

**ANEXA II**

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU AVIZUL FAVORABIL ȘI MODIFICAREA  
ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU  
MEDICAMENTE**

## Concluzii științifice

### **Rezumat general al evaluării științifice pentru Priligy și denumirile asociate (vezi Anexa I)**

Priligy este un tratament farmacologic aprobat pentru bărbați cu ejaculare precoce (EP). Pentru acest medicament a fost acordată autorizație de punere pe piață în 25 de țări din întreaga lume, inclusiv în 7 țări din Uniunea Europeană, care au făcut parte dintr-o procedură descentralizată, Suedia având rolul de stat membru de referință. Țările implicate în primul val au fost Austria, Germania, Spania, Finlanda, Italia, Portugalia. Indicația aprobată în UE este pentru tratamentul EP la bărbați cu vârste cuprinse între 18 și 64 de ani.

Ulterior, Janssen Cilag a înaintat o cerere de recunoaștere reciprocă pentru Priligy, comprimate filmate de 30 mg și 60 mg, în următoarele state membre: Belgia, Bulgaria, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Grecia, Franța, Ungaria, Irlanda, Islanda, Lituania, Luxemburg, Letonia, Malta, Țările de Jos, Norvegia, Polonia, România, Slovenia, Slovacia și Regatul Unit.

Substanța activă din Priligy este dapoxetina clorhidrat, care aparține clasei de inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), dezvoltată inițial ca potențial tratament al durerii, obezității și depresiei. În urma rapoartelor de întârziere a ejaculării la pacienții care luau dapoxetină pentru tulburare depresivă majoră și pe baza profilului de instalare a efectului și eliminare rapidă a substanței, a fost dezvoltată ulterior ca tratament pentru EP în funcție de necesități (PRN - *pro re nata*).

În studiile de fază III care au fost desfășurate, s-a observat un răspuns în funcție de doză în ceea ce privește eficacitatea ( $\geq 12\%$  mai mulți pacienți cu răspuns la doza de 30 mg în comparație cu placebo și alți 5-10% pacienți cu răspuns la doza de 60 mg în comparație cu 30 mg), precum și siguranța (0,05, 0,06 și 0,23% cazuri de sincopă cu pierderea cunoștinței pentru placebo, doza de 30 mg și, respectiv, doza de 60 mg).

În timpul procedurii de recunoaștere reciprocă, unele state membre au considerat că raportul risc/beneficiu pentru doza de 60 mg nu este pozitiv. Având în vedere că EP nu este o boală cu potențial letal, beneficiul suplimentar al dozei de 60 mg în comparație cu doza de 30 mg (5-10% mai mulți pacienți cu răspuns) a fost considerat prea modest pentru a fi mai mare decât riscul potențial crescut de cazuri severe de sincopă. Întrucât nu s-a putut ajunge la un acord, procedura a făcut ulterior obiectul unei sesizări a CHMP.

- **Aspecte de eficacitate**

Eficacitatea și siguranța au fost documentate în patru studii de fază III cu durata de 12-24 săptămâni, care au comparat dapoxetina 30 mg PRN și 60 mg PRN cu placebo. Au fost, de asemenea, desfășurate un studiu cu durata de 9 săptămâni, pentru a evalua efectele de sevraj ale dapoxetinei 60 mg PRN și 60 mg QD (o dată pe zi), precum și un alt studiu de extensie de 9 luni cu medicație cunoscută (a se vedea tabelul centralizator de mai jos). Criteriile cheie de evaluare a eficacității au fost timpul de latență a ejaculării intravaginale (TLEI) și procentul de pacienți cu răspuns pe baza controlului asupra ejaculării și a frustrării personale (cel puțin o creștere de 2 categorii a controlului asupra ejaculării și cel puțin o scădere de 1 categorie a frustrării personale).

<b>Studiu</b>	<b>Structură și dozaj</b>	<b>Număr de subiecți</b>
<b>R096769- PRE-3001</b>	Studiu dublu-orb, randomizat, controlat prin placebo, cu durata de 24 de săptămâni, de evaluare a dapoxetinei 30 mg și 60 mg PRN.	Placebo: 385 Dapoxetină 30 mg: 388 Dapoxetină 60 mg: 389
<b>R096769- PRE-3003</b>	Studiu dublu-orb, randomizat, controlat prin placebo, cu durata de 12 săptămâni, de evaluare a dapoxetinei 30 mg și 60 mg PRN.	Placebo: 357 Dapoxetină 30 mg: 354 Dapoxetină 60 mg: 356
<b>C-2002-012</b>	Studiu dublu-orb, randomizat, controlat prin placebo, cu durata de 12 săptămâni, de evaluare a dapoxetinei 30 mg și 60 mg PRN.	Placebo: 440 Dapoxetină 30 mg: 429 Dapoxetină 60 mg: 425
<b>C-2002-013</b>	Studiu dublu-orb, randomizat, controlat prin placebo, cu durata de 12 săptămâni, de evaluare a dapoxetinei 30 mg și 60 mg PRN.	Placebo: 430 Dapoxetină 30 mg: 445 Dapoxetină 60 mg: 445
<b>R096769- PRE-3002</b>	Studiu dublu-orb, randomizat, controlat prin placebo, cu durata de 9 săptămâni, de evaluare a dapoxetinei 60 mg PRN și 60 mg QD.	Placebo: 245 Dapoxetină 60 mg PRN: 491 Dapoxetină 60 mg QD: 502
<b>C-2002-014</b>	Studiu de extensie multicentric, cu medicație cunoscută, cu durata de 9 luni (în care au fost înscrși pacienți din studiile C-2002-012 și C-2002-013).	Dapoxetină 60 mg: 1774 Reducerea dozei la 30 mg: 194

Statele membre care au emis obiecții au observat că doza de 60 mg produce doar un beneficiu clinic slab față de doza de 30 mg și au cerut DAPP să justifice semnificația statistică și importanța clinică a creșterii răspunsului pentru doza de 60 mg. Datele furnizate de companie sunt prezentate mai jos.

În studiile de fază III, beneficiul terapeutic a fost măsurat la subiecți care întruneau criteriul compus de evaluare pre-specificat ce presupunea un beneficiu funcțional (respectiv, control îmbunătățit asupra ejaculării), precum și un beneficiu emoțional (respectiv, niveluri scăzute de frustrare) în legătură cu latența ejaculării acestora. Media TLEI mediu la sfârșitul studiului pentru pacienții cu răspuns în studiile R096769-PRE-3001 și R096769-PRE-3003 s-a apropiat de 6 minute în comparație cu aproximativ 1 minut la nivelul inițial de referință, indiferent de grupul de tratament (subiecții au fost repartizați în mod aleatoriu la tratamentul cu doză fixă cu dapoxetină 30 mg sau 60 mg).

Pentru acest criteriu compus de evaluare, analiza setului de date comasate a demonstrat că procentul de subiecți care au prezentat răspuns în grupul cu dapoxetină 60 mg a fost de 40,2% comparativ cu 30,8% în grupul cu 30 mg și de 18,1% la cei tratați cu placebo în săptămânile 9-12. Diferența procentuală cu scăderea grupului cu placebo a fost de 22,1% cu dapoxetină 60 mg și de 12,8% cu dapoxetină 30 mg.

În analiza datelor comasate pentru măsura PRO (rezultat raportat de pacient) CGIC (impresia clinică globală privind schimbarea), procentul de subiecți care au raportat cele mai mari două scoruri CGIG de „mai bine” sau „mult mai bine” a fost de 39,0% în grupul cu dapoxetină 60 mg, de

30,7% în grupul cu dapoxetină 30 mg și de 14,8% în grupul cu placebo în săptămâna 12. Pentru toți subiecții cu ameliorare a afecțiunii EP (respectiv, scor CGIC de cel puțin „ușor mai bine”), procentul de subiecți care au raportat o ameliorare în săptămânile 9-12 a fost de 71,7% pentru dapoxetină 60 mg, de 62,1% pentru dapoxetină 30 mg și de 36,0% în grupul cu placebo. Diferența corespunzătoare cu scăderea grupului cu placebo a fost de 35,6% în cazul dozei de dapoxetină de 60 mg și de 26,0% în cazul dozei de dapoxetină de 30 mg.

Cele 4 măsuri PRO au reflectat incapacitatea de a controla ejacularea, frustrarea legată de momentul ejaculării, satisfacția legată de actul sexual și dificultățile relației. Distribuția răspunsurilor la aceste măsuri PRO la bărbații care întruneau criteriul compus de evaluare a fost comparată cu cea a bărbaților fără EP care au participat la studiul observațional UE (R096769-PRE-3004).

Mai precis, dintre pacienții cu răspuns la tratament (respectiv, acei subiecți care au raportat cel puțin o creștere de 2 categorii a controlului asupra ejaculării și cel puțin o scădere de 1 categorie a frustrării personale) în studiul R096769-PRE-3001, în ceea ce privește:

- controlul asupra ejaculării, 98,9% din pacienții cu răspuns au raportat un control „foarte slab” sau „slab” la nivelul inițial de referință, dar 67,4% au raportat un control „bun” sau „foarte bun” la sfârșitul studiului, în comparație cu 78,4% din bărbații fără EP care au raportat un control „bun” sau „foarte bun” în studiul observațional UE (R096769-PRE-3004);
- frustrarea personală, 77,9% din pacienții cu răspuns au raportat „extrem de multă” sau „destul de multă” frustrare la nivelul inițial de referință, dar 80,1% au raportat „deloc” sau „puțină” frustrare la sfârșitul studiului, în comparație cu 91,9% din bărbații fără EP care au raportat „deloc” sau „puțină” frustrare în studiul observațional UE (R096769-PRE-3004);
- satisfacția legată de actul sexual, 64,4% din pacienții cu răspuns au raportat satisfacție „foarte mică” sau „mică” la nivelul inițial de referință, dar 71,9% au raportat o satisfacție „mare” sau „foarte mare” la sfârșitul studiului, în comparație cu 91,6% din bărbații fără EP care au raportat o satisfacție „mare” sau „foarte mare” în studiul observațional UE (R096769-PRE-3004);
- dificultățile interpersonale, 33,7% din pacienții cu răspuns au raportat dificultăți interpersonale „extrem de mari” sau „destul de mari” la nivelul inițial de referință, dar 79,1% au raportat dificultăți interpersonale „absente” sau „mici” la sfârșitul studiului, în comparație cu 98,4% din bărbații fără EP care au raportat dificultăți interpersonale „absente” sau „mici” în studiul observațional UE (R096769-PRE-3004).

Studiile de fază III au fost inițial concepute să compare efectul dapoxetinei 30 și 60 mg cu placebo și nu între ele (respectiv, 30 mg față de 60 mg). Din acest motiv, DAPP a efectuat analize exploratorii de comparare a efectului dapoxetinei 60 mg cu cel al dapoxetinei 30 mg.

În săptămâna 24, în studiul UE referitor la eficacitate și siguranță (R096769-PRE-3001), semnificația statistică a efectului pentru dapoxetină 60 mg în comparație cu dapoxetină 30 mg pentru parametri de eficacitate cheie privind mediana TLEI mediu, criteriul compus de evaluare și pragurile măsurii CGIC evaluate de subiecți de cel puțin „mai bine” și cel puțin „ușor mai bine” poate fi observată în Tabelul 1.

**Tabelul 1: Comparații între tratamentul cu dapoxetină 30 mg față de 60 mg  
Rezumatul studiului R096769-PRE-3001 la punctul final (săptămâna de tratament 24)  
(Dapoxetină – SCE: Set de analiză 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

În analizele datelor comasate din studiile de fază III, semnificația statistică a efectului pentru dapoxetină 60 mg în comparație cu dapoxetină 30 mg pentru parametrii de eficacitate cheie privind media TLEI mediu, mediana TLEI mediu și ambele praguri ale măsurii CGIC evaluate de subiecți de cel puțin „mai bine” și cel puțin „ușor mai bine” poate fi observată în Tabelul 2.

**Tabelul 2: Comparații între tratamentul cu dapoxetină 30 mg față de 60 mg  
Studii de fază 3 comasate la punctul final (săptămâna de tratament 12)  
(Dapoxetină – SCE: Set de analiză 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

Deși studiile de fază III nu au urmărit să detecteze o diferență statistic semnificativă între doza de 30 mg și cea de 60 mg, a fost observat un răspuns în funcție de doză în toate studiile pentru toate criteriile de evaluare.

Având în vedere că nu este estimată ca datele TLEI să fie normal distribuite, media geometrică a TLEI a fost propusă drept o statistică centralizatoare mai adecvată decât media TLEI. În analiza datelor transformate logaritmice, media geometrică a TLEI mediu în săptămâna 24 în studiul R096769-PRE-3001 a fost de 2,3 minute pentru dapoxetină 60 mg și de 1,8 minute pentru dapoxetină 30 mg ( $p < 0,001$ ) (Tabelul 3). Rezultate similare pentru media geometrică a TLEI mediu în săptămâna 12 au fost observate în fiecare studiu de fază III în care a fost măsurat TLEI.

**Tabelul 3: Comparații între tratamentul cu dapoxetină 30 mg față de 60 mg în ceea ce privește estimările mediei geometrice la punctul final (LPOCF - ultima observație post-nivelul inițial de referință efectuată) (Dapoxetină – SCE: Set de analiză cu intenție de tratament)**

**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)		
<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\_rl.rtf generated by t\_chmp\_table231.sas, 29AUG2011 15:54

**Analize de sensibilitate:** Au fost desfășurate analize de sensibilitate pentru variabilele de eficacitate cheie, fiecare reprezentând ipoteze mai prudente decât analizele planificate inițial, care includeau populația cu intenție de tratament (ITT) cu ultima observație post-nivelul inițial de referință efectuată (LPOCF). Toate analizele pentru toate criteriile de evaluare au confirmat beneficiul terapeutic al dapoxetinei atunci când subiecții care s-au retras din studiu prematur, care nu aveau date ulterioare nivelului inițial de referință sau care nu aveau date ulterioare nivelului inițial de referință în săptămânile 9-12 au fost considerați pacienți fără răspuns. Aceste analize presupun că niciunul din subiecții cu date lipsă, indiferent de motivul retragerii, nu a înregistrat vreun beneficiu de pe urma tratamentului cu dapoxetină.

Pe baza datelor disponibile, CHMP a concluzionat că pacienții tratați cu Priligy 30 mg și 60 mg au prezentat un răspuns statistic semnificativ față de pacienții tratați cu placebo.

Au fost exprimate motive de îngrijorare legate de beneficiul suplimentar al concentrației de 60 mg față de concentrația de 30 mg.

Cel mai important studiu pentru populația europeană țintă (R096769-PRE-3001) nu a demonstrat o semnificație statistică pentru criteriul principal de evaluare (media TLEI mediu) în cadrul comparației dintre dozele de 30 și 60 mg. Cu toate acestea, mediana și media geometrică reprezintă măsuri mai adecvate ale tendinței centrale pentru TLEI, iar pentru aceste criterii de evaluare au fost obținute diferențe extrem de semnificative între doza de 30 și cea de 60 mg. Și mai important, există un număr statistic semnificativ mai mare de pacienți cu răspuns la doza de

60 mg în diferite analize ale pacienților cu răspuns, inclusiv în analizele primare ale pacienților cu răspuns.

În cadrul analizelor comasate ale tuturor studiilor de fază III, au fost observate diferențe semnificative în favoarea dozelor de 60 mg în comparație cu cele de 30 mg pentru mediana TLEI mediu și două din trei măsuri PRO, respectiv, criteriul compus de evaluare (C2D1) și CGIC de cel puțin „ușor mai bine”. Această diferență nu a fost observată pentru media TLEI mediu.

Astfel, deși nu a fost observat un rezultat statistic semnificativ în fiecare analiză, trebuie să se concluzioneze pe baza tiparului general că a fost stabilită o diferență de eficacitate statistic semnificativă între concentrațiile de 30 și 60 mg.

De asemenea, se poate concluziona că la doza de 60 mg răspund cu până la aproximativ 10% mai mulți pacienți decât la doza de 30 mg.

S-a concluzionat că Priligy 30 mg prezintă o mai mare eficacitate în comparație cu placebo. În ceea ce privește concentrația de 60 mg, se observă un răspuns în funcție de doză mai mult sau mai puțin pronunțat în toate analizele. A fost stabilită o diferență de eficacitate statistic semnificativă în favoarea dozei de 60 mg în comparație cu doza de 30 mg. În medie, efectele par modeste. Cu toate acestea, în diferite analize ale pacienților cu răspuns există un tipar constant de  $\geq 12\%$  mai mulți pacienți cu răspuns la concentrația de 30 mg în comparație cu placebo și de încă 5-10% mai mulți pacienți cu răspuns la concentrația de 60 mg. Este recunoscut faptul că aceste rezultate reprezintă estimări prudente obținute prin abordarea observației inițiale de referință efectuate (BOCF) pentru imputarea valorilor lipsă, respectiv, subiecții care se retrag înainte de sfârșitul studiului sunt considerați pacienți fără răspuns.

- **Aspecte de siguranță**

Statele membre care au emis obiecții au indicat că această creștere a răspunsului observată pentru concentrația de 60 mg în comparație cu concentrația de 30 mg în cadrul studiilor clinice este neutralizată de creșterea asociată dozei a incidenței reacțiilor adverse, în special incidența sincopei asociate cu pierderea cunoștinței, a bradicardiei și a asistoliei.

Cele mai multe reacții adverse raportate în studii clinice de fază III (inclusiv greață, diaree, amețeală, cefalee, insomnie și oboseală, care sunt tipice pentru clasa de medicamente ISRS) au fost, în general, evenimente simptomatice acute, care au trecut, de obicei, de la sine și au fost ușoare sau moderate ca severitate, scurte ca durată și temporar asociate dozării.

Dintre reacțiile adverse dependente de doză raportate cel mai frecvent, mai mult de jumătate au fost raportate în primele 4 săptămâni ale perioadei de tratament dublu-orb din studiile de fază III și încă de la prima doză și au apărut și s-au remis într-un interval de timp predictibil în jurul momentului valorii  $C_{max}$  anticipate a dapoxetinei (Tabelul 4).

**Tabelul 4: Reacții adverse survenite în timpul tratamentului (≥ 2%) cu zile de instalare în decurs de 4 săptămâni de studiu în studii de fază III controlate prin placebo (Dapoxetină SCS: Set de analiză cu intenție de tratament)**

	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\_r1.rtf generated by t\_dae49.sas.  
 Cross reference: SCS, Table 22. Refer to Part II for a complete copy of the SCS.

Din cei 6 081 de subiecți repartizați în mod aleatoriu pentru tratament în studiile de fază III, 41 de subiecți au raportat reacții adverse grave (25 de subiecți au fost tratați cu dapoxetină, 16 subiecți au primit placebo). Pentru aceste reacții adverse grave, nu a fost observat niciun dezechilibru între dozele de 30 mg și 60 mg de dapoxetină în raport cu placebo: placebo, 0,9%; dapoxetină 30 mg PRN, 0,6% și dapoxetină 60 mg PRN, 0,5%).

Reacțiile adverse asociate clasei de ISRS nu au fost manifeste în cazul tratamentului cu dapoxetină atunci când au fost evaluate cu instrumente specifice în studii care au investigat tratamentul cu dapoxetină 60 mg PRN și 60 mg QD timp de până la 24 și, respectiv, 9 săptămâni. Acestea includ multe dintre motivele de îngrijorare legate de siguranță asociate cu antidepresivele ISRS comercializate, cum ar fi suicidalitate survenită în timpul tratamentului, reacții adverse asociate dispoziției clinic importante (inclusiv depresie și anxietate), acatizie, sindromul întreruperii ISRS și reacții adverse ale funcției sexuale, care au fost măsurate prin utilizarea de scale de evaluare general acceptate și validate, incluzând Scala de evaluare a depresiei Montgomery-Asberg (MADRS) și Inventarul Beck al depresiei-II (BDI-II) (dispoziție), Scala de anxietate Hamilton (HAM-A) (anxietate), Scala Barnes de evaluare a acatiziei (BARS) (acatizie), semne și simptome survenite în urma întreruperii tratamentului (DESS) (sindrom de sevraj) și Indicele internațional al funcției erectile (IIEF) (efecte asupra funcției sexuale) și metode (Algoritmul Columbia de clasificare pentru evaluarea suicidului [C-CASA] pentru suicidalitate).

### Sincopă

În timpul studiilor de fază III cu dapoxetină, monitorizarea Holter a detectat bradicardie și asistolie (inclusiv 1 caz de asistolie de 28 de secunde) asociate cu apariția sincopii. Aceste constatări sugerează că sincopa asociată cu administrarea dapoxetinei este de etiologie vasovagală. Sincopa vasovagală reprezintă o pierdere tranzitorie a cunoștinței care trece de la sine, în urma căreia recuperarea este spontană, completă și, de obicei, promptă, fără leziuni asociate grave raportate. Episoadele tipice de sincopă sunt scurte și, de obicei, nu durează mai mult de 20 de secunde. Dintre cazurile de reacții adverse codificate după termenii MedDRA preferați de „sincopă” sau



„sincopă vasovagală” (respectiv, cazuri de interes) raportate în cadrul programului de dezvoltare clinică a dapoxetinei, 7 subiecți purtau un monitor Holter în momentul evenimentului sincopal. Nu s-au observat tahicardie ventriculară (TV) sau alte disritmii grave la niciunul dintre acești 7 subiecți în timpul evenimentelor.

În total au fost observate 30 de cazuri de sincopă (cazuri de interes) în timpul studiilor clinice. Jumătate dintre acestea au fost considerate confirmate din punct de vedere medical (sincopă adjudecată).

Toate evenimentele de sincopă observate în cadrul programului de dezvoltare clinică de fază III prezentat pe scurt în CAPP s-au produs înainte de punerea în aplicare a activităților destinate reducerii la minimum a apariției sincopei, incluzând administrarea de instrucțiuni pentru pacienți și excluderea manevrelor ortostatice din structurile studiilor, ceea ce sugerează că sincopa ar putea fi controlată prin instruirea/educarea pacientului și clinicianului. După ce sponsorul a pus în aplicare măsuri de reducere la minimum a riscului în cursul celor două studii de fază III aflate în desfășurare la momentul respectiv (R096769-PRE-3001 și R096769-PRE-3003), nu au mai fost raportate alte episoade de sincopă în acele studii. Unele din procedurile necesare din cadrul programului de dezvoltare clinică a dapoxetinei (de exemplu, puncție venoasă și provocare ortostatică) care este posibil să fi contribuit la apariția sincopei nu sunt anticipate în practica clinică de rutină. S-a observat, de asemenea, că studiile de fază III au utilizat o structură cu doză fixă, în care subiecții care au fost repartizați în mod aleatoriu pentru tratamentul cu dapoxetină 60 mg au fost inițiați cu o doză de 60 mg, și nu de 30 mg, care este recomandată în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP). Prin urmare, spre deosebire de contextul post-aprobare în care toți pacienții inițiază tratamentul cu doza de 30 mg de dapoxetină, subiecții înscriși în studiile de fază III nu au resimțit mai întâi efectul dozei mai mici, cu opțiunea de a trece la doza mai mare doar dacă doza mai mică era bine tolerată. Recomandarea de titrare a dozei din RCP are rolul de a reduce la minimum riscul pentru acei pacienți care sunt expuși la doza de 60 mg de dapoxetină și, astfel, de a reduce posibilitatea ca un pacient să prezinte reacții adverse mai severe, inclusiv sincopa, în practica clinică de rutină.

#### Incidența sincopei în perioada ulterioară autorizării

Dovezi privind profilul de siguranță al Priligy în cadrul practicii clinice sunt disponibile din 2 surse de date complementare, incluzând

- reacții adverse raportate spontan, centralizate în 5 rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS-uri) din perioada 17 decembrie 2008-17 iunie 2011 și
- date dintr-un studiu amplu de supraveghere a siguranței post-punere pe piață (R096769-PRE-4001).

Nouă evenimente de sincopă au fost raportate în contextul post-aprobare. Patru dintre aceste evenimente au fost asociate cu doza de 30 mg, iar celelalte cinci au fost asociate cu doza de 60 mg. Toate acestea sunt incluse în cele 5 RPAS-uri menționate mai sus. Cinci dintre aceste evenimente au fost confirmate din punct de vedere medical, iar patru evenimente au fost neconfirmate. Aceste evenimente au avut un caracter tranzitoriu și s-au remis spontan, fără nicio leziune accidentală raportată sau sechele pe termen lung. Cele 9 evenimente s-au produs în contextul unei expuneri estimate de 1 967 483 până la 3 934 965 cicluri de tratament, reprezentând un număr estimativ de 850 000 de pacienți expuși din momentul în care Priligy a devenit disponibil în comerț și până la 17 iunie 2011. Niciun eveniment de sincopă nu a fost raportat spontan în asociere cu administrarea Priligy din februarie 2011.

În cadrul studiului de supraveghere a siguranței post-punere pe piață (R096769-PRE-4001), 4 002 de pacienți au fost tratați cu Priligy și 1 696 de pacienți au urmat o formă alternativă de

tratament (din care 669 au fost tratați cu medicație orală) pentru EP de la sistarea datelor din 30 iunie 2011, reprezentând date colectate în decurs de aproximativ 24 de luni de la aprobarea emisă de autoritățile de reglementare prin intermediul procedurii descentralizate (PDC). Datele din acest studiu confirmă că cei mai mulți pacienți sunt inițiați în tratamentul cu dapoxetină la doza de 30 mg, conform recomandării din RCP. Severitatea reacțiilor adverse a fost raportată, în general, drept ușoară sau eventual moderată, conducând la o retragere limitată din studiu a pacienților.

Șaptesprezece pacienți din studiu au raportat o reacție adversă gravă (11 pacienți care au luat Priligy, 6 pacienți care au luat tratament alternativ/non-Priligy), toate acestea fiind considerate „neasociate tratamentului” de către medicul curant.

În acest studiu, nu au fost raportate evenimente de „sincopă” sau „sincopă vasovagală” la niciun pacient căruia i-a fost prescris Priligy. Sincopa a fost raportată la 1 pacient care a luat tratament alternativ/non-Priligy.

Pacienții cărora li s-a prescris Priligy în studiul R096769-PRE-4001 au primit un chestionar la ultima vizită observațională pentru a oferi feedback cu privire la inteligibilitatea și utilitatea broșurii pentru pacient și/sau a prospectului cu informații pentru pacient (PIL) pentru Priligy. Pe baza datelor colectate până în prezent, răspunsurile la întrebările din chestionar au indicat că cei mai mulți (> 98%) pacienți care au primit broșura pentru pacient și PIL au înțeles conținutul și au considerat că informațiile referitoare la dozarea Priligy, siguranța Priligy și EP sunt adecvate.

După evaluarea datelor disponibile referitoare la siguranță de mai sus, CHMP a observat următoarele:

În urma apariției unor cazuri rare de sincopă în fazele incipiente ale programului de dezvoltare clinică, a fost introdusă monitorizare Holter în programul de fază III. În total au fost observate 30 de cazuri de sincopă (cazuri de interes) în timpul studiilor clinice. Jumătate dintre acestea au fost considerate confirmate din punct de vedere medical (sincopă adjudecată). Dintre acestea, definiția medicală strictă care presupune pierderea cunoștinței a fost îndeplinită în 8 cazuri, inclusiv într-un caz cu oprire sinuzală (cu o perioadă de asistolie asociată de 28 de secunde). Trebuie menționat că 3 din cele 6 cazuri de sincopă cu pierderea cunoștinței asociate dozei de 60 mg s-au produs în studiul R096769-PRE-3002, în care toți subiecții au fost supuși manevrelor ortostatice și care a comparat doar doza de 60 mg cu placebo la pacienți randomizați în proporție de 4:1, introducând potențial o eroare sistematică față de doza de 60 mg.

Nouă evenimente de sincopă raportate spontan în contextul post-aprobare sunt incluse în RPAS-urile care rezumau siguranța în perioada 17 decembrie 2008-17 iunie 2011, din care 5 evenimente sunt confirmate din punct de vedere medical, iar 4 evenimente sunt neconfirmate. Fiecare dintre aceste evenimente a avut un caracter tranzitoriu și s-a remis spontan, fără nicio leziune accidentală raportată sau sechele pe termen lung. Cele 9 evenimente s-au produs în contextul unei expuneri estimate de 1 967 483 până la 3 934 965 cicluri de tratament, reprezentând un număr estimativ de 850 000 de pacienți expuși din momentul în care Priligy a devenit disponibil în comerț până la 17 iunie 2011.

Dovezile disponibile demonstrează că măsurile instituite de reducere la minimum a riscului au fost eficiente în abordarea terapeutică a evenimentelor de sincopă:

- Unele din măsurile de reducere la minimum a riscului (de exemplu, instrucțiuni pentru pacienți, excluderea manevrelor ortostatice) au fost deja introduse în cursul programului de fază III, fără alte episoade de sincopă raportate în cadrul programului clinic ulterior.
- În contextul unei expuneri post-punere pe piață estimate la 850 000 de pacienți, au fost raportate spontan doar 9 evenimente de sincopă, dintre care 5 sunt confirmate din punct de vedere medical, iar 4 sunt neconfirmate. Toate aceste evenimente au fost de scurtă durată și s-au remis spontan.
- Datele interimare (4 002 de pacienți tratați cu Priligy) din studiul de siguranță observațional post-punere pe piață (R096769-PRE-4001) indică următoarele:
  - Nu au fost raportate evenimente de sincopă.
  - Tratamentul a fost prescris conform RCP-ului la 92% din pacienți, respectiv, inițierea tratamentului cu doza de 30 mg.
  - Peste 98% din pacienții cărora li s-a prescris Priligy au considerat că broșura pentru pacient și PIL sunt inteligibile și că informațiile referitoare la dozarea Priligy și siguranța Priligy sunt utile.

### ***Dezbaterea generală și evaluarea raportului general risc/beneficiu***

În ceea ce privește eficacitatea, pe baza datelor disponibile, CHMP a concluzionat că pacienții tratați cu Priligy 30 mg și 60 mg au prezentat un răspuns statistic semnificativ față de pacienții tratați cu placebo. Referitor la beneficiile suplimentare ale concentrației de 60 mg, diferența medie (sau mediană) în materie de TLEI între doza de 30 și cea de 60 mg pare marginală. Cu toate acestea, în analizele prudente ale pacienților cu răspuns bazate pe datele TLEI, precum și pe măsurile rezultatelor raportate de pacienți și parteneri, s-au raportat în plus 5-10% pacienți cu răspuns la doza de 60 mg în comparație cu cea de 30 mg.

În ceea ce privește siguranța, principalele reacții raportate în timpul studiilor clinice au fost greața, diareea, amețeala, cefaleea, insomnia și oboseala, care sunt tipice pentru clasa de medicamente ISRS. Principalul motiv de îngrijorare legat de siguranță s-a referit la incidența sincopei, în special pentru concentrația de 60 mg. Cu toate acestea, riscul excesiv de sincopă observat inițial în asociere cu doza de 60 mg a fost considerat ușor de controlat prin măsurile de reducere la minimum a riscului introduse în timpul programului de fază III. Cu formularea suplimentară din informațiile despre produs, s-a concluzionat și s-a stabilit în cadrul procedurii descentralizate inițiale că raportul risc/beneficiu este pozitiv pentru doza de 60 mg. Această concluzie a fost consolidată și mai mult de absența cazurilor de sincopă în studiul de siguranță post-punere pe piață și de o expunere post-punere pe piață estimată de 850 000 de pacienți cu doar 5 rapoarte spontane de sincopă confirmate din punct de vedere medical, toate de scurtă durată și cu remisie spontană.

În concluzie, o ameliorare non-neglijabilă poate fi obținută cu doza de 60 mg pentru unii pacienți cu răspuns insuficient la doza de 30 mg. Riscul potențial crescut de sincopă s-a dovedit ușor de controlat prin măsurile instituite de reducere la minimum a riscului. Prin urmare, CHMP a concluzionat că raportul risc/beneficiu pentru Priligy 30 mg și 60 mg este considerat pozitiv.

## ***Motive pentru avizul favorabil și modificarea etichetării și prospectului***

- Comitetul a analizat notificarea procedurii de sesizare declanșate de Suedia în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE a Consiliului.
- Comitetul a evaluat toate datele disponibile prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață, în special pentru justificarea eficacității comprimatelor filmate de Priligy de 60 mg față de comprimatele filmate de Priligy de 30 mg.
- Comitetul a evaluat toate datele disponibile prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață privind siguranța Priligy, în special comprimatele filmate de 60 mg, și cazurile raportate de sincopă.
- Comitetul a considerat că se poate obține o ameliorare non-neglijabilă cu concentrația de 60 mg pentru unii pacienți cu răspuns insuficient la concentrația de 30 mg și că riscul potențial crescut de sincopă s-a dovedit ușor de controlat prin măsurile adecvate de reducere la minimum a riscului.

Prin urmare, în opinia CHMP, raportul risc/beneficiu pentru Priligy, comprimate filmate de 30 mg și 60 mg, este considerat favorabil.

CHMP a emis un aviz favorabil, recomandând acordarea autorizației de punere pe piață pentru Priligy, comprimate filmate de 30 mg și 60 mg, pentru care rezumatul caracteristicilor produsului rămâne în conformitate cu versiunea finală obținută în timpul procedurii grupului de coordonare. Etichetarea și prospectul cu modificările aferente ale statului membru de referință sunt prezentate în Anexa III.