mg dapoksetīna *p.r.n.* – 0,5 %.

SSAI grupas izraisītas blakusparādības nebija acīmredzamas dapoksetīna terapijas gadījumā, kad to novērtēja ar specifiskiem instrumentiem pētījumos, kuros izvērtēja terapiju ar dapoksetīnu 60 mg *p.r.n.* un 60 mg *q.d.* attiecīgi līdz pat 24 un deviņām nedēļām. Tie ietvēra daudzus drošuma apsvērumus, kas saistīti ar tirdzniecībā esošajiem SSAI antidepresantiem, piemēram, terapijas radītu suicidalitāti, klīniski būtiskas ar garastāvokli saistītas blakusparādības (ieskaitot depresiju un trauksmi), akatīziju, SSAI pārtraukšanas sindromu un seksuālo funkciju ietekmējošas blakusparādības, kas tika izmērītas, izmantojot plaši atzītas un apstiprinātas novērtējuma skalas, tai skaitā Montgomerija-Asberga depresijas novērtējuma skalu (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS*) un Beka depresijas novērtējumu-II (*Beck Depression Inventory-II – BDI-II*) (garastāvoklis), Hamiltona trauksmes skalu (*Hamilton Anxiety Scale – HAM-A*) (trauksme), Bārnesa akatīzijas skalu (*Barnes Akathisia Scale – BARS*) (akatīzija), pazīmes un simptomus, kas rodas pēc pārtraukšanas (*discontinuation-emergent signs and symptoms – DESS*) (pārtraukšanas sindroms) un starptautisko erektilās funkcijas indeksu (*International Index of Erectile Function – IIEF*) (ietekme uz seksuālo funkciju) un metodes (Kolumbijas suicīda novērtēšanas klasifikācijas algoritmu – *Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment [C-CASA]* suicidalitātei).

Sinkope

Dapoksetīna III fāzes pētījumu laikā Holtera nonitorēšanā konstatēja bradikardiju un asistoliju (ieskaitot vienu 28 sekundes ilgu asistolijas gadījumu) saistībā ar sinkopes rašanos. Šis konstatējums liecina, ka ar dapoksetīna lietošanu saistītai sinkopei ir vazovagāla etioloģija. Vazovagālai sinkopei raksturīgs īslaicīgs, pašlimitējošs samaņas zudums, un atgūšanās no tā ir spontāna, pilnīga un parasti ātra, un nav ziņots par smagām, ar to saistītām traumām. Tipiskas



sinkopes epizodes parasti ir īsas un nav ilgākas par 20 sekundēm. No blakusparādībām, kas *MedDRA* klasifikācijā apzīmētas ar terminiem "sinkope" vai "vazovagāla sinkope" (t. i., interesējošie gadījumi) un par kurām ziņots dapoksetīna klīniskās attīstības programmā, septiņi cilvēki sinkopes gadījuma brīdī nēsāja Holtera monitoru. Gadījumu laikā nevienam no šiem septiņiem cilvēkiem netika novērota ventrikulāra tahikardija (VT) vai citas nopietnas aritmijas.

Klīnisko pētījumu laikā tika novēroti pavisam 30 sinkopes gadījumi (interesējošie gadījumi). Pusi no tiem uzskatīja par medicīniski apstiprinātiem (apstiprināta sinkope).

