

**ANEXO II**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA O PARECER POSITIVO E A ALTERAÇÃO  
DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE  
MEDICAMENTOS**

## Conclusões científicas

### ***Resumo global da avaliação científica de Priligy e nomes associados (ver Anexo I)***

O Priligy é um tratamento farmacológico aprovado para o tratamento da Ejaculação Precoce (EP). É comercializado em 25 países a nível mundial, incluindo 7 países da União Europeia, em que foi autorizado no âmbito de um procedimento descentralizado com a Suécia como Estado-Membro de referência e com a Áustria, Alemanha, Espanha, Finlândia, Itália e Portugal como Estados-Membros interessados. A indicação aprovada na UE é para o tratamento da EP em homens com idade compreendida entre os 18 e os 64 anos.

Subsequentemente, a Janssen Cilag apresentou um pedido de reconhecimento mútuo para o Priligy comprimidos revestidos por película de 30 mg e 60 mg nos seguintes Estados-Membros: Bélgica, Bulgária, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estónia, Grécia, França, Hungria, Irlanda, Islândia, Lituânia, Luxemburgo, Letónia, Malta, Países Baixos, Noruega, Polónia, Roménia, Eslovénia, Eslováquia e Reino Unido.

A substância activa de Priligy é o cloridrato de dapoxetina que pertence à classe dos inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS), originalmente desenvolvida como um potencial tratamento da dor, obesidade e depressão. Na sequência de relatos de retardamento ejaculatório em doentes que estavam a tomar dapoxetina para a perturbação depressiva *major* e com base nos rápidos início de acção e perfil de eliminação da substância, foi posteriormente desenvolvida para tratamento da EP em SOS.

Nos estudos de Fase III realizados, foi observada uma relação dose-resposta no que respeita à eficácia (um acréscimo superior a 12% do número de respondedores com 30 mg em comparação com o placebo e mais 5-10% de respondedores com 60 mg em comparação com 30 mg), bem como à segurança (0,05, 0,06 e 0,23% de casos de síncope com perda de consciência com placebo, 30 mg e 60 mg, respectivamente).

Durante o procedimento de reconhecimento mútuo alguns Estados-Membros consideraram que a relação benefício-risco para a dose de 60 mg não era positiva. Considerando que a EP não é uma doença que coloque a vida em risco, o benefício adicional de 60 mg em comparação com 30 mg (5-10% mais respondedores) foi considerado demasiado modesto para superar o risco potencialmente aumentado de casos graves de síncope. Dado que não foi possível chegar a um acordo, o procedimento foi subsequentemente encaminhado para o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

- **Questões de eficácia**

A eficácia e a segurança foram documentadas em quatro estudos de Fase III de 12-24 semanas de duração, que compararam 30 mg e 60 mg de dapoxetina em SOS com um placebo. Foi também realizado um estudo de 9 semanas de duração para avaliar os efeitos de abstinência de dapoxetina 60 mg em SOS e 60 mg 1x/d, bem como outro estudo de extensão sem ocultação de 9 meses (ver quadro resumo mais abaixo). Os parâmetros-chave de avaliação final de eficácia foram o tempo de latência ejaculatória intravaginal (*Intravaginal Ejaculation Latency Time – IELT*) e a percentagem de respondedores com base na escala de Controlo Sobre a Ejaculação e a Angústia (*Control Over Ejaculation and Personal Distress*) (um aumento de pelo menos 2 categorias no Controlo Sobre a Ejaculação e uma diminuição de pelo menos 1 categoria na angústia).

