PRÍLOHA II

VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE POZITÍVNEHO STANOVISKA A ZMIEN A DOPLNENÍ V OZNAČENÍ OBALU A PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Priligy a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Liek Priligy je farmakologická liečba schválená pre mužov s predčasnou ejakuláciou (PE). Pre liek bolo vydané povolenie na uvedenie na trh v 25 krajinách na celom svete vrátane 7 krajín v Európskej únii v rámci decentralizovaného postupu, pričom referenčným členským štátom bolo Švédsko. Liek bol v rámci prvej fázy povolený v Rakúsku, Nemecku, Španielsku, Fínsku, Taliansku a Portugalsku. Schválená indikácia v EÚ je liečba predčasnej ejakulácie u mužov vo veku od 18 do 64 rokov.

Spoločnosť Janssen Cilag následne predložila žiadosť o vzájomné uznávanie lieku Priligy, filmom obalené tablety 30 mg a 60 mg, v týchto členských štátoch: Belgicko, Bulharsko, Cyprus, Česká republika, Dánsko, Estónsko, Francúzsko, Grécko, Holandsko, Írsko, Island, Litva, Lotyšsko, Luxembursko, Maďarsko, Malta, Nórsko, Poľsko, Rumunsko, Slovensko, Slovinsko a Spojené kráľovstvo.

Účinná látka lieku Priligy je dapoxetín hydrochlorid, ktorý patrí do skupiny selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), ktoré boli pôvodne vyvinuté na potenciálnu liečbu bolesti, obezity a depresie. Na základe hlásení o oneskorenej ejakulácii u pacientov užívajúcich dapoxetín na závažnú depresívnu poruchu a na základe rýchleho nástupu a profilu vylučovania látky bol liek neskôr vyvinutý na liečbu predčasnej ejakulácie na báze potreby (p. r. n).

V uskutočnených štúdiách fázy III sa pozorovala odpoveď v závislosti od dávky, pokiaľ ide o účinnosť (na dávku lieku 30 mg odpovedalo ≥ 12 % viac pacientov v porovnaní s placebom a na dávku 60 mg odpovedalo ďalších 5 –10 % pacientov v porovnaní s dávkou 30 mg), ako aj bezpečnosť (0,05, 0,06 a 0,23 % prípadu synkopy so stratou vedomia pri použití placeba, resp. lieku v dávke 30 mg a 60 mg).

Niektoré členské štáty počas postupu vzájomného uznávania konštatovali, že pomer prínosu a rizika lieku pre dávku 60 mg nie je pozitívny. Vzhľadom na to, že predčasná ejakulácia nie je ochorenie ohrozujúce život, ďalší prínos dávky 60 mg v porovnaní s dávkou 30 mg (o 5 – 10 % viac pacientov odpovedajúcich na liek) sa považoval za príliš slabý na vyváženie potenciálne zvýšeného rizika závažných prípadov synkopy. Keďže nebolo možné dosiahnuť zhodu, konanie bolo následne postúpené výboru CHMP.

- **Otázky účinnosti**

Účinnosť a bezpečnosť sa dokumentovali v štyroch štúdiách fázy III v trvaní 12 – 24 týždňov, počas ktorých sa porovnával dapoxetín v dávke 30 mg p. r. n a 60 mg p. r. n s placebom. Uskutočnila sa aj jedna štúdia v trvaní 9 týždňov na vyhodnotenie účinku vysadenia dapoxetínu v dávke 60 mg p. r. n. a 60 mg q. d (raz denne), ako aj ďalšia otvorená rozšírená štúdia trvajúca 9 mesiacov (pozri ďalej uvedenú súhrnnú tabuľku). Kľúčové parametre účinnosti zahŕňali čakaciu dobu intravaginálnej ejakulácie (IELT) a percento pacientov odpovedajúcich na liek na základe kontroly ejakulácie a osobnej úzkosti (zvýšenie kontroly ejakulácie najmenej o 2 kategórie a zníženie osobnej úzkosti najmenej o 1 kategóriu).