Visi sinkopes gadījumi, kas tika novēroti III fāzes klīniskās attīstības programmā un apkopoti reģistrācijas pieteikumā, radās pirms pasākumu ieviešanas, kas paredzēti sinkopes gadījumu samazināšanai, ieskaitot norādījumu sniegšanu pacientiem un izslēdzot ortostatiskus manevrus no pētījuma veida, kas liecina, ka sinkopi varētu kontrolēt ar pacientu un medicīnas darbinieku instruēšanu/mācībām. Pēc tam, kad sponsors divu norisošo III fāzes pētījumu laikā (R096769-PRE-3001 un R096769-PRE-3003) ieviesa riska samazināšanas pasākumus, šajos pētījumos vairs netika ziņots par sinkopes gadījumiem. Dažas dapoksetīna klīniskās attīstības programmā nepieciešamās procedūras (piemēram, ventripunkcija un ortostatiska pārbaude), kas var veicināt sinkopes rašanos, ikdienas klīniskajā praksē nav sagaidāmas. Tika arī ņemts vērā, ka III fāzes pētījumos tika izmantota fiksētas devas metode, kurā personām, kurām nejaušināti tika iedalīta terapija ar 60 mg dapoksetīna, terapija drīzāk tika uzsākta ar 60 mg devu nekā ar 30 mg devu, kas ir ieteikta zāļu aprakstā. Tādēļ, atšķirībā no pēcreģistrācijas lietošanas, kurā visi pacienti vispirms uzsāka terapiju ar 30 mg dapoksetīna devu, III fāzes pētījumos iekļautajiem cilvēkiem nebija pieredzes, vispirms sākot ar mazāko devu, ar iespēju palielināt devu līdz lielākajai tikai tad, ja mazākā deva ir labi panesama. Zāļu aprakstā ieteiktā devas titrēšana ir paredzēta, lai samazinātu risku tiem pacientiem, kuri saņem 60 mg dapoksetīna devu, un tādējādi samazina iespējamību, ka ikdienas klīniskajā praksē pacientam radīsies smagākas blakusparādības, tai skaitā sinkope.

#### *Sinkopes rašanās pēcreģistrācijas periodā*

Pierādījumi par *Priligy* drošības profilu ir pieejami divos papildu informācijas avotos, kas ietver

- spontānus ziņojumus par blakusparādībām, kas apkopoti piecos periodiski atjauninātos drošības ziņojumos (PADZ) no 2008. gada 17. decembra līdz 2011. gada 17. jūnijam, un
- plaša pēcreģistrācijas drošuma novērošanas pētījama (R096769-PRE-4001) datus.

Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par deviņiem sinkopes gadījumiem. Četri no šiem gadījumiem bija saistīti ar 30 mg devu, bet pārējie pieci bija saistīti ar 60 mg devu. Tie visi ir iekļauti piecos iepriekš minētajos PADZ. Pieci no šiem gadījumiem bija medicīniski apstiprināti, bet četri gadījumi bija neapstiprināti. Šie gadījumi bija īslaicīgi un izzuda spontāni, netika ziņots par nejaušām traumām vai ilgstošām sekām. Šie deviņi gadījumi radās kontekstā ar aprēķināto iedarbību starp 1 967 483 un 3 934 965 terapijas kursiem, attēlojot aprēķinātos 850 000 pacientus, kuri to saņēma kopš brīža, kad *Priligy* tika laistas tirdzniecībā, līdz 2011. gada 17. jūnijam. Nav bijuši spontāni ziņojumi par sinkopes gadījumiem saistībā ar *Priligy* lietošanu kopš 2011. gada februāra.

Pēcreģistrācijas drošuma novērošanas pētījumā (R096769-PRE-4001) 4002 pacienti tika ārstēti ar *Priligy* un 1696 pacienti tika ārstēti ar alternatīvu PE terapijas formu (669 no tiem tika ārstēti ar perorālām zālēm) ar noslēgšanas datumu 2011. gada 30. jūniju, sniedzot datus, kas tika iegūti apmēram 24 mēnešu laikā kopš reģistrācijas apstiprināšanas decentralizētajā procedūrā (DCP). Šī pētījuma dati pamato, ka lielākā daļa pacientu uzsāk dapoksetīna terapiju ar 30 mg devu, kā ieteikts zāļu aprakstā. Parasti tika ziņots, ka blakusparādību intensitāte ir viegla vai mērena, kā rezultātā pētījuma pārtraukšana no pacientu puses bija ierobežota.

Septiņpadsmit pacienti pētījumā ziņoja par smagām blakusparādībām (11 pacienti lietoja *Priligy*, seši pacienti lietoja alternatīvu ārstēšanu/ne *Priligy*), un tās visas ārstējošais ārsts uzskatīja par "nesaistītām ar terapiju".