<b>Estudo</b>	<b>Esquema e posologia</b>	<b>Número de participantes</b>
<b>R096769- PRE-3001</b>	Estudo de 24 semanas, com dupla ocultação, aleatorizado e controlado com placebo, para avaliação de 30 mg e 60 mg de dapoxetina em SOS	Placebo: 385 30 mg de dapoxetina: 388 60 mg de dapoxetina: 389
<b>R096769- PRE-3003</b>	Estudo de 12 semanas, com dupla ocultação, aleatorizado e controlado com placebo, para avaliação de 30 mg e 60 mg de dapoxetina em SOS	Placebo: 357 30 mg de dapoxetina: 354 60 mg de dapoxetina: 356
<b>C-2002-012</b>	Estudo de 12 semanas, com dupla ocultação, aleatorizado e controlado com placebo, para avaliação de 30 mg e 60 mg de dapoxetina em SOS	Placebo: 440 30 mg de dapoxetina: 429 60 mg de dapoxetina: 425
<b>C-2002-013</b>	Estudo de 12 semanas, com dupla ocultação, aleatorizado e controlado com placebo, para avaliação de 30 mg e 60 mg de dapoxetina em SOS	Placebo: 430 30 mg de dapoxetina: 445 60 mg de dapoxetina: 445
<b>R096769- PRE-3002</b>	Estudo de 9 semanas, com dupla ocultação, aleatorizado e controlado com placebo, para avaliação de 60 mg de dapoxetina em SOS e 60 mg de dapoxetina uma vez por dia	Placebo: 245 60 mg de dapoxetina SOS: 491 60 mg de dapoxetina 1x/dia: 502
<b>C-2002-014</b>	Estudo de extensão multicêntrico, sem ocultação, de 9 meses (recruta participantes dos estudos C-2002-012 e C-2002-013)	60 mg de dapoxetina: 1774 Redução da dose para 30 mg: 194

Os Estados-Membros objectantes referiram que a dose de 60 mg produz apenas um ligeiro benefício clínico em relação à dose de 30 mg e pediram ao titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) para justificar que o aumento da resposta para a dose de 60 mg é estatisticamente significativo e clinicamente importante. Os dados submetidos pela empresa são abaixo apresentados.

Nos estudos de Fase III, foi medido o benefício do tratamento em participantes que satisfaziam o parâmetro de avaliação final compósito pré-especificado que exigia um benefício funcional (ou seja, melhor controlo sobre a ejaculação) bem como um benefício emocional (ou seja, diminuição dos níveis de angústia) relacionados com a latência da sua ejaculação. A média dos IELT médios no final do estudo para os respondedores nos estudos R096769-PRE-3001 e R096769-PRE-3003 aproximou-se de 6 minutos em comparação com aproximadamente 1 minuto de valor basal independentemente do grupo de tratamento (os participantes foram aleatoriamente distribuídos a tratamento de dose fixa com 30 mg ou 60 mg de dapoxetina).

Para este parâmetro de avaliação final compósito, a análise do conjunto de dados agrupados demonstrou que a percentagem de participantes que eram respondedores no grupo de 60 mg de dapoxetina era de 40,2% *versus* 30,8% no grupo de 30 mg e 18,1% nos doentes que receberam

placebo nas semanas 9-12. As diferenças de percentagem em relação ao placebo foram de 22,1% com 60 mg de dapoxetina e 12,8% com 30 mg de dapoxetina.

Na análise dos dados agrupados para a medida de RDD (Resultados Descritos pelos Doentes) da CGIC (*Clinical Global Impression of Change* – Impressão global da mudança clínica) a percentagem de participantes que apresentaram as duas maiores classificações CGIC de "melhor" ou "muito melhor" foi de 39,0% no grupo de 60 mg de dapoxetina, 30,7% no grupo de 30 mg de dapoxetina e 14,8% no grupo placebo na semana 12. Para todos os participantes com melhoria do estado da sua EP (ou seja, classificação CGIC de pelo menos "ligeiramente melhor") a percentagem de participantes que referiram uma melhoria nas semanas 9-12 foi de 71,7% para 60 mg de dapoxetina, 62,1% para 30 mg de dapoxetina e 36,0% no grupo placebo. A correspondente diferença em relação ao placebo foi de 35,6% com 60 mg de dapoxetina e 26,0% com 30 mg de dapoxetina.

As 4 medidas de RDD reflectiram a incapacidade de controlar a ejaculação, a angústia relacionada com o momento da ejaculação, a satisfação com a relação sexual e a dificuldade de relacionamento. A distribuição de respostas a estas medidas de RDD em homens que satisfiziam o parâmetro de avaliação final compósito foi comparada com a de homens sem EP que participaram no estudo observacional da UE (R096769-PRE-3004).

