

PRILOGA II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA POZITIVNO MNENJE IN DOPOLNILO
OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA
ZA ZDRAVILA**

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Priligy in povezana imena (glejte Prilogo I)

Zdravilo Priligy se uporablja za farmakološko zdravljenje in je odobreno za moške s prezgodnjo ejakulacijo (PE). Za zdravilo je bilo pridobljeno dovoljenje za promet v 25 državah sveta, vključno s 7 državami v Evropski uniji, ki so bile del decentraliziranega postopka, v katerem je bila Švedska referenčna država članica. Države v prvem valu so bile Avstrija, Nemčija, Španija, Finska, Italija in Portugalska. Odobrena indikacija v EU je zdravljenje prezgodnje ejakulacije pri moških, starih od 18 do 64 let.

Zatem je družba Janssen Cilag predložila vlogo za postopek medsebojnega priznavanja za zdravilo Priligy 30 mg in 60 mg filmsko obložene tablete v naslednjih državah članicah: Belgiji, Bolgariji, na Cipru, v Češki republiki, na Danskem, v Estoniji, Grčiji, Franciji, na Madžarskem, Irskem, Islandiji, v Litvi, Luksemburgu, Latviji, na Malti, Nizozemskem, Norveškem, Poljskem, v Romuniji, Sloveniji, na Slovaškem in v Združenem kraljestvu.

Zdravilna učinkovina v zdravilu Priligy je dapoksetinjev hidroklorid, ki spada v skupino selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) in je bil prvotno razvit kot potencialno zdravilo proti bolečinam, debelosti in depresiji. Na podlagi poročil o zakasneni ejakulaciji pri bolnikih, ki so prejeli dapoksetin za zdravljenje poglavitne depresivne motnje, ter profila hitrega delovanja in izločanja so učinkovino kasneje razvijali kot zdravilo za prezgodnjo ejakulacijo, ki se jemlje po potrebi (p.r.n).

V opravljenih študijah III. faze so ugotovili odvisnost med odmerkom in učinkovitostjo (≥ 12 % več preiskovancev z odzivom pri odmerku 30 mg kot pri placebu ter dodatnih 5-10 % več preiskovancev z odzivom pri odmerku 60 mg kot pri odmerku 30 mg) ter varnostjo (0,05 % primerov sinkope pri placebu, 0,06 % primerov sinkope pri odmerku 30 mg in 0,23 % primerov sinkope pri odmerku 60 mg).

Med postopkom medsebojnega priznavanja so nekatere države članice menile, da razmerje med koristmi in tveganji za odmerek 60 mg ni pozitivno. Ob upoštevanju, da prezgodnja ejakulacija ni življenjsko ogrožajoča bolezen, štejejo dodatno korist odmerka 60 mg v primerjavi s 30 mg (5-10 % več oseb z odzivom) za preskromno, da bi odtehtala potencialno povečano tveganje hudih primerov sinkope. Ker dogovor ni bil dosežen, je bil postopek napoten na CHMP.

- **Zadržki glede učinkovitosti**

Učinkovitost in varnost so dokumentirali v štirih študijah III. faze, ki so trajale 12-24 tednov. V teh študijah so primerjali dapoksetin 30 mg po potrebi, dapoksetin 60 mg po potrebi in placebo. Izvedena je bila še ena študija, ki je trajala 9 tednov, za oceno učinkov odtegnitve dapoksetina 60 mg po potrebi in 60 mg enkrat dnevno. Izvedena je bila še ena 9-mesečna podaljšana študija odprtega tipa (glejte povzetek v spodnji preglednici). Ključna merila učinkovitosti so bila trajanje intravaginalne ejakulacijske latence (IELT), odstotek preiskovancev z odzivom po lestvici nadzora nad ejakulacijo in lestvici esebne stiske (povečanje vsaj za 2 kategoriji po lestvici nadzora nad ejakulacijo in za 1 kategorijo po lestvici osebne stiske).

Študija	Zasnova in odmerjanje	Število preiskovancev
R096769- PRE-3001	Dvojno zaslepljena, randomizirana, s placebom nadzorovana 24-tedenska študija ocene dapoksetina 30 mg in 60 mg po potrebi	Placebo: 385 Dapoksetin 30 mg: 388 Dapoksetin 60 mg: 389
R096769- PRE-3003	Dvojno zaslepljena, randomizirana, s placebom nadzorovana 12-tedenska študija ocene dapoksetina 30 mg in 60 mg po potrebi	Placebo: 357 Dapoksetin 30 mg: 354 Dapoksetin 60 mg: 356
C-2002-012	Dvojno zaslepljena, randomizirana, s placebom nadzorovana 12-tedenska študija ocene dapoksetina 30 mg in 60 mg po potrebi	Placebo: 440 Dapoksetin 30 mg: 429 Dapoksetin 60 mg: 425
C-2002-013	Dvojno zaslepljena, randomizirana, s placebom nadzorovana 12-tedenska študija ocene dapoksetina 30 mg in 60 mg po potrebi	Placebo: 430 Dapoksetin 30 mg: 445 Dapoksetin 60 mg: 445
R096769- PRE-3002	Dvojno zaslepljena, randomizirana, s placebom nadzorovana 9-tedenska študija ocene dapoksetina 60 mg po potrebi in 60 mg enkrat dnevno	Placebo: 245 Dapoksetin 60 mg po potrebi: 491 Dapoksetin 60 mg enkrat dnevno: 502
C-2002-014	Multicentrična, odprta, 9-mesečna podaljšana študija (vključeni preiskovanci iz študij 2002-012 in C-2002-013)	Dapoksetin 60 mg: 1774 Zmanjšanje odmerka na 30 mg: 194

Države članice, ki so vložile ugovor, so izpostavile, da odmerek 60 mg omogoči le skromno klinično korist v primerjavi z odmerkom 30 mg, in prosile imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za utemeljitev, ali je odziv pri odmerku 60 mg statistično ter klinično pomemben. Podatki, ki jih je družba predložila, so predstavljeni spodaj.

V študijah III. faze so korist zdravljenja merili pri preiskovancih, ki so izpolnili vnaprej opredeljen kombiniran cilj z zahtevano funkcionalno koristjo (tj. boljši nadzor nad ejakulacijo) ter čustveno koristjo (tj. zmanjšana stiska) v povezavi z latenco ejakulacije. Povprečno trajanje intravaginalne ejakulacijske latence na koncu študij R096769-PRE-3001 in R096769-PRE-3003 za preiskovance z odzivom je bilo skoraj 6 minut v primerjavi s približno 1 minuto v izhodišču ne glede na skupino zdravljenja (preiskovance so naključno razporedili v skupini za zdravljenje s fiksnim odmerkom dapoksetina bodisi 30 mg bodisi 60 mg).

Za ta kombinirani cilj so z analizo združenih podatkov dokazali, da je bilo v 9.–12. tednu preiskovancev z odzivom 40,2 % v skupini, ki je prejela dapoksetin 60 mg, 30,8 % v skupini, ki je prejela dapoksetin 30 mg, in 18,1 % v skupini, ki je prejela placebo. Razlika v primerjavi s placebom je bila 22,1 % za dapoksetin 60 mg in 12,8 % za dapoksetin 30 mg.

V analizi združenih podatkov za kazalnik CGIC (klinični globalni vtis o spremembi) PRO (izid, o katerem poroča bolnik) je bil v 12. tednu odstotek preiskovancev, ki so navedli dve najvišji oceni CGIG „bolje“ ali „veliko bolje“, 39,0 % v skupini, ki je prejela dapoksetin 60 mg, 30,7 % v

skupini, ki je prejela dapoksetin 30 mg, ter 14,8 % v skupini, ki je prejela placebo. Pri vseh preiskovancih z izboljšanjem prezgodnje ejakulacije (tj. oceno CGIG vsaj „nekoliko bolje“) je bilo preiskovancev z izboljšanjem v 9.–12. tednu 71,7 % v skupini, ki je prejela dapoksetin 60 mg, 62,1 % v skupini, ki je prejela dapoksetin 30 mg, in 36,0 % v skupini, ki je prejela placebo. Ustrezna razlika v primerjavi s placebom je bila 35,6 % za dapoksetin 60 mg in 26,0 % za dapoksetin 30 mg.

Štirje kazalniki PRO so odražali nesposobnost obvladovanja ejakulacije, stisko zaradi časovne uskladitve ejakulacije, zadovoljstvo s spolnim odnosom in težave v partnerski zvezi. Porazdelitev odzivov na te kazalnike PRO pri moških, ki so dosegli kombinirani cilj, so primerjali s porazdelitvijo pri moških brez prezgodnje ejakulacije, ki so sodelovali v opazovalni študiji v EU (R096769-PRE-3004).

Specifični rezultati med preiskovanci z odzivom na zdravljenje (tj. tistimi preiskovanci, ki so navedli izboljšanje za vsaj 2 kategoriji po lestvici nadzora nad ejakulacijo in za vsaj 1 kategorijo po lestvici osebne stiske) v študiji R096769-PRE-3001 so naslednji:

- Nadzor nad ejakulacijo: 98,9 % preiskovancev z odzivom je v izhodišču navedlo „zelo slab“ ali „slab“ nadzor, vendar jih je na koncu študije 67,4 % navedlo „dober“ ali „zelo dober“ nadzor, v primerjavi z 78,4 % moških brez prezgodnje ejakulacije, ki so navedli „dober“ ali „zelo dober“ nadzor v opazovalni študiji v EU (R096769-PRE-3004);
- Osebna stiska: 77,9 % preiskovancev z odzivom je v izhodišču navedlo „izjemno“ ali „precejšnje“ stisko, vendar jih je na koncu študije 80,1 % navedlo, da so bili „brez“ oziroma so imeli „majhno“ stisko, v primerjavi z 91,9 % moških brez prezgodnje ejakulacije, ki so navedli, da so bili „brez“ oziroma so imeli „majhno“ stisko v opazovalni študiji v EU (R096769-PRE-3004);
- Zadovoljstvo s spolnim odnosom: 64,4 % preiskovancev z odzivom je v izhodišču navedlo „zelo majhno“ ali „majhno“ zadovoljstvo, vendar jih je na koncu študije 71,9 % navedlo „veliko“ ali „zelo veliko“ zadovoljstvo, v primerjavi z 91,6 % moških brez prezgodnje ejakulacije, ki so navedli „veliko“ ali „zelo veliko“ zadovoljstvo v opazovalni študiji v EU (R096769-PRE-3004);
- Težave v partnerski zvezi: 33,7 % preiskovancev z odzivom je v izhodišču navedlo „izjemne“ ali „precejšnje“ težave v partnerski zvezi, vendar jih je na koncu študije 79,1 % navedlo, da so „brez“ oziroma imajo „majhne“ težave, v primerjavi z 98,4 % moških brez prezgodnje ejakulacije, ki so navedli, da so „brez“ oziroma imajo „majhne“ težave v opazovalni študiji v EU (R096769-PRE-3004).

Študije III. faze so bile prvotno zasnovane za primerjavo učinka dapoksetina 30 in 60 mg s placebom in ne med seboj (tj. 30 mg v primerjavi s 60 mg). Zaradi tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opravil raziskovalne analize za primerjavo učinka dapoksetina 60 mg in dapoksetina 30 mg.

V preglednici 1 je prikazan statistični pomen učinka dapoksetina 60 mg v primerjavi z dapoksetinom 30 mg v 24. tednu študije učinkovitosti in varnosti (R096769-PRE-3001) za ključne parametre učinkovitosti mediane povprečnega trajanja intravaginalne ejakulacijske latence, kombiniranega cilja in preiskovančeve ocene CGIC kategorije vsaj „boljše“ in vsaj „nekoliko boljše“.

**Preglednica 1: Primerjava zdravljenja z dapoksetinom 30 mg in 60 mg:
Povzetek študije R096769-PRE-3001 pri cilju (24. teden)**
(Analizni nabor dapoksetin – SCE: 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 preglednici 2 je prikazan statistični pomen učinka dapoksetina 60 mg v primerjavi z dapoksetinom 30 mg iz analiz združenih podatkov študij III. faze za ključne parametre učinkovitosti srednje povprečne IELT, mediane povprečne IELT in preiskovančeve ocene CGIC kategorije vsaj „boljše“ in vsaj „nekoliko boljše“.

**Preglednica 2: Primerjava zdravljenja z dapoksetinom 30 mg in 60 mg:
Združeni rezultati za cilj (12. teden) iz študij III. faze**
(Analizni nabor dapoksetin – SCE: 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

Čeprav študije III. faze niso bile zasnovane za odkrivanje statistično pomembne razlike med odmerkoma 30 mg in 60 mg, so za cilj vseh študij ugotovili odvisnost odziva od odmerka.

Ob upoštevanju, da se za podatke IELT ne pričakuje normalna porazdelitev, je kot primernejša povzemajoča statistika namesto povprečja IELT predlagana geometrična sredina IELT. V analizi logaritmiranih podatkov je bila geometrična sredina povprečne IELT v 24. tednu študije R096769-PRE 3001 2,3 minute za dapoksetin 60 mg oz. 1,8 minute za dapoksetin 30 mg ($p<0,001$) (preglednica 3). Podobne rezultate za geometrično sredino povprečne IELT v 12. tednu so ugotovili v vseh študijah III. faze, v katerih so merili IELT.

Preglednica 3: Primerjava zdravljenja z dapoksetinom 30 mg in 60 mg z ocenami geometrične sredine pri cilju (LPOCF)
(Analizni nabor dapoksetin – SCE: ITT)

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

----- Baseline Values -----				----- Pairwise Comparisons -----							
Treatment-Group		N	Geometric Mean (SD)	Reference Group	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

Analize občutljivosti: analize občutljivosti so bile opravljene za ključne spremenljivke učinkovitosti. V vsaki so bile zastopane bolj konzervativne predpostavke kot v prvotno načrtovanih analizah. Analize so zajemale populacijo z namenom zdravljenja (ITT) z zadnjim naprej prenesenim opažanjem po izhodišču (LPOCF). Vse analize za vse cilje so potrdile korist zdravljenja z dapoksetinom, če se preiskovanci, ki so prekinili sodelovanje prezgodaj in preiskovanci brez podatkov po 9.–12. tednu, štejejo za neodzivne preiskovance. Te analize predpostavljajo, da preiskovanci z manjkajočimi podatki, ne glede na vzrok prekinitve, niso imeli koristi od zdravljenja z dapoksetinom.

Na osnovi razpoložljivih podatkov je CHMP menil, da so imeli bolniki, ki so prejeli Priligy 30 mg in 60 mg, statistično pomembnejšo razliko v odzivu glede na bolnike, ki so prejeli placebo.

Izpostavljeni so bili zadržki v zvezi z dodatno koristjo odmerka jakosti 60 mg v primerjavi z odmerkom 30 mg.

V najpomembnejši študiji za evropsko ciljno populacijo (R096769-PRE-3001) niso dokazali statistične pomembnosti primarnega cilja (geometrična sredina povprečne IELT) v primerjavah 30-miligramskega in 60-miligramskega odmerka. Vendar sta mediana in geometrična sredina primernejši merili težnje IELT k sredini in pri omenjenih ciljih so bile opažene zelo pomembne razlike med 30- in 60-miligramskim odmerkom. Še pomembneje je, da je v različnih analizah, vključno s primarnimi analizami odziva, statistično pomembno več preiskovancev z odzivom na 60-miligramski odmerek.

V združenih analizah vseh študij III. faze so bile ugotovljene pomembne razlike med odmerkoma 60 mg in 30 mg za mediano povprečnega IELT in dvema od treh kazalnikov PRO, tj. kombinirani cilj (C2D1) in CGIC vsaj „nekoliko boljši“. Razlika ni bila opažena pri srednjem povprečnem trajanju intravaginalne ejakulacijske latence (IELT).

Čeprav statistično pomembnih rezultatov niso odkrili v nobeni analizi, je treba iz splošnega vzorca zaključiti, da je ugotovljena statistično pomembna razlika v učinkovitosti med odmerkoma 30 in 60 mg.

Lahko se zaključi tudi, da se na odmerek 60 mg odzove približno 10 % več bolnikov.

Šteje se, da je zdravilo Priligy 30 mg učinkovitejše od placeba. Pri jakosti 60 mg so v vseh analizah ugotovili bolj ali manj jasno odvisnost učinka od odmerka. Ugotovljena je bila statistično pomembna razlika v učinkovitosti v prid odmerku 60 mg v primerjavi z odmerkom 30 mg. V povprečju je učinek skromen. Vendar pa je bil v različnih analizah preiskovancev z odzivom ugotovljen dosleden vzorec >12 % več preiskovancev z odzivom v skupini, ki je prejela 30 mg, v primerjavi s placebom ter dodatnih 5-10 % preiskovancev z odzivom v skupini, ki je prejela 60 mg. Priznava se, da so ti rezultati konzervativne ocene, dobljene s pristopom naprej prenesenega izhodiščnega opažanja (BOCF) za vnos manjkajočih vrednosti, tj. preiskovanci, ki so prekinili sodelovanje pred koncem študije, se štejejo za neodzivne.

- **Zadržki glede varnosti**

Države članice, ki so vložile ugovor, so izpostavile, da koristi povečanja odziva v kliničnih študijah pri jakosti 60 mg v primerjavi s 30 mg po drugi strani izniči povečanje neželenih učinkov, ki je odvisno od odmerka, zlasti pojavljanje sinkope, povezane z izgubo zavesti, bradikardijo in asistolo.

Večina neželenih učinkov v kliničnih študijah III. faze (vključno z navzeo, drisko, omotico, glavobolom, nespečnostjo in utrujenostjo, ki so značilne za skupino zdravil SSRI) je bilo na splošno akutne simptomatike in prehodne narave, blage do zmerne resnosti, kratkotrajnih in časovno odvisnih od odmerjanja.

Od najpogostejše ugotovljenih neželenih učinkov, odvisnih od odmerka, je bila več kot polovica prijavljenih v prvih 4 tednih obdobja dvojno zaslepljenega zdravljenja študij III. faze. Pojavili so se že pri prvem odmerku. Pojavili in izzveneli so v predvidljivem času približno pri pričakovani vrednosti C_{max} dapoksetina (preglednica 4).

Preglednica 4: Neželeni učinki ($\geq 2\%$), povezani z zdravljenjem, z nastopom v 4. tednu s placebom kontrolirane študije III. faze (Dapoksetin SCS: nabor za analizo preiskovancev z namenom zdravljenja)

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_r1.rtf generated by t_dae49.sas.
 Cross reference: SCS, Table 22. Refer to Part II for a complete copy of the SCS.

Od 6 081 preiskovancev, naključno razporejenih v zdravljenje v okviru študije III. faze, so pri 41 preiskovancih ugotovili resne neželene učinke (25 preiskovancev so zdravili z dapoksetinom, 16 pa jih je prejelo placebo). Za te resne neželene učinke niso opazili neravnovesja med odmerkoma 30 mg in 60 mg dapoksetina v primerjavi s placebom: placebo 0,9 %; dapoksetin 30 mg po potrebi 0,6 %; in dapoksetin 60 mg po potrebi 0,5 %).

Ko so uporabili posebne instrumente v študijah, v katerih so ocenjevali zdravljenje z dapoksetinom 24 tednov 60 mg po potrebi in 9 tednov 60 mg enkrat na dan, niso opazili neželenih učinkov, povezanih s skupino zdravil SSRI. Ti vključujejo številne varnostne zadržke – povezane z antidepresivi SSRI, ki so v prometu – kot so pojav samomorilnosti po začetku zdravljenja, klinično pomembni neželeni učinki na razpoloženje (vključno z depresijo in tesnobo), akatizija, sindrom prekinitve jemanja SSRI, neželeni učinki na spolnost, ki so bili merjeni s splošno sprejetimi in validiranimi lestvicami, vključno z lestvico za oceno depresije po Montgomeryju-Asbergu (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) in lestvico za oceno depresije po Becku (Beck Depression Inventory-II, BDI-II) (razpoloženje), Hamiltonovo lestvico za oceno tesnobnosti (Hamilton Anxiety Scale, HAM-A) (tesnoba), Barnesovo lestvico za oceno akatizije (Barnes Akathisia Scale, BARS) (akatizija), lestvico znakov in simptomov odtegnitvenega sindroma (Discontinuation-emergent signs and symptoms, DESS) (odtegnitveni sindrom) in mednarodnim indeksom erektilne funkcije (International Index of Erectile Function, IIEF) (učinki na spolnost) oz. metodami merjenja samomorilnosti v skladu s klasifikacijskim algoritmom za oceno samomorilnosti Univerze Columbia (Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment [C-CASA] za samomorilnost).

Sinkopa

Med študijami dapoksetina III. faze je spremljanje s holterjem zaznalo bradikardijo in asistole, povezane s pojavom sinkope (vključno z 1 primerom asistole, ki je trajala 28 sekund). Ta odkritja nakazujejo, da je sinkopa, povezana z dajanjem dapoksetina, po etiologiji vazovagalna. Vazovagalna sinkopa je prehodna, samoomejena izguba zavesti, okrevanje pa je spontano,

popolno in ponavadi hitro, brez opisanih resnih poškodb, povezanih z njo. Tipične epizode sinkope so kratke, običajno ne trajajo več kot 20 sekund. Sedem preiskovancev v kliničnem programu razvoja dapoksetina je nosilo holter med nastopom neželenega učinka, ki ima prednostni izraz po MedDRA „sinkopa“ ali „sinkopa, vazovagalna“ (tj. zanimivi primeri). Pri nobenem od 7 preiskovancev med dogodki niso bile zabeležene ventrikularna tahikardija (VT) ali druge nevarne disaritmije.

Med kliničnimi študijami so ugotovili skupno 30 primerov sinkope (zanimivi primeri). Večina je bila medicinsko potrjenih (obravnavana sinkopa).

Vsi dogodki sinkope, ugotovljeni v III. fazi kliničnega programa razvoja in povzeti v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, so se pojavili pred uvedbo aktivnosti za zmanjšanje pojavnosti sinkope, vključno z navodilom bolnikom in izključevanjem ortostatskih manevrov iz zasnov študij, kar kaže, da se lahko sinkopa obravnava v okviru svetovanja/usposabljanja, ki poteka med bolnikom in zdravnikom. Ko je sponzor med dvema potekajočima študijama III. faze (R096769-PRE-3001 in R096769-PRE-3003) uvedel ukrepe za zmanjšanje tveganja, pojavov sinkope v študijah ni bilo več. Nekaj od postopkov, zahtevanih v kliničnem programu razvoja dapoksetina (npr. venipunkcija in ortostatski izziv) in ki so morda prispevali k pojavu sinkope, se v rutinski klinični praksi ne pričakujejo. Poleg tega so v študijah III. faze uporabljali zasnov s fiksnim odmerkom, po katerem so preiskovanci, ki so bili naključno razporejeni v zdravljenje z dapoksetinom 60 mg, začeli jemati odmerek 60 mg in ne 30 mg, kot je priporočeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Zato preiskovanci v študijah III. faze niso bili kot bolniki v obdobju trženja zdravila, ki začnejo zdravljenje z odmerkom 30 mg dapoksetina, in niso najprej prejeli manjšega odmerka z možnostjo prehoda na večji odmerek po dobrem prenašanju manjšega odmerka. Priporočilo za titracijo odmerka v povzetku glavnih značilnosti zdravila je namenjeno zmanjšanju tveganja pri tistih bolnikih, ki so izpostavljeni 60 mg dapoksetina, da bi v rutinski klinični praksi zmanjšali možnost hudih neželenih učinkov, vključno s sinkopo.

Pojavnost sinkope v obdobju trženja zdravila

Dokazi o varnostnem profilu zdravila Priligy v klinični praksi zagotavljata 2 dodatna vira podatkov, vključno s:

- spontano prijavljenimi neželenimi učinki, povzetimi v 5 rednih posodobljenih poročilih o varnosti zdravila (PSUR) od 17. decembra 2008 do 17. junija 2011,
- podatki iz velike študije spremljanja v obdobju trženja zdravila (R096769-PRE-4001).

V obdobju trženja zdravila je bilo prijavljenih 9 primerov sinkope. Štirje od omenjenih dogodkov so bili povezani z odmerkom 30 mg, preostalih pet pa z odmerkom 60 mg. Vsi so navedeni v zgoraj omenjenih 5 rednih posodobljenih poročilih o varnosti zdravila. Pet teh dogodkov je bilo medicinsko potrjenih, štirje pa so bili nepotrjeni. Ti dogodki so bili prehodne narave in so izzveneli spontano brez prijavljenih nezgod ali dolgoročnih posledic. Teh 9 dogodkov se je pojavilo v okviru ocenjene izpostavljenosti med 1 967 483 in 3 934 965 zdravljenj, kar predstavlja ocenjenih 850 000 bolnikov, izpostavljenih od začetka trženja zdravila Priligy do 17. junija 2011. Od februarja 2011 ni bilo spontano prijavljenega primera sinkope v povezavi z uporabo zdravila Priligy.

V študiji spremljanja v obdobju trženja zdravila (R096769-PRE-4001) so prezgodnjo ejakulacijo zdravili pri 4 002 bolnikih z zdravilom Priligy, 1 696 bolnikov pa so zdravili na drugačen način (669 s peroralnim zdravilom). Podatki, ki so se prenehali zbirati 30. junija 2011, predstavljajo približno 24 mesecev od regulativne odobritve po decentraliziranem postopku (DCP). Podatki iz te študije potrjujejo, da se večina bolnikov začne zdraviti z odmerkom 30 mg dapoksetina po priporočilih v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Resnost ugotovljenih neželenih učinkov je na splošno blaga oz. morda zmerna, kar je povzročilo malo število prekinitev sodelovanja v študiji.

Resen neželeni učinek je prijavilo 17 bolnikov (11 bolnikov, ki jemljejo zdravilo Priligy, 6 bolnikov, ki prejemajo drugačno zdravljenje/ne zdravila Priligy), pri vseh je lečeči zdravnik ocenil, da „ni povezan z zdravljenjem“.

V tej študiji noben bolnik s predpisanim zdravilom Priligy ni prijavil primera „sinkope“ ali „sinkope, vazovagalne“. Sinkopo je prijavil 1 bolnik, ki je jemal drugačno zdravljenje/ne zdravila Priligy.

Bolniki s predpisanim zdravilom Priligy v študiji R096769-PRE-4001 so na zadnjem kontrolnem obisku prejeli anketo za povratne informacije o razumljivosti in koristnosti brošure za zdravilo Priligy za bolnike oz. o navodilu za uporabo. Doslej zbrani odgovori na anketna vprašanja kažejo, da je večina (>98 %) bolnikov, ki so prejeli brošuro za bolnike in navodilo za uporabo, razumela vsebino in je mnenja, da so informacije o odmerjanju, varnosti zdravila Priligy in prezigodnji ejakulaciji zadostne.

CHMP je po pregledu zgoraj navedenih podatkov o varnosti ugotovil naslednje:

Po pojavu redkih primerov sinkope v zgodnjih fazah kliničnega programa razvoja so v III. fazi programa uvedli spremljanje s holterjem. Med kliničnimi študijami so ugotovili skupno 30 primerov sinkope (zanimivi primeri). Večina je bila medicinsko potrjenih (obravnavana sinkopa). Od teh je bila stroga medicinska definicija izgube zavesti izpolnjena pri 8 primerih, vključno z enim sinusnim zastojem (s povezanim 28-sekundnim obdobjem asistole). Upoštevati je treba, da so se 3 od 6 primerov sinkope z izgubo zavesti po odmerku 60 mg zgodili v študiji R096769-PRE-3002, v kateri so vsi preiskovanci izvajali ortostatske manevre, hkrati pa primerjava samo skupine s 60 mg in skupine s placebom, ki sta bili randomizirani v razmerju 4:1, potencialno vnese napako v škodo odmerku 60 mg.

Redna posodobljena poročila o varnosti zdravila od 17. decembra 2008 do 17. junija 2011 vsebujejo 9 spontano prijavljenih primerov sinkope v obdobju trženja zdravila, pri čemer je 5 primerov medicinsko potrjenih, 4 pa ne. Vsi dogodki so bili prehodne narave in so izzveneli spontano brez prijavljenih nezgod ali dolgoročnih posledic. Teh 9 dogodkov se je pojavilo v okviru ocenjene izpostavljenosti med 1 967 483 in 3 934 965 zdravljenj, kar predstavlja ocenjenih 850 000 bolnikov, izpostavljenih od začetka trženja zdravila Priligy do 17. junija 2011.

Razpoložljivi dokazi kažejo, da so uvedeni ukrepi za zmanjšanje tveganja učinkovito obvladali primere sinkope:

- Nekateri ukrepi za zmanjšanje tveganja (npr. navodila bolnikom, izključitev ortostatskih manevrov) so uvedli že v med programom III. faze, in v nadaljevanju v kliničnem programu ni bilo prijavljenih epizod sinkop.
- Izpostavljenost v obdobju trženja zdravila je ocenjena na 850 000 bolnikov, od katerih je bilo spontano prijavljenih le 9 primerov sinkope, od teh je bilo 5 medicinsko potrjenih, 4 pa ne. Vsi primeri so bili kratkotrajni in so spontano izzveneli.
- Vmesni podatki (4 002 bolnika, zdravljeni z zdravilom Priligy) iz opazovalne študije v obdobju trženja zdravila (R096769-PRE-4001) kažejo naslednje:

- Primerov sinkope ni bilo prijavljenih.
- 92 % bolnikov, je bilo predpisano zdravljenje v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, tj. začetek zdravljenja s 30 mg.
- Več kot 98 % bolnikov s predpisanim zdravilom Priligy je menilo, da sta brošura za bolnike in navodilo za uporabo razumljiva in da so informacije o odmerjanju in varnosti zdravila Priligy koristne.

Končna razprava in vrednotenje koristnih učinkov in tveganja

Glede učinkovitosti je na osnovi razpoložljivih podatkov CHMP menil, da so imeli bolniki, ki so prejeli zdravilo Priligy 30 mg in 60 mg, statistično pomembnejšo razliko v odzivu glede na bolnike s placebom. Kar zadeva dodatne koristi jakosti 60 mg, je povprečna razlika (ali mediana) v IELT med odmerkom 30 in 60 mg postranskega pomena. Vendar pa je v konzervativnih analizah preiskovancev z odzivom na osnovi podatkov o IELT ter kazalnikih izida, poročanih s strani bolnika oz. partnerice, še 5-10 % več pri prejemnikih odmerka 60 mg v primerjavi s prejemniki odmerka 30 mg.

V zvezi z varnostjo so bili glavni neželeni učinki, ugotovljeni med kliničnimi preskušnji, navzea, driska, omotica, glavobol, nespečnost in utrujenost, ki so tipični za skupino zdravil SSRI. Glavni varnostni zadržek je bil povezan s pojavnostjo sinkope, zlasti pri jakosti 60 mg. Vendar je bilo ugotovljeno, da je v začetku opaženo odvečno tveganje sinkope pri odmerku 60 mg obvladljivo z ukrepi za zmanjšanje tveganja, uvedenimi v program III. faze. Z dodatkom besedila v navodilo za uporabo je bilo v prvotnem decentraliziranem postopku sklenjeno in dogovorjeno, da je razmerje med koristmi in tveganji za odmerek 60 mg pozitivno. Ta zaključek je dodatno potrdila odsotnost primerov sinkope v študiji varnosti v obdobju trženja zdravila ter ocenjena izpostavljenost 850 000 bolnikov v obdobju trženja z le 5 medicinsko potrjenimi spontanimi prijavami sinkope, ki so bile kratkotrajne in so spontano izzvenele.

Torej, pri nekaterih bolnikih z nezadostnim odzivom na odmerek 30 mg lahko dosežemo nezanemarljivo izboljšanje z odmerkom 60 mg. Potencialno povečanje tveganja za sinkopo je dokazano obvladljivo z uvedenimi ukrepi za zmanjšanje tveganja. Zato je CHMP menil, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Priligy 30 mg in 60 mg pozitivno.

Podlaga za pozitivno mnenje in dopolnilo označevanja in navodila za uporabo

- Odbor je obravnaval napotitveni postopek, ki ga je sprožila Švedska skladno s členom 29(4) Direktive Sveta 2001/83/ES.
- Odbor je pregledal vse razpoložljive podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, zlasti v podporo učinkovitosti zdravila Priligy 60 mg filmsko obložene tablete v primerjavi z zdravilom Priligy 30 mg filmsko obložene tablete.
- Odbor je pregledal vse razpoložljive podatke o varnosti, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Priligy, zlasti za 60 mg filmsko obložene tablete in prijavljene primere sinkope.
- Odbor je menil, da pri nekaterih bolnikih z nezadostnim odzivom na jakost 30 mg lahko dosežemo nezanemarljivo izboljšanje z jakostjo 60 mg in da je potencialno povečanje tveganja za sinkopo dokazano obvladljivo z uvedenimi ukrepi za zmanjšanje tveganja.

Zato je CHMP menil, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Priligy 30 mg in 60 mg filmsko obložene tablete ugodno.

CHMP je izdal pozitivno mnenje s priporočilom za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom Priligy 30 mg in 60 mg filmsko obložene tablete, za katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila ostaja kot v končni različici, pripravljeni med postopkom usklajevalne skupine. Revidirano označevanje in navodilo za uporabo za referenčno državo članico sta na voljo v Prilogi III.