Šajā pētījumā neviens pacients, kuram bija parakstīts *Priligy*, neziņoja par "sinkopi" vai "vazovagālu sinkopi". Par sinkopi ziņoja viens pacients, kurš lietoja alternatīvu ārstēšanu/ne *Priligy*.

Pacientiem, kuriem pētījumā R096769-PRE-4001 bija parakstīts *Priligy*, pēdējā novērošanas vizītē tika iedota anketa, lai viņi novērtētu *Priligy* pacientu brošūras un/vai lietošanas instrukcijas (LI) saprotamību un palīdzību. Pamatojoties uz līdz šim iegūtajiem datiem, atbildes uz anketas jautājumiem liecināja, ka lielākā daļa (>98%) pacientu, kuri saņēma pacientu brošūru un LI, saprata saturu un uzskatīja, ka informācija par *Priligy* devām, *Priligy* drošumu un PE ir atbilstoša.

CHMP izvērtēja iepriekš minētos pieejamos drošuma datus un ņēma vērā:

Pēc retu sinkopes gadījumu rašanās klīniskās attīstības programmās agrīnā fāzē III fāzes programmā tika iekļauta Holtera monitorēšana. Klīnisko pētījumu laikā tika novēroti pavisam 30 sinkopes gadījumi (interesējošie gadījumi). Puse no tiem tika uzskatīti par medicīniski apstiprinātiem (apstiprināta sinkope). No šiem gadījumiem stingra medicīniska definīcija, kas prasīja samaznas zudumu, tika izpildīta astoņos gadījumos, ieskaitot vienu gadījumu ar sinusa apstāšanos (ar saistītu 28 sekundes ilgu asistolijas periodu). Jāatzīmē, ka trīs no sešiem sinkopes gadījumiem ar samaznas zudumu, lietojot 60 mg, radās pētījumā R096769-PRE-3002, kurā visiem pacientiem veica ortostatiskus manevrus, un salīdzinot tikai 60 mg un placebo nejaušināti attiecībā 4:1, iespējams, radot neobjektivitāti pret 60 mg devu.

Deviņi spontāni ziņotie sinkopes gadījumi pēcreģistrācijas periodā ir iekļauti PADZ, kas apkopo drošumu no 2008. gada 17. decembra līdz 2011. gada 17. jūnijam, no kuriem pieci gadījumi bija medicīniski apstiprināti, un četri gadījumi bija neapstiprināti. Šie gadījumi bija īslaicīgi un izzuda spontāni, netika ziņots par nejaušām traumām vai ilgstošām sekām. Šie deviņi gadījumi radās kontekstā ar aprēķināto iedarbību starp 1 967 483 un 3 934 965 terapijas kursiem, attēlojot aprēķinātos 850 000 pacientus, kuri to saņēma kopš brīža, kad *Priligy* tika laistas tirdzniecībā, līdz 2011. gada 17. jūnijam

Pieejamie pierādījumi liecina, ka veiktie riska samazināšanas pasākumi sinkopes gadījumu kontrolē ir bijuši efektīvi:

- daži riska samazināšanas pasākumi (piemēram, norādījumu sniegšana pacientiem, ortostatisku manevru izslēgšana) tika ieviesti jau III fāzes programmas laikā, un pēc tam klīniskajā programmā vairs netika ziņots par sinkopes epizodēm;
- attiecībā pret aprēķināto pēcreģistrācijas lietošanās fonu 850 000 pacientiem spontāni tika ziņots tikai par deviņiem sinkopes gadījumiem, no kuriem pieci ir medicīniski apstiprināti un četri no tiem ir neapstiprināti. Visi šie gadījumi bija īslaicīgi un izzuda spontāni;
- pagaidu dati (4002 pacienti, kuri ir ārstēti ar *Priligy*), kas iegūti novērošanas pēcreģistrācijas drošuma pētījumā (R096769-PRE-4001), parāda:
  - nav ziņots par sinkopes gadījumiem;

- 92 % pacientu terapija tika parakstīta atbilstoši zāļu aprakstam, t. i., terapija uzsākta ar 30 mg;
- vairāk nekā 98 % pacientu, kuriem tika parakstīts *Priligy*, uzskatīja, ka LI ir saprotama un informācija par *Priligy* devām un *Priligy* drošumu palīdz.