Štúdia	Rozvrh a dávkovanie	Počet jedincov
R096769-PRE-3001	Dvojito zaslepená randomizovaná 24-týždňová štúdia kontrolovaná placebom hodnotiaca dapoxetín v dávke 30 mg a 60 mg p. r. n.	Placebo: 385 Dapoxetín 30 mg: 388 Dapoxetín 60 mg: 389
R096769-PRE-3003	Dvojito zaslepená randomizovaná 12-týždňová štúdia kontrolovaná placebom hodnotiaca dapoxetín v dávke 30 mg a 60 mg p. r. n.	Placebo: 357 Dapoxetín 30 mg: 354 Dapoxetín 60 mg: 356
C-2002-012	Dvojito zaslepená randomizovaná 12-týždňová štúdia kontrolovaná placebom hodnotiaca dapoxetín v dávke 30 mg a 60 mg p. r. n.	Placebo: 440 Dapoxetín 30 mg: 429 Dapoxetín 60 mg: 425
C-2002-013	Dvojito zaslepená randomizovaná 12-týždňová štúdia kontrolovaná placebom hodnotiaca dapoxetín v dávke 30 mg a 60 mg p. r. n.	Placebo: 430 Dapoxetín 30 mg: 445 Dapoxetín 60 mg: 445
R096769-PRE-3002	Dvojito zaslepená randomizovaná 9-týždňová štúdia kontrolovaná placebom hodnotiaca dapoxetín v dávke 60 mg p. r. n. a 60 mg q. d.	Placebo: 245 Dapoxetín 60 mg p. r. n.: 491 Dapoxetín 60 mg q. d.: 502
C-2002-014	Multicentrická otvorená rozšírená štúdia trvajúca 9 mesiacov (zahŕňajúca jedincov zo štúdie C-2002-012 a C-2002-013)	Dapoxetín 60 mg: 1774 Zníženie dávky na 30 mg: 194

Namietajúci členský štát konštatoval, že dávka 60 mg preukazuje len mierny klinický prínos v porovnaní s dávkou 30 mg, a požiadal držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, aby odôvodnil, že zvýšenie reakcie pri dávke 60 mg je štatisticky podstatné a klinicky významné. Ďalej sa uvádzajú údaje, ktoré predložila spoločnosť.

V štúdiách fázy III sa prínos liečby zisťoval u jedincov, ktorí spĺňali špecifikovaný zložený parameter vyžadujúci funkčný prínos (t. j. lepšiu kontrolu ejakulácie), ako aj pocitový prínos (t. j. znížená úroveň úzkosti) v súvislosti s čakacou dobou na ejakuláciu. Priemerný čas IELT na konci štúdie u jedincov odpovedajúcich na liek v štúdiách R096769-PRE-3001 a R096769-PRE-3003 sa blížil k 6 minútam v porovnaní s približne 1 minútou vo východiskovom bode, bez ohľadu na liečebnú skupinu (jedinci boli náhodne pridelení na liečbu pevnou dávkou dapoxetínu 30 mg alebo 60 mg).

Analýza spoločného súboru údajov v prípade tohto zloženého parametra preukázala, že percento jedincov, ktorí odpovedali na liek v 9. až 12. týždni v skupine užívajúcej dapoxetín v dávke 60 mg, bolo 40,2 % v porovnaní s 30,8 % v skupine užívajúcej dávku 30 mg a 18,1 % u jedincov užívajúcich placebo. Percentuálny rozdiel po odrátaní placeba bol 22,1 % pri použití dapoxetínu v dávke 60 mg a 12,8 % pri použití dapoxetínu v dávke 30 mg.

Podľa analýzy spoločných údajov pre CGIC (globálne klinické vnímanie zmeny) bolo v rámci miery PRO (výsledok, ktorý uviedol pacient) percento jedincov udávajúcich dve najvyššie hodnotenia CGIG „lepšie" alebo „oveľa lepšie" v 12. týždni 39,0 % v skupine užívajúcej dapoxetín v dávke

60 mg, 30,7 % v skupine užívajúcej dapoxetín v dávke 30 mg a 14,8 % v skupine užívajúcej placebo. Pokiaľ ide o všetkých jedincov so zlepšením stavu predčasnej ejakulácie (t. j. hodnotenie CGIC prinajmenšom „trochu lepšie"), percento jedincov, ktorí v 9. až 12. týždni udávali zlepšenie, bolo 71,7 % pri použití dapoxetínu v dávke 60 mg, 62,1 % pri použití dapoxetínu v dávke 30 mg a 36,0 % v skupine užívajúcej placebo. Zodpovedajúci rozdiel po odrátaní placeba bol 35,6 % pri použití dapoxetínu v dávke 60 mg a 26,0 % pri použití dapoxetínu v dávke 30 mg.

Štyri miery PRO odrážali neschopnosť kontrolovať ejakuláciu, úzkosť spojenú s načasovaním ejakulácie, spokojnosť so sexuálnym stykom a problémy vo vzťahu. Distribúcia odpovedí na tieto miery PRO u mužov, ktorí splnili zložený parameter, sa porovnávala s distribúciou u mužov bez predčasnej ejakulácie, ktorí sa zúčastnili na výskumnej štúdii EÚ (R096769-PRE-3004).

Konkrétnejšie, spomedzi jedincov odpovedajúcich na liečbu (t. j. jedinci, ktorí udávali zvýšenie kontroly ejakulácie najmenej o 2 kategórie a zníženie osobnej úzkosti najmenej o 1 kategóriu) v štúdii R096769-PRE-3001, pokiaľ ide o:

- kontrolu ejakulácie, 98,9 % jedincov odpovedajúcich na liečbu udávalo na začiatku „veľmi slabú" alebo „slabú" kontrolu, ale 67,4 % jedincov udávalo na konci štúdie „dobrú" alebo „veľmi dobrú" kontrolu v porovnaní so 78,4 % mužov bez predčasnej ejakulácie, ktorí udávali „dobrú" alebo „veľmi dobrú" kontrolu vo výskumnej štúdii EÚ (R096769-PRE-3004);

- osobnú úzkosť, 77,9 % jedincov odpovedajúcich na liečbu udávalo na začiatku „extrémnu" alebo „dosť veľkú" úzkosť, ale 80,1 % jedincov udávalo na konci štúdie „žiadnu" alebo „slabú" úzkosť v porovnaní s 91,9 % mužov bez predčasnej ejakulácie, ktorí udávali „žiadnu" alebo „slabú" úzkosť vo výskumnej štúdii EÚ (R096769-PRE-3004);

- spokojnosť so sexuálnym stykom, 64,4 % jedincov odpovedajúcich na liečbu udávalo na začiatku „veľmi malú" alebo „malú" spokojnosť, ale 71,9 % jedincov udávalo na konci štúdie „veľkú" alebo „veľmi veľkú" spokojnosť v porovnaní s 91,6 % mužov bez predčasnej ejakulácie, ktorí udávali „veľkú" alebo „veľmi veľkú" spokojnosť vo výskumnej štúdii EÚ (R096769-PRE-3004);

- problémy vo vzťahu, 33,7 % jedincov odpovedajúcich na liečbu udávalo na začiatku „veľmi veľké" alebo „dosť veľké" problémy vo vzťahu, ale 79,1 % jedincov udávalo na konci štúdie „žiadne" alebo „malé" problémy vo vzťahu v porovnaní s 98,4 % mužov bez predčasnej ejakulácie, ktorí udávali „žiadne" alebo „malé" problémy vo výskumnej štúdii EÚ (R096769-PRE-3004).

Štúdie fázy III boli pôvodne určené na porovnanie účinku dapoxetínu v dávke 30 a 60 mg s účinkom placeba, a nie na vzájomné porovnanie (t. j. dávka 30 mg v porovnaní s dávkou 60 mg). Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh preto uskutočnil výskumné analýzy na porovnanie účinku dapoxetínu v dávke 60 mg s účinkom dapoxetínu v dávke 30 mg.

V tabuľke 1 je uvedená štatistická významnosť účinku dapoxetínu v dávke 60 mg v štúdii EÚ skúmajúcej účinnosť a bezpečnosť (R096769-PRE-3001) v 24. týždni v porovnaní s dapoxetínom v dávke 30 mg pre kľúčové parametre účinnosti priemerný čas IELT, zložený parameter a prahy hodnôt CGIC udávané jedincami ako prinajmenšom „lepšie" a prinajmenšom „trochu lepšie".

Tabuľka 1: Porovnanie liečby dapoxetínom v dávke 30 mg s dávkou 60 mg: R096769-PRE-3001 Súhrn na konci (TRT, 24. týždeň)
(dapoxetín – SCE: súbor analýzy 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

V tabuľke 2 je uvedená štatistická významnosť účinku dapoxetínu v dávke 60 mg podľa analýz spoločných údajov zo štúdií fázy III v porovnaní s dapoxetínom v dávke 30 mg pre kľúčové parametre účinnosti priemerný čas IELT a prahy hodnôt CGIC udávané jedincami ako prinajmenšom „lepšie" a prinajmenšom „trochu lepšie".

Tabuľka 2: Porovnanie liečby dapoxetínom v dávke 30 mg s dávkou 60 mg: Spoločné štúdie fázy 3 na konci(TRT, 12. týždeň)
(dapoxetín– SCE: súbor analýzy 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

Napriek tomu, že štúdie fázy III neboli určené na zistenie štatisticky významného rozdielu medzi dávkou 30 mg a dávkou 60 mg, vo všetkých štúdiách sa pozorovala závislosť reakcie od dávky pre všetky parametre.

Keďže sa nepredpokladá, že údaje IELT budú štandardne distribuované, namiesto priemeru IELT bol ako vhodnejšia súhrnná štatistika navrhnutý geometrický priemer IELT. Podľa analýzy logaritmicky transformovaných údajov bol geometrický priemer IELT v 24. týždni 2,3 minúty v štúdii R096769-PRE-3001 pre dapoxetín v dávke 60 mg a 1,8 minúty pre dapoxetín v dávke 30 mg ($p<0,001$) (tabuľka 3). Podobné výsledky sa pozorovali v prípade geometrického priemeru IELT v 12. týždni v každej štúdii fázy III, v ktorej sa meral čas IELT.

Tabuľka 3: Porovnanie liečby dapoxetínom v dávke 30 mg s dávkou 60 mg podľa odhadov geometrického priemeru na konci (LPOCF)
(dapoxetín – SCE: súbor analýzy všetkých randomizovaných pacientov)

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

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

CI=confidence interval; DPX=dapoxetine; LPOCF=last postbaseline observation carried forward; LS=least squares; N=number; SCE=Summary of Clinical Efficacy; SD=standard deviation; SE=standard error
Note: Only the positive Average intravaginal ejaculatory latency time (IELT) values can be used for the log-transformed Average IELT data.
Note: Analysis results based on the analysis of covariance (ANCOVA) model on log-transformed Average IELT data with the factors: treatment group, pooled center (or study), baseline Average IELT strata, and log-transformed baseline Average IELT as a covariate.
t_chmp_table231_t1.rtf generated by t_chmp_table231.sas, 29AUG2011 15:54

Analýzy citlivosti: Uskutočnili sa analýzy citlivosti pre kľúčové premenné účinnosti, pričom každá predstavuje konzervatívnejšie predpoklady ako pôvodne plánované analýzy, ktoré zahŕňali populáciu všetkých randomizovaných pacientov (ITT) s posledným pozorovaním uskutočneným od začiatku (LPOCF). Všetky analýzy všetkých parametrov potvrdili prínos liečby dapoxetínom, keď sa jedinci, ktorí predčasne ukončili liečbu a nemali žiadne údaje po začatí liečby alebo nemali údaje v 9. až 12. týždni po začatí liečby, považovali za jedincov neodpovedajúcich na liečbu. Tieto analýzy predpokladajú, že pre jedincov s chýbajúcimi údajmi bez ohľadu na dôvod ukončenia liečby nebola liečba dapoxetínom prínosná.

Na základe dostupných údajov výbor CHMP dospel k záveru, že pacienti užívajúci liek Priligy v dávke 30 mg a 60 mg preukázali štatisticky významnú reakciu v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo.

Vznikli výhrady týkajúce sa ďalšieho prínosu sily 60 mg v porovnaní so silou 30 mg.

Najdôležitejšia štúdia európskej cieľovej populácie (R096769-PRE-3001) nepreukázala štatistickú významnosť primárneho parametra (priemerný čas IELT) pri porovnaní dávok 30 a 60 mg. Medián a geometrický priemer sú však vhodnejšie miery hlavnej tendencie času IELT a v prípade týchto parametrov sa dosiahli vysoko významné rozdiely medzi dávkou 30 mg a dávkou 60 mg. Dôležitejšie je však to, že podľa rôznych analýz jedincov odpovedajúcich na liečbu vrátane primárnych analýz jedincov odpovedajúcich na liečbu odpovedalo na dávku 60 mg štatisticky významne viac jedincov.

Podľa spoločných analýz štúdií fázy III sa pozorovali významné rozdiely v prospech dávky 60 mg v porovnaní s dávkou 30 mg pre priemerný čas IELT a dve z troch mier PRO, t. j. zložený parameter (C2D1) a hodnotenie CGIC ako prinajmenšom „trochu lepšie". Tento rozdiel sa nezaznamenal v prípade priemeru IELT.

Napriek tomu, že sa v každej analýze nepozoroval štatisticky významný výsledok, sa z celkovej charakteristiky musí vyvodiť záver, že sa zistil štatisticky významný rozdiel v účinnosti medzi dávkou 30 mg a 60 mg.

Možno tiež vyvodiť záver, že na dávku 60 mg odpovedá asi o 10 % viac pacientov ako na dávku 30 mg.

Dospelo sa k záveru, že liek Priligy v dávke 30 mg je účinnejší ako placebo. Pokiaľ ide o silu 60 mg, podľa všetkých analýz sa pozorovala prevažne jasná závislosť reakcie od dávky. Stanovil sa štatisticky významný rozdiel v účinnosti v prospech dávky 60 mg v porovnaní s dávkou 30 mg. Zdá sa, že účinky sú v priemere slabé. Podľa rôznych analýz jedincov odpovedajúcich na liečbu sa však pozoroval zhodný vzorec, že na dávku 30 mg odpovedá o 12 % viac jedincov v porovnaní s placebom a na dávku 60 mg odpovedá ďalších 5 – 10 % pacientov. Uznáva sa, že tieto výsledky sú konzervatívne odhady získané na základe prístupu pozorovania od začiatku (BOCF) na pripočítanie chýbajúcich hodnôt, t. j. jedinci, ktorí ukončili liečbu pred skončením štúdie, sa počítajú ako pacienti neodpovedajúci na liečbu.

- **Otázky bezpečnosti**

Namietajúce členské štáty poukázali na to, že zvýšenie reakcie zaznamenané pri použití sily 60 mg v porovnaní so silou 30 mg v klinických štúdiách je v rozpore so zvýšením nežiaducich účinkov v závislosti od dávky, najmä výskytu synkopy spojenej so stratou vedomia, bradykardie a asystoly.

Väčšinu nežiaducich účinkov hlásených v klinických štúdiách fázy III (vrátane nevoľnosti, hnačky, závratov, bolesti hlavy, nespavosti a únavy, čo sú účinky typické pre skupinu liekov SSRI) zvyčajne tvorili akútne symptomatické udalosti, ktoré väčšinou spontánne ustúpili, boli mierne alebo stredne závažné, trvali krátko a dočasne boli spojené s dávkovaním.

Pokiaľ ide o väčšinu často hlásených nežiaducich účinkov v závislosti od dávky, viac ako polovica týchto účinkov bola hlásená v období prvých 4 týždňov dvojito zaslepenej liečby v štúdiách fázy III už pri prvej dávke a tieto účinky vznikli a ustúpili v predpokladanom čase, približne v čase predpokladanej koncentrácie C_{max} dapoxetínu (tabuľka 4).

Tabuľka 4: Nežiaduce účinky spojené s liečbou (≥2 %) s nástupom do 4 týždňov počas štúdie v štúdiách fázy III kontrolovaných placebom (dapoxetín SCS: súbor analýzy všetkých randomizovaných pacientov)

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

DPX=dapoxetine; N/n=number; PRN=as needed; QD=daily; SCS=Summary of Clinical Safety

[a] Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.

Studies included: C-2002-012, C-2002-013, R096769-PRE-3001, -PRE-3002, and -PRE-3003.
t_dae49_t1.rtf generated by t_dae49.sas.
Cross reference: SCS, Table 22. Refer to Part II for a complete copy of the SCS.

Zo 6 081 jedincov, ktorí boli náhodne pridelení na liečbu v štúdiách fázy III, 41 hlásilo závažné nežiaduce udalosti (25 jedincov bolo liečených dapoxetínom, 16 jedincov dostávalo placebo). V prípade týchto závažných nežiaducich udalostí sa medzi dávkou dapoxetínu 30 mg a dávkou 60 mg vo vzťahu k placebu nepozorovala nerovnováha: placebo: 0,9 %; dapoxetín 30 mg p. r. n., 0,6 % a dapoxetín 60 mg p. r. n., 0,5 %).

Pri liečbe dapoxetínom sa v štúdiách hodnotiacich liečbu dapoxetínom v dávke 60 mg p. r. n. a 60 mg q. d. počas 24, resp. 9 týždňov, nepozorovali nežiaduce účinky typické pre skupinu liekov SSRI na základe hodnotenia pomocou špecifických pomôcok. Zahŕňa to mnoho výhrad týkajúcich sa bezpečnosti v súvislosti s antidepresívami SSRI, ktoré sú na trhu, napríklad samovraždy spojené s liečbou, klinicky dôležité nežiaduce udalosti spojené so zmenou nálady (vrátane depresie a úzkosti), akatíziu, syndróm vysadenia liekov SSRI a nežiaduce účinky spojené so sexuálnou funkciou, ktoré sa zisťovali pomocou prijatých a platných hodnotiacich stupníc vrátane Montgomeryho-Asbergovej stupnice hodnotenia depresie (MADRS) a Beckova posudzovacia stupnica depresie II (BDI-II) (nálada), Hamiltonovej stupnice úzkosti (HAM-A) (úzkosť), Barnesovej stupnice akatízie (BARS) (akatízia), príznakov a symptómov vysadenia lieku (DESS) (syndróm vysadenia lieku) a medzinárodného indexu erektilnej funkcie (IIEF) (účinky na sexuálnu funkciu) a metód (Kolumbijská klasifikácia algoritmu samovrážd [C-CASA] na hodnotenie samovražednosti).

Synkopa

Počas štúdií fázy III skúmajúcich dapoxetín sa na základe Holterovho monitorovania zistila bradykardia a asystola (vrátane 1 prípadu 28-sekundovej asystoly), ktoré boli spojené s výskytom synkopy. Z týchto zistení vyplýva, že synkopa spojená s podávaním dapoxetínu má vazovagálnu etiológiu. Vazovagálna synkopa predstavuje prechodnú stratu vedomia, ktorá mimovoľne ustúpi, následné zotavenie je spontánne, úplné a zvyčajne rýchle, bez hláseného závažného súvisiaceho úrazu. Typické epizódy synkopy sú krátke a trvajú zvyčajne najviac 20 sekúnd. Z nežiaducich účinkov podľa databázy MedDRA bola hlásená „synkopa" alebo „vazovagálna synkopa" (t. j.

príslušné prípady) v rámci klinického vývojového programu dapoxetínu, pričom 7 jedincov malo Holterov monitor v čase výskytu synkopy. Ani v jednom z týchto siedmich jedincov sa počas udalostí nepozorovala ventrikulárna tachykardia (VT) ani ďalšie závažné dysrytmie.

Počas klinických štúdií sa pozorovalo celkovo 30 prípadov synkopy (príslušné prípady). Polovica z týchto prípadov sa považovala za lekársky potvrdené (uznaná synkopa).

Všetky prípady synkopy pozorované v rámci klinického vývojového programu fázy III zhrnutého v žiadosti o povolenie na uvedenie lieku na trh sa vyskytli pred zavedením činností určených na minimalizáciu výskytu synkopy vrátane poskytnutia pokynov pacientom a vylúčenia ortostatických manévrov z rozvrhov štúdií, z čoho vyplýva, že synkopa by sa mohla kontrolovať prostredníctvom pokynov/edukácie pacientov a klinických lekárov. Po zavedení opatrení na minimalizáciu rizika zo strany sponzora počas dvoch štúdií fázy III (R096769-PRE-3001 a R096769-PRE-3003), ktoré v tom čase prebiehali, neboli v týchto štúdiách hlásené žiadne ďalšie epizódy synkopy. Niektoré postupy požadované v klinickom vývojovom programe dapoxetínu (napr. venepunkcia žily a ortostatická stimulácia), ktoré mohli prispieť k výskytu synkopy, sa nepoužívajú v bežnej klinickej praxi. Konštatovalo sa tiež, že v štúdiách fázy III sa použil rozvrh pevnej dávky, podľa ktorého jedinci náhodne pridelení na liečbu dapoxetínom v dávke 60 mg, začali dávkou 60 mg namiesto dávky 30 mg, ktorá sa odporúča v súhrne charakteristických vlastností lieku. U jedincov zaradených do štúdií fázy III preto na rozdiel od podmienok po povolení lieku, keď sa u všetkých pacientov začínala liečba dávkou dapoxetínu 30 mg, neexistoval vplyv prvotného prijatia nižšej dávky s možnosťou zvýšiť dávku len v prípade, že nižšia dávka bola dobre tolerovaná. Odporúčanie v súhrne charakteristických vlastností lieku týkajúce sa titrácie dávky je určené na zmiernenie rizika pre tých pacientov, ktorí sú vystavení dávke dapoxetínu 60 mg, čím sa zníži možnosť, že pacient bude mať v bežnej klinickej praxi závažnejšie nežiaduce udalosti vrátane synkopy.

Výskyt synkopy v období po udelení povolenia

Dôkazy o profile bezpečnosti lieku Priligy v klinickej praxi sú dostupné z 2 komplementárnych zdrojov údajov vrátane

- spontánne hlásených nežiaducich udalostí zhrnutých v 5 periodických aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) od 17. decembra 2008 do 17. júna 2011, a
- údajov z rozsiahlej štúdie sledovania bezpečnosti po povolení lieku (R096769-PRE-4001).

V období po povolení lieku bolo hlásených deväť prípadov synkopy. Štyri prípady boli spojené s dávkou 30 mg a ďalších päť prípadov s dávkou 60 mg. Všetky prípady sú uvedené v piatich zmienených správach PSUR. Päť prípadov bolo lekársky potvrdených a štyri prípady neboli potvrdené. Tieto udalosti boli prechodné a spontánne ustúpili bez akéhokoľvek hláseného poškodenia alebo dlhodobých následkov. Deväť prípadov sa vyskytlo v kontexte odhadnutej expozície 1 967 483 až 3 934 965 liečebných kúr, čo predstavuje asi 850 000 pacientov vystavených lieku od času komerčnej dostupnosti lieku Priligy až do 17. júna 2011. Od februára 2011 nebol spontánne hlásený nijaký prípad synkopy v súvislosti s podávaním lieku Priligy.

V štúdii sledovania bezpečnosti po uvedení lieku na trh (R096769-PRE-4001) bolo do 30. júna 2011 liečených liekom Priligy 4 002 pacientov a 1 696 pacientov bolo liečených inou formou liečby (669 pacientov bolo liečených perorálnym liekom) predčasnej ejakulácie, čo predstavuje údaje získané približne za 24 mesiacov od regulačného povolenia lieku na základe decentralizovaného postupu (DCP). Údaje z tejto štúdie odôvodňujú, že väčšina pacientov začína dávkou dapoxetínu 30 mg, ako sa odporúča v súhrne charakteristických vlastností lieku. Hlásené nežiaduce udalosti boli zvyčajne mierne alebo možno stredne závažné, čo viedlo k tomu, že niekoľko pacientov ukončilo účasť na štúdii.

Sedemnásť pacientov v štúdii hlásilo závažnú nežiaducu udalosť (11 pacientov užívajúcich liek Priligy, 6 pacientov dostávalo inú starostlivosť/nedostávalo liek Priligy) a ošetrujúci poskytovateľ zdravotnej starostlivosti ich všetky považoval za „nesúvisiace s liečbou".

V tejto štúdii neboli u žiadneho pacienta, ktorému bol predpísaný liek Priligy, hlásené nijaké prípady „synkopy" ani „vazovagálnej synkopy". Synkopa bola hlásená u 1 pacienta, ktorý dostával alternatívnu starostlivosť/inú liečbu ako liek Priligy.

Pacienti, ktorým bol v štúdii R096769-PRE-4001 predpísaný liek Priligy, sa pri poslednej kontrolnej návšteve zúčastnili prieskumu na účely poskytnutia spätnej väzby týkajúcej sa pochopiteľnosti a prospešnosti brožúry o lieku Priligy pre pacientov a/alebo písomnej informácie pre používateľov. Na základe dosiaľ získaných údajov z odpovedí na kontrolné otázky vyplýva, že väčšina (>98 %) pacientov, ktorí dostali brožúru pre pacientov a písomnú informáciu pre používateľov, pochopila obsah a usudzuje, že informácie o dávkovaní lieku Priligy, bezpečnosti lieku Priligy a predčasnej ejakulácii sú adekvátne.

Výbor CHMP preskúmal uvedené dostupné údaje týkajúce sa bezpečnosti a konštatoval, že:

po výskyte zriedkavých prípadov synkopy v skorých fázach klinického vývojového programu sa v programe fázy III zaviedlo Holterovo monitorovanie. Počas klinických štúdií sa pozorovalo celkovo 30 prípadov synkopy (príslušné prípady). Polovica z týchto prípadov sa považovala za lekársky potvrdené (uznaná synkopa). Presná lekárska definícia, ktorá zahŕňa stratu vedomia, bola splnená v 8 prípadoch vrátane jedného prípadu so sínusovou zástavou (s pridruženou 28-sekundovou asystolou). Treba poznamenať, že v troch zo šiestich prípadov synkopy so stratou vedomia pri použití dávky 60 mg, ktoré sa vyskytli v štúdii R096769-PRE-3002, kde všetci jedinci podstúpili ortostatické manévre, a štúdia porovnávala len dávku 60 mg a placebo a pacienti boli randomizovaní v pomere 4:1, sa mohla oproti dávke 60 mg vyskytnúť chyba.

Deväť spontánne hlásených prípadov synkopy po povolení lieku je uvedených v správach PSUR sumarizujúcich bezpečnosť od 17. decembra 2008 do 17. júna 2011, pričom 5 udalostí je lekársky potvrdených a 4 udalosti nie sú potvrdené. Každá z týchto udalostí bola prechodná a spontánne ustúpila bez akéhokoľvek hláseného poškodenia alebo dlhodobých následkov. Týchto 9 udalostí sa vyskytlo v kontexte odhadnutej expozície v 1 967 483 až 3 934 965 liečebných kúrach, čo predstavuje asi 850 000 pacientov vystavených lieku od času komerčnej dostupnosti lieku Priligy do 17. júna 2011.

Z dostupných dôkazov vyplýva, že zavedené opatrenia na minimalizáciu rizika sú účinné pri kontrole prípadov synkopy:

- niektoré opatrenia na minimalizáciu rizika (napr. pokyny pre pacientov, vylúčenie ortostatických manévrov) boli zavedené už v priebehu programu fázy III a následne neboli v klinickom programe hlásené žiadne ďalšie epizódy synkopy;

- oproti údajom o expozícii v období po uvedení lieku na trh odhadnutej na 850 000 pacientov bolo spontánne hlásených len 9 prípadov synkopy, pričom 5 prípadov je lekársky potvrdených a 4 prípady nie sú potvrdené. Všetky tieto udalosti trvali krátko a spontánne ustúpili;
- predbežné údaje (4 002 pacientov liečených liekom Priligy) zo štúdie pozorovania bezpečnosti po uvedení lieku na trh (R096769-PRE-4001) dokazujú, že:
  - nebol hlásený žiadny prípad synkopy,
  - liečba podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku bola predpísaná 92 % pacientov, t. j. liečba sa začala dávkou 30 mg,
  - viac ako 98 % pacientov, ktorým bol predpísaný liek Priligy, uviedlo, že brožúra pre pacientov a písomná informácia pre používateľov sú pochopiteľné a informácie o dávkovaní lieku Priligy a bezpečnosti lieku Priligy považovali za prospešné.

Celková diskusia a posúdenie pomeru prínosu a rizika

Pokiaľ ide o účinnosť na základe dostupných údajov, výbor CHMP dospel k záveru, že pacienti užívajúci liek Priligy v dávke 30 mg a 60 mg preukázali štatisticky významnú reakciu v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo. Pokiaľ ide o ďalší prínos sily 60 mg, zdá sa, že priemerný rozdiel (alebo medián) v čase IELT medzi dávkou 30 a 60 mg je nepatrný. Podľa konzervatívnych analýz pacientov odpovedajúcich na liečbu na základe údajov IELT, ako aj hlásených meraní výsledkov pacienta a partnerky odpovedalo však v porovnaní s dávkou 30 mg na dávku 60 mg ďalších 5 – 10 % pacientov.

Pokiaľ ide o bezpečnosť, k hlavným udalostiam hláseným počas klinických skúšok patrili nevoľnosť, hnačka, závraty, bolesť hlavy, nespavosť a únava, čo sú účinky typické pre skupinu liekov SSRI. Hlavná výhrada týkajúca sa bezpečnosti bola spojená s výskytom synkopy, najmä pri použití sily 60 mg. Zistilo sa však, že pôvodne pozorované nadmerné riziko synkopy pri použití dávky 60 mg je kontrolovateľné prostredníctvom opatrení na minimalizáciu rizika zavedených počas programu fázy III. Pokiaľ ide o dodatočné znenie v informáciách o výrobku, v pôvodnom decentralizovanom postupe sa dospelo k záveru, že pomer prínosu a rizika pre dávku 60 mg je pozitívny, a toto stanovisko sa schválilo. Tento záver bol aj ďalej podporený, keďže v štúdii bezpečnosti po uvedení lieku na trh sa nevyskytli žiadne prípady synkopy a odhadnutá expozícia po uvedení lieku na trh bola 850 000 pacientov, pričom bolo spontánne hlásených len 5 lekársky potvrdených prípadov synkopy, ktoré trvali krátko a spontánne ustúpili.

Pri použití dávky 60 mg sa teda môže dosiahnuť nezanedbateľné zlepšenie u niektorých pacientov s nedostatočnou reakciou na dávku 30 mg. Dokázalo sa, že potenciálne zvýšené riziko synkopy je kontrolovateľné pomocou zavedených opatrení na minimalizáciu rizika. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Priligy v dávke 30 mg a 60 mg sa považuje za pozitívny.

Odôvodnenie pozitívneho stanoviska a zmien a doplnení v označení obalu a písomnej informácii pre používateľov

- Výbor vzal do úvahy oznámenie o konaní, ktoré začalo Švédsko podľa článku 29 ods. 4 smernice Rady 2001/83/ES,
- výbor preskúmal všetky dostupné údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, najmä údaje na podporu účinnosti lieku Priligy filmom obalené tablety 60 mg v porovnaní s liekom Priligy filmom obalené tablety 30 mg,

- výbor preskúmal všetky dostupné údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, o bezpečnosti lieku Priligy, najmä pre filmom obalené tablety 60 mg, a hlásené prípady synkopy,
- výbor konštatoval, že pri použití sily 60 mg sa môže dosiahnuť nezanedbateľné zlepšenie u niektorých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na silu 30 mg a že potenciálne zvýšené riziko synkopy je preukázateľne kontrolovateľné prostredníctvom adekvátnych opatrení na minimalizáciu rizika,

výbor CHMP preto dospel k názoru, že pomer prínosu a rizika lieku Priligy filmom obalené tablety 30 mg a 60 mg sa považuje za priaznivý.

Výbor CHMP vydal pozitívne stanovisko odporúčajúce vydať pre liek Priligy filmom obalené tablety 30 mg a 60 mg povolenie na uvedenie na trh, a súhrn charakteristických vlastností lieku zároveň ostáva rovnaký ako v konečnej verzii schválenej počas postupu v koordinačnej skupine. Zmenené a doplnené označenie obalu a písomná informácia pre používateľov referenčného členského štátu sú uvedené v prílohe III.