Mais especificamente, entre os respondedores ao tratamento (ou seja, os participantes que referiram um aumento de pelo menos 2 categorias do Controlo Sobre a Ejaculação e uma diminuição de pelo menos 1 categoria da angústia) no Estudo R096769-PRE-3001, relativamente a:

- Controlo Sobre a Ejaculação, 98,9% dos respondedores referiram "muito mau" ou "mau" controlo no início do estudo, mas 67,4% referiram "bom" ou "muito bom" controlo no final do estudo, em comparação com 78,4% dos homens sem EP que referiram "bom" ou "muito bom" controlo no estudo observacional da UE (R096769-PRE-3004);
- Angústia, 77,9% dos respondedores referiram "extrema" ou "muita" angústia no início do estudo, mas 80,1% referiram "nenhuma" ou "pouca" angústia no final do estudo, em comparação com 91,9% dos homens sem EP que referiram "nenhuma" ou "pouca" angústia no estudo observacional da UE (R096769-PRE-3004);
- Satisfação Com a Relação Sexual, 64,4% dos respondedores referiram "muito pouca" ou "pouca" satisfação no início do estudo, mas 71,9% referiram "boa" ou "muito boa" satisfação no final do estudo, em comparação com 91,6% dos homens sem EP que referiram "boa" ou "muito boa" satisfação no estudo observacional da UE (R096769-PRE-3004);
- Dificuldade de Relacionamento Interpessoal, 33,7% dos respondedores referiram "extrema" ou "muita" dificuldade de relacionamento interpessoal no início do estudo, mas 79,1% referiram "nenhuma" ou "pouca" dificuldade de relacionamento interpessoal no final do estudo, em comparação com 98,4% dos homens sem EP que referiram "nenhuma" ou "pouca" dificuldade de relacionamento interpessoal no estudo observacional da UE (R096769-PRE-3004).

Os estudos de Fase III foram originalmente concebidos para comparar o efeito de 30 e 60 mg de dapoxetina com o do placebo, e não entre si (ou seja, 30 mg *versus* 60 mg). Devido a isto, o titular da AIM realizou análises exploratórias para comparar o efeito de 60 mg de dapoxetina com o de 30 mg de dapoxetina.

Na semana 24, no estudo de eficácia e segurança da UE (R096769-PRE-3001), o significado estatístico do efeito para 60 mg de dapoxetina em comparação com 30 mg de dapoxetina para os parâmetros-chave de eficácia da mediana dos IELT médios, do parâmetro de avaliação final compósito e dos limiares da medida CGIC avaliados pelos participantes de pelo menos "melhor" e pelo menos "ligeiramente melhor" pode ser observado no Quadro 1.

**Quadro 1: Comparações do tratamento com 30 versus 60 mg de dapoxetina: Resumo do R096769-PRE-3001 no final do estudo (semana 24 de tratamento)**  
(Dapoxetina – Resumo da eficácia clínica: Conjunto da análise 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

Nas análises dos dados agrupados dos estudos de Fase III o significado estatístico do efeito para 60 mg de dapoxetina em comparação com 30 mg de dapoxetina para os parâmetros-chave de eficácia da média dos IELT médios, mediana dos IELT médios e ambos os limiares avaliados pelos participantes da medida CGIC de pelo menos "melhor" e pelo menos "ligeiramente melhor" pode ser observado no Quadro 2.

**Quadro 2: Comparações do tratamento com 30 versus 60 mg de dapoxetina: Estudos agrupados de fase 3 no final do estudo (semana 12 de tratamento)**  
(Dapoxetina – Resumo da eficácia clínica: Conjunto da análise 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

Embora os estudos de Fase III não tivessem a intenção de detectar uma diferença estatisticamente significativa entre as doses de 30 mg e 60 mg, foi observada uma relação dose-resposta em todos os estudos para todos os parâmetros de avaliação final.

Uma vez que não se espera que os dados de IELT tenham uma distribuição normal, foi proposto que a média geométrica dos IELT seria uma estatística resumo mais apropriada do que a média dos IELT. Na análise dos dados com transformação logarítmica, a média geométrica dos IELT médios na Semana 24 no Estudo R096769-PRE-3001 foi de 2,3 minutos para 60 mg de dapoxetina e 1,8 minutos para 30 mg de dapoxetina ( $p < 0,001$ ) (Quadro 3). Foram observados resultados semelhantes para a média geométrica dos IELT médios na Semana 12 em cada estudo de Fase III em que os IELT foram medidos.

**Quadro 3: Comparações do tratamento com 30 versus 60 mg de dapoxetina em estimativas da média geométrica no final do estudo (última observação realizada após o início do estudo - LPOCF) (Dapoxetina – Resumo da eficácia clínica: Conjunto da análise da intenção de tratar)**

**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		P-value	
				Geometric Mean (SE)	Geometric Mean (SE)			Geometric Mean Ratio (95%CI)			
<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\_tl.rtf generated by t\_chmp\_table231.sas, 29AUG2011 15:54

**Análises de sensibilidade:** foram realizadas análises de sensibilidade para as variáveis-chave de eficácia, cada uma representando pressupostos mais conservadores do que as análises originalmente planejadas, que incluíam a população com intenção de tratar (ITT) com a última observação realizada após o início do estudo (LPOCF). Todas as análises para todos os parâmetros de avaliação finais confirmaram o benefício do tratamento com dapoxetina quando os participantes que descontinuaram precocemente, não tiveram dados após o início do estudo ou que não tinham dados após o início do estudo nas semanas 9-12 foram considerados não respondedores. Estas análises assumiram que todos os participantes com dados em falta, independentemente do motivo para a descontinuação, não tiveram nenhum benefício com o tratamento com dapoxetina.

Com base nos dados disponíveis, o CHMP concluiu que os doentes que receberam 30 mg e 60 mg de Priligy apresentaram uma resposta estatisticamente significativa em relação aos doentes que receberam o placebo.

Foram levantados receios relativamente ao benefício adicional da dosagem de 60 mg em comparação com a dosagem de 30 mg.

O estudo mais importante para a população alvo europeia (R096769-PRE-3001) falhou em demonstrar um significado estatístico para o parâmetro de avaliação final primário (média dos IELT médios) na comparação das doses de 30 e 60 mg. Contudo, a mediana e a média geométrica são medidas mais apropriadas da tendência central para o IELT, e para esses parâmetros de avaliação finais foram obtidas diferenças altamente significativas entre as doses de 30 e 60 mg. Ainda mais importante, verificaram-se de um modo estatisticamente significativo mais respondedores à dose de 60 mg em diferentes análises de respondedores, incluindo as análises de respondedores primários.

Nas análises agrupadas de todos os estudos de Fase III foram observadas diferenças significativas a favor das doses de 60 mg em comparação com as de 30 mg relativamente à mediana dos IELT médios e a duas de três medidas de RDD, ou seja, parâmetro de avaliação final compósito (C2D1) e CGIC pelo menos "ligeiramente melhor". Esta diferença não se verificou para a média dos IELT médios.

Assim, embora não se tenha observado um resultado estatisticamente significativo em todas as análises deve concluir-se, a partir do padrão global, que foi estabelecida uma diferença estatisticamente significativa de eficácia entre as doses de 30 e 60 mg.

Pode também concluir-se que até cerca de 10% mais doentes respondem a 60 mg em comparação com 30 mg.

Concluiu-se que o Priligy 30 mg apresenta maior eficácia do que o placebo. Relativamente à dosagem de 60 mg é observada uma relação dose-resposta mais ou menos pronunciada em todas as análises. Foi estabelecida uma diferença de eficácia estatisticamente significativa a favor de 60 mg em comparação com 30 mg. Em média os efeitos parecem modestos. Contudo, em diferentes análises de respondedores verifica-se um padrão consistente de mais de 12% de respondedores adicionais com 30 mg em comparação com o placebo e um acréscimo de mais 5-10% de respondedores com 60 mg. É reconhecido que estes resultados são estimativas conservadoras obtidas com a abordagem da Observação Basal (*Baseline Observation Carried Forward* - BOCF) para imputação dos valores em falta, ou seja, os participantes que descontinuaram antes do final do estudo são contabilizados como não respondedores.

- **Questões de Segurança**

Os Estados-Membros objectantes referiram que o aumento da resposta verificado para a dosagem de 60 mg em comparação com a dosagem de 30 mg nos estudos clínicos é contrariado pelo aumento de acontecimentos adversos relacionado com a dose, especialmente a ocorrência de síncope associada com perda de consciência, bradicardia e assístole.

Na sua maioria os acontecimentos adversos notificados em estudos clínicos de Fase III, (incluindo náuseas, diarreia, tonturas, cefaleias, insónia e fadiga, que são típicos da classe de fármacos ISRS), foram geralmente acontecimentos sintomáticos agudos que foram tipicamente autolimitados, de gravidade ligeira ou moderada, de curta duração e temporalmente relacionados com a toma.

Dos acontecimentos adversos dependentes da dose mais frequentemente notificados, mais de metade foram notificados nas primeiras 4 semanas do período de tratamento com dupla ocultação dos estudos de Fase III, e logo desde a primeira dose, e emergiram e resolveram-se num quadro temporal previsível por volta da altura da C<sub>máx</sub> esperada da dapoxetina (Quadro 4).

**Quadro 4: acontecimentos adversos emergentes no decurso do tratamento (≥2%) com dias de início nas 4 semanas dos estudos nos estudos de Fase III controlados a placebo (resumo da segurança clínica da dapoxetina: conjunto da análise da intenção de tratar)**

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\_t1.rtf generated by t\_dae49.sas.  
 Cross reference: SCS, Table 22. Refer to Part II for a complete copy of the SCS.

Dos 6 081 participantes aleatoriamente distribuídos para tratamento nos estudos de Fase III, 41 participantes notificaram acontecimentos adversos graves (25 participantes foram tratados com dapoxetina, 16 participantes receberam placebo). Para estes acontecimentos adversos graves não foi observado nenhum desequilíbrio entre as doses de 30 mg e 60 mg de dapoxetina em relação ao placebo: placebo, 0,9%; 30 mg de dapoxetina em SOS, 0,6%; e 60 mg de dapoxetina em SOS, 0,5%).

Não foram constatados efeitos adversos relacionados com a classe dos ISRS com o tratamento com dapoxetina aquando da avaliação com instrumentos específicos em estudos que avaliaram o tratamento com 60 mg de dapoxetina em SOS e 60 mg uma vez por dia durante até 24 e 9 semanas, respectivamente. Estes incluem muitas das preocupações de segurança associadas com os antidepressivos ISRS comercializados, como suicidalidade emergente com o tratamento, acontecimentos adversos clinicamente importantes relacionados com o humor (incluindo depressão e ansiedade), acatisia, síndrome da descontinuação dos ISRS, e efeitos adversos a nível da função sexual, que foram medidos recorrendo a escalas de classificação amplamente aceites e validadas, incluindo a escala de classificação da depressão de Montgomery-Asberg (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale - MADRS*) e o segundo inventário da depressão de Beck (*Beck Depression Inventory-II - BDI-II*) (humor), a escala da ansiedade de Hamilton (*Hamilton Anxiety Scale - HAM-A*) (ansiedade), a escala de acatisia de Barnes (*Barnes Akathisia Scale - BARS*) (acatisia), os sinais e sintomas emergentes com a descontinuação (*discontinuation-emergent signs and symptoms - DESS*) (síndrome de privação), e o índice internacional da função erétil (*International Index of Erectile Function - IIEF*) (efeitos a nível da função sexual) e métodos (*Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment [C-CASA]* para a suicidalidade).



### Síncope

Durante os estudos de Fase III da dapoxetina, a monitorização Holter detectou bradicardia e assístole (incluindo 1 caso de assístole de 28 segundos) associada com a ocorrência de síncope. Estes resultados sugerem que a síncope associada com a administração de dapoxetina é de etiologia vasovagal. A síncope vasovagal representa uma perda de consciência transitória, autolimitada, cuja recuperação subsequente é espontânea, completa e geralmente imediata, sem lesões graves associadas comunicadas. Os episódios típicos de síncope são curtos e geralmente não duram mais de 20 segundos. Dos acontecimentos adversos que codificam para os termos preferidos MedDRA de "síncope" ou "síncope vasovagal" (ou seja, casos de interesse) notificados no programa de desenvolvimento clínico da dapoxetina, 7 participantes estavam a utilizar um monitor Holter na altura do evento sincopal. Não foram observadas taquicardia ventricular (TV) ou outras disritmias graves em nenhum destes 7 participantes durante os acontecimentos.

No total foram observados 30 casos de síncope (casos de interesse) durante os estudos clínicos. Metade deles foram considerados como clinicamente confirmados (síncope adjudicada).

Todos os eventos de síncope observados no programa de desenvolvimento clínico de Fase III resumidos no pedido de autorização de introdução no mercado ocorreram antes da implementação de actividades destinadas a minimizar a ocorrência de síncope, incluindo a administração de instruções para os doentes e a exclusão de manobras ortostáticas dos esquemas do estudo, o que sugere que a síncope pode ser controlada através de instruções/formação para os doentes e os médicos. Após a implementação das medidas de minimização do risco por parte do promotor durante o curso dos dois estudos de Fase III que se encontravam então a decorrer (R096769-PRE-3001 e R096769-PRE-3003), não foram notificados mais episódios de síncope nesses estudos. Alguns dos procedimentos exigidos no programa de desenvolvimento clínico da dapoxetina (p. ex., punção venosa e provocação ortostática) que poderão ter contribuído para a ocorrência de síncope não são esperados na prática clínica de rotina. Foi também referido que os estudos de Fase III utilizaram um esquema de dose fixa, em que os participantes que foram aleatoriamente alocados para o tratamento com 60 mg de dapoxetina começaram com uma dose de 60 mg em vez da dose de 30 mg, que é a recomendada no Resumo das Características do Medicamento (RCM). Portanto, ao contrário do cenário pós-aprovação em que todos os doentes iniciam o tratamento com a dose de 30 mg de dapoxetina, os participantes recrutados nos estudos de Fase III não experimentaram primeiro o efeito da menor dose, com a opção de aumentarem para a dose mais elevada apenas se a menor dose fosse bem tolerada. A recomendação de ajuste da dose no RCM destina-se a mitigar o risco para os doentes que são expostos à dose de 60 mg de dapoxetina e, portanto, a reduzir a possibilidade de um doente sofrer acontecimentos adversos mais graves, incluindo síncope, na prática clínica de rotina.

### Ocorrência de síncope durante o período pós-autorização

Estão disponíveis resultados relativos ao perfil de segurança de Priligy na prática clínica a partir de 2 fontes de dados complementares, incluindo

- acontecimentos adversos espontaneamente notificados resumidos em 5 Relatórios Periódicos de Segurança (*Periodic Safety Update Reports - PSUR*) de 17 de Dezembro de 2008 a 17 de Junho de 2011, e
- dados de um grande estudo de vigilância pós-comercialização (R096769-PRE-4001).

Foram notificados nove eventos de síncope no cenário pós-aprovação. Quatro desses eventos estavam associados com a dose de 30 mg e os outros cinco estavam associados com a dose de 60 mg. Todos eles estão incluídos nos 5 PSUR acima mencionados. Cinco desses eventos foram clinicamente confirmados e quatro eventos não foram confirmados. Esses eventos foram de natureza transitória e resolveram-se espontaneamente, sem que tenham sido notificadas lesões

acidentais ou sequelas de longo prazo. Os 9 eventos ocorreram no contexto de uma exposição estimada entre 1 967 483 e 3 934 965 cursos de tratamento, o que representa uma estimativa de 850 000 doentes expostos desde que Priligy ficou comercialmente disponível até 17 de Junho de 2011. Não houve nenhuma notificação espontânea de um evento de síncope em associação com a administração de Priligy desde Fevereiro de 2011.

No estudo de vigilância pós-comercialização (R096769-PRE-4001) 4 002 doentes tinham sido tratados com Priligy e 1 696 doentes tinham sido tratados com uma forma alternativa de tratamento (669 dos quais foram tratados com medicação oral) para a EP até à data limite dos dados de 30 de Junho de 2011, o que representa os dados recolhidos ao longo de aproximadamente 24 meses desde a aprovação regulamentar através do Procedimento Descentralizado. Os dados deste estudo corroboram que na sua maioria os doentes são iniciados com dapoxetina na dose de 30 mg, como recomendado no RCM. A gravidade dos acontecimentos adversos foi geralmente descrita como sendo ligeira ou eventualmente moderada, o que resultou em limitada descontinuação do estudo pelos doentes.

Dezassete doentes no estudo notificaram um acontecimento adverso grave (11 doentes que estavam a tomar Priligy, 6 doentes que estavam a receber cuidados alternativos/não Priligy), sendo que todos foram considerados "não relacionados com o tratamento" pelos médicos assistentes.

Neste estudo, não foi notificado nenhum evento de "síncope" ou "síncope vasovagal" em nenhum doente com prescrição de Priligy. Foi notificada síncope em 1 doente que estava a receber cuidados alternativos/tratamento que não Priligy.

Os doentes aos quais foi prescrito Priligy no estudo R096769-PRE-4001 receberam um inquérito na última consulta observacional para fornecerem feedback sobre a facilidade de compreensão e a utilidade da Brochura do Doente e/ou do Folheto Informativo (FI) de Priligy. Com base nos dados recolhidos até à data, as respostas às questões do inquérito indicam que a maioria (>98%) dos doentes que receberam a Brochura do Doente e o FI compreenderam o conteúdo e consideraram que a informação relativa à posologia de Priligy, à segurança de Priligy e à EP era adequada.

O CHMP, tendo revisto os dados disponíveis acima indicados sobre segurança, referiu o seguinte:

Após a ocorrência de casos pouco frequentes de síncope nas fases iniciais do programa de desenvolvimento clínico foi introduzida a monitorização Holter no programa de Fase III. No total foram observados 30 casos de síncope (casos de interesse) durante os estudos clínicos. Metade destes casos foram considerados como clinicamente confirmados (síncope adjudicada). Destes a definição clínica estrita que exige a perda de consciência verificou-se em 8 casos, incluindo um caso com paragem sinusal (com um período de assístole associado de 28 segundos). É de realçar que 3 dos 6 casos de síncope com perda de consciência com a dose de 60 mg ocorreram no Estudo R096769-PRE-3002 em que todos os participantes foram submetidos a manobras ortostáticas e que comparou apenas a dose de 60 mg e placebo com aleatorização numa razão de 4:1, o que poderá ter introduzido um viés contra a dose de 60 mg.

Nove eventos de síncope espontaneamente notificados no cenário pós-aprovação estão incluídos nos PSUR que resumem a segurança de 17 de Dezembro de 2008 a 17 de Junho de 2011, dos quais 5 eventos foram clinicamente confirmados e 4 eventos não estão confirmados. Cada um destes eventos foi de natureza transitória e resolveu-se espontaneamente, sem que tenham sido notificadas lesões acidentais ou sequelas de longo prazo. Os 9 eventos ocorreram no contexto de uma exposição estimada entre 1 967 483 e 3 934 965 cursos de tratamento, o que representa uma estimativa de 850 000 doentes expostos desde que Priligy ficou comercialmente disponível até 17 de Junho de 2011.

Os dados disponíveis mostram que as medidas de minimização do risco implementadas foram eficazes no controlo dos eventos de síncope:

- Algumas das medidas de minimização do risco (p. ex., instruções para os doentes, exclusão de manobras ortostáticas) foram introduzidas já durante o curso do programa de Fase III sem que tenham sido notificados mais episódios de síncope no programa clínico após isso.
- Contra uma base de uma exposição pós-comercialização estimada a 850 000 doentes, só houve 9 eventos de síncope notificados espontaneamente, 5 dos quais foram clinicamente confirmados e 4 dos quais não foram confirmados. Todos estes eventos foram de curta duração e resolveram-se espontaneamente.
- Os dados interinos (4 002 doentes tratados com Priligy) do estudo observacional de segurança pós-comercialização (R096769-PRE-4001) mostram que:
  - não foram notificados eventos de síncope,
  - foi prescrito tratamento de acordo com o RCM, ou seja, início do tratamento com 30 mg, a 92% dos doentes,
  - mais de 98% dos doentes aos quais foi prescrito Priligy consideraram que a Brochura do Doente e o FI estavam compreensíveis, e que a informação relativa à posologia e à segurança de Priligy era útil.

### ***Discussão global e avaliação de benefício/risco***

Considerando a eficácia com base nos dados disponíveis, o CHMP concluiu que os doentes que receberam Priligy 30 mg e 60 mg apresentaram uma resposta estatisticamente significativa em relação aos doentes que receberam placebo. No que respeita aos benefícios adicionais da dosagem de 60mg, a diferença média (ou mediana) dos IELT entre as doses de 30 e 60 mg parece marginal. Contudo, em análises conservadoras dos respondedores com base nos dados de IELT bem como nas medidas de resultados descritos pelos doentes e pelas parceiras verificaram-se mais 5-10% de respondedores a 60 mg do que a 30 mg.

Relativamente à segurança, os principais eventos notificados durante os ensaios clínicos foram náuseas, diarreia, tonturas, cefaleias, insónia e fadiga, que são os típicos da classe de fármacos ISRS. A principal preocupação de segurança estava relacionada com a ocorrência de síncope, em particular para dosagem de 60 mg. Contudo, verificou-se que o excesso de risco de síncope inicialmente observado com a dose de 60 mg era controlável com as medidas de minimização do risco introduzidas durante o programa de Fase III. Foi concluído e acordado no procedimento descentralizado inicial que, com informação adicional na Informação sobre o Medicamento, a relação benefício-risco era positiva para a dose de 60 mg. Esta conclusão foi ainda mais reforçada com a ausência de casos de síncope no estudo de segurança pós-comercialização e numa exposição pós-comercialização estimada de 850 000 doentes com apenas 5 notificações espontâneas clinicamente confirmadas de síncope, todas de curta duração e de resolução espontânea.

Em conclusão, pode conseguir-se uma melhoria não desprezável com 60 mg para alguns doentes com resposta insuficiente a 30 mg. Foi comprovado que o risco potencialmente aumentado de síncope era controlável com as medidas de minimização do risco implementadas. Consequentemente, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco de Priligy 30 mg e 60 mg é considerada positiva.

### ***Fundamentos para o parecer positivo e a alteração da rotulagem e do folheto informativo***

- O Comité considerou a notificação da arbitragem desencadeada pela Suécia em conformidade com o n.º 4 do Artigo 29.º da Directiva 2001/83/CE do Conselho.
- O Comité analisou todos os dados disponíveis apresentados pelo titular da autorização de introdução no mercado, em particular para sustentar a eficácia de Priligy 60 mg comprimidos revestidos por película *versus* Priligy 30 mg comprimidos revestidos por película.
- O Comité analisou todos os dados disponíveis apresentados pelo titular da autorização de introdução no mercado sobre a segurança de Priligy, em particular para os comprimidos revestidos por película de 60 mg, e os casos notificados de síncope.
- O Comité considerou que pode ser conseguida uma melhoria não desprezável com a dosagem de 60 mg para alguns doentes com resposta insuficiente à dosagem de 30 mg e que o risco potencialmente aumentado de síncope demonstrou ser controlável com as medidas adequadas de minimização do risco.

Consequentemente, o CHMP é de opinião que o perfil benefício/risco de Priligy 30 mg e 60 mg comprimidos revestidos por película é considerado favorável.

O CHMP emitiu um parecer positivo a recomendar a concessão de autorização de introdução no mercado para Priligy 30 mg e 60 mg comprimidos revestidos por película para os quais o resumo das características do medicamento permanece de acordo com a versão final obtida durante o procedimento do grupo de Coordenação. A rotulagem e o folheto informativo alterados do Estado-Membro de referência são apresentados no Anexo III.