### **Vispārēja diskusija un ieguvuma/riska novērtējums**

Pamatojoties uz pieejamiem datiem, CHMP secināja, ka pacientiem, kuri saņēma *Priligy* 30 mg un 60 mg, bija statistiski nozīmīga reakcija salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo.

Attiecībā uz papildu ieguvumu 60 mg stiprumam, vidējā (vai mediānā) *IELT* atšķirība starp 30 un 60 mg devu šķiet margināla. Tomēr konservatīvā reaģējošo personu analizē, pamatojoties uz *IELT* datiem, kā arī uz pacientu un partneru ziņotu galarezultātu, ir aprēķināti papildu 5–10 % pacientu, kuri reaģēja uz 60 mg salīdzinājumā ar 30 mg.

Attiecībā uz drošumu, galvenās reakcijas, par kurām ziņoja klīniskajos pētījumos, bija slikta dūša, vemšana, caureja, galvassāpes, reibonis, bezmiegs un nogurums, kas ir tipiskas SSAI grupas zālēm. Galvenie drošuma apsvērumi bija saistīti ar sinkopes rašanos, jo īpaši 60 mg stiprumam. Tomēr tika konstatēts, ka sākotnēji konstatētais paaugstinātais sinkopes risks, lietojot 60 mg, ir kontrolējams ar riska samazināšanas pasākumiem, kas tika ieviesti III fāzes programmas laikā. Ievietojot papildu tekstu zāļu aprakstā, sākotnējā decentralizētajā procedūrā tika secināts un atzīts, ka ieguvumu un riska attiecība 60 mg devai ir pozitīva. Šo slēdzienu turpmāk apstiprināja tas, ka nebija sinkopes gadījumu pēcreģistrācijas drošina pētījumā aprēķinātajā pēcreģistrācijas lietošanā 850 000 pacientiem bija tikai pieci medicīniski apstiprināti spontāni ziņojumi par sinkopi, kas visi bija īslaicīgi un izzuda spontāni.

Noslēgumā – lietojot 60 mg, dažiem pacientiem ar nepietiekamu reakciju uz 30 mg, var panākt uzlabošanos, kas nav nenozīmīga. Ir pierādīts, ka iespējamais paaugstinātais sinkopes risks ir kontrolējams ar veiktajiem riska samazināšanas pasākumiem. Tādēļ CHMP nolēma, ka *Priligy* 30 mg un 60 mg ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva.

### **Pozitīva atzinuma un marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas izmaiņu pamatojums**

- Komiteja apsvēra paziņojumu par pārskatīšanas procedūru, ko ierosināja Zviedrija saskaņā ar Padomes Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu.
- Komiteja pārskatīja visus reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus, jo īpaši, lai apstiprinātu *Priligy* 60 mg apvalkoto tablešu efektivitāti salīdzinājumā ar *Priligy* 30 mg apvalkotajām tabletēm.
- Komiteja pārskatīja visus reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus par *Priligy* drošumu, jo īpaši par 60 mg apvalkotajām tabletēm, un ziņojumus par sinkopes gadījumiem.
- Komiteja uzskatīja, ka, lietojot 60 mg stiprumu, dažiem pacientiem ar nepietiekamu reakciju uz 30 mg stiprumu, var panākt uzlabošanos, kas nav nenozīmīga, un ka iespējamais paaugstinātais sinkopes risks ir kontrolējams ar riska samazināšanas pasākumiem.

Tādēļ CHMP atzina, ka *Priligy* 30 mg un 60 mg apvalkoto tablešu ieguvumu un riska attiecība ir uzskatāma par pozitīvu.

CHMP izsniedza pozitīvu atzinumu, iesakot piešķirt reģistrācijas apliecību *Priligy* 30 mg un 60 mg apvalkotajām tabletēm, kam zāļu apraksts paliek atbilstošs pēdējai versijai, kura tika pabeigta

Koordinācijas grupas procedūras laikā. Atsauces valsts papildinātais marķējuma teksts un lietošanas instrukcija pievienoti III pielikumā.