

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Priligy 30 mg compresse rivestite con film  
Priligy 60 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene dapoxetina cloridrato, equivalente a 30 mg o a 60 mg di dapoxetina.

Eccipiente con effetto noto: lattosio. Ogni compressa da 30 mg contiene 45,88 mg di lattosio. Ogni compressa da 60 mg contiene 91,75 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse rivestite con film da 30 mg sono di colore grigio chiaro, rotonde, convesse, di circa 6,5 mm di diametro e con impresso su un lato "30" all'interno di un triangolo.

Le compresse rivestite con film da 60 mg sono di colore grigio, rotonde, convesse, di circa 8 mm di diametro e con impresso su un lato "60" all'interno di un triangolo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Priligy è indicato per il trattamento dell'eiaculazione precoce (EP) in uomini adulti di età compresa tra 18 e 64 anni.

Priligy deve essere prescritto solo a pazienti che soddisfano tutti i seguenti criteri:

- Tempo di latenza eiaculatoria intravaginale (*intravaginal ejaculatory latency time* - IELT) inferiore ai due minuti; e
- Eiaculazione persistente o ricorrente alla minima stimolazione sessuale, prima, durante o appena dopo la penetrazione e prima che il paziente lo desideri; e
- Spiccato disagio personale o difficoltà interpersonale conseguente all'EP; e
- Scarso controllo dell'eiaculazione; e
- Una storia di eiaculazione precoce nella maggior parte dei rapporti sessuali nei 6 mesi precedenti.

Priligy deve essere somministrato solo come trattamento su richiesta prima di una prevista attività sessuale. Priligy non deve essere prescritto per ritardare l'eiaculazione in uomini a cui non è stata diagnosticata EP.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

*Uomini adulti (di età compresa tra 18 e 64 anni)*

La dose iniziale raccomandata per tutti i pazienti è di 30 mg, da assumere al bisogno, circa 1 - 3 ore prima dell'attività sessuale. Il trattamento con Priligy non deve essere iniziato con la dose da 60 mg.

Priligy non è destinato ad uso quotidiano continuato. Priligy deve essere assunto solo quando è prevista un'attività sessuale. Priligy non deve essere assunto più di una volta nelle 24 ore.

Se la risposta individuale alla dose da 30 mg non è sufficiente e il paziente non ha mostrato reazioni avverse moderate o severe o sintomi prodromici indicativi di sincope, è possibile aumentare la dose fino a quella massima raccomandata di 60 mg, assunti al bisogno da 1 a 3 ore prima dell'attività sessuale. L'incidenza di eventi avversi è superiore con la dose da 60 mg.

Se il paziente ha manifestato reazioni ortostatiche alla dose iniziale, la dose non deve essere aumentata a 60 mg (vedere paragrafo 4.4).

Un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici di Priligy deve essere effettuata dal medico dopo le prime quattro settimane di trattamento (o dopo almeno 6 dosi di trattamento), per decidere se è opportuno continuare il trattamento con Priligy.

Dati sull'efficacia e la sicurezza di Priligy oltre le 24 settimane sono limitati. La necessità clinica di continuare il trattamento ed il rapporto rischio/beneficio di Priligy devono essere rivalutati almeno ogni sei mesi.

#### *Anziani (di età pari o superiore a 65 anni)*

L'efficacia e la sicurezza di Priligy non sono stati stabiliti nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Considerata l'indicazione eiaculazione precoce non è previsto l'uso di Priligy in questa popolazione. .  
*Pazienti con disfunzione renale*

Si raccomanda cautela nei pazienti affetti da disfunzione renale di grado lieve o moderato. L'uso di Priligy non è raccomandato in pazienti con disfunzione renale grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Pazienti con disfunzione epatica*

L'uso di Priligy è controindicato nei pazienti con disfunzione epatica di grado moderato e grave (classe B e C di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

#### *Metabolizzatori lenti del CYP2D6 o pazienti trattati con potenti inibitori del CYP2D6*

Si raccomanda cautela se si aumenta la dose a 60 mg nei pazienti noti per appartenere al genotipo dei metabolizzatori lenti del CYP2D6 o nei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP2D6 (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

#### *Pazienti trattati con potenti o moderati inibitori del CYP3A4*

È controindicato l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4. Nei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con moderati inibitori del CYP3A4 la dose deve essere limitata a 30 mg ed è raccomandata cautela (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

#### Modo di somministrazione

Per uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere per evitare di sentire un sapore amaro. Si raccomanda di assumere le compresse con almeno un bicchiere pieno d'acqua. Priligy può essere assunto indipendentemente dai pasti (vedere paragrafo 5.2).

#### *Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale*

Prima di iniziare il trattamento, vedere il paragrafo 4.4 per quanto riguarda l'ipotensione ortostatica.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Condizioni patologiche significative a carico del cuore come:

- Insufficienza cardiaca (NYHA classe II-IV)
- Anomalie della conduzione come blocco AV o sindrome del seno malato
- Cardiopatia ischemica significativa
- Cardiopatia valvolare significativa.
- Storia di sincope.

Storia di mania o depressione severa.

Trattamento concomitante con inibitori delle mono-amino-ossidasi (IMAO), o entro 14 giorni dall'interruzione del trattamento con un IMAO. Analogamente, non deve essere somministrato alcun IMAO entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento concomitante con tioridazina, o entro 14 giorni dall'interruzione del trattamento con tioridazina. Analogamente, tioridazina non deve essere somministrata entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento concomitante con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors* - SSRI), inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors* - SNRI), antidepressivi triciclici (*tricyclic antidepressants* - TCA) o altri prodotti medicinali/erboristici ad effetto serotoninergico [p.es., L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, litio, erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*)] o entro 14 giorni dall'interruzione del trattamento con questi prodotti medicinali/erboristici. Analogamente, questi prodotti medicinali/erboristici non devono essere somministrati entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 come ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazodone, nelfinavir, atazanavir, ecc. (vedere paragrafo 4.5).

Disfunzione epatica di grado moderato e grave.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Raccomandazioni generali

Priligy è indicato solo in uomini affetti da eiaculazione precoce che rispondono a tutti i criteri elencati ai paragrafi 4.1 e 5.1. Priligy non deve essere prescritto a uomini ai quali non è stata diagnosticata eiaculazione precoce. Non è stato accertato il profilo di sicurezza e non esistono dati sul ritardo dell'eiaculazione in uomini non affetti da eiaculazione precoce.

#### Altre forme di disfunzione sessuale

Prima del trattamento, i soggetti con altre forme di disfunzione sessuale, tra cui la disfunzione erettile, devono essere attentamente esaminati dal medico. Priligy non deve essere usato negli uomini con disfunzione erettile (DE), che stanno usando inibitori della PDE5 (vedere paragrafo 4.5).

#### Ipotensione ortostatica

Prima di iniziare la terapia, il medico deve eseguire un'attenta visita, inclusa la valutazione in anamnesi di eventi ortostatici. Prima di iniziare la terapia deve essere eseguito un test ortostatico

(pressione sanguigna e pulsazioni in posizione supina ed in piedi). In caso di anamnesi positiva per reazione ortostatica (documentata o sospetta), il trattamento con Priligy deve essere evitato.

Negli studi clinici è stata segnalata la comparsa di ipotensione ortostatica. Il medico curante deve informare prima il paziente che, in caso di possibili sintomi prodromici, come sensazione di stordimento subito dopo essersi alzato in piedi, deve immediatamente distendersi in modo che la testa sia più bassa del resto del corpo o sedersi con la testa fra le ginocchia fino a che i sintomi non scompaiano. Il medico curante deve anche informare il paziente di non alzarsi rapidamente dopo essere rimasto coricato o seduto a lungo.

### Suicidio/pensieri suicidi

Rispetto al placebo, gli antidepressivi, compresi gli SSRI, hanno aumentato il rischio di pensieri suicidi e di tendenze suicide negli studi a breve termine condotti in bambini ed adolescenti affetti da disturbo depressivo maggiore e da altri disturbi psichiatrici. Gli studi a breve termine non hanno evidenziato alcun incremento del rischio di tendenze suicide negli adulti di età superiore ai 24 anni che assumevano antidepressivi rispetto al placebo. Negli studi clinici di Priligy, per il trattamento dell'eiaculazione precoce, non c'è stata una netta evidenza di tendenze suicide associate al trattamento nella valutazione di eventi avversi possibilmente correlati al suicidio, valutati mediante Classificazione Columbia Algoritmo di Valutazione del Suicidio (C-CASA), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, o Beck Depression Inventory-II.

### Sincope

I pazienti devono essere avvertiti di evitare situazioni in cui si possano verificare possibili infortuni, tra cui guidare o usare macchinari pericolosi, dovuti a sincope o ad uno qualsiasi dei suoi sintomi prodromici come vertigini o stordimento (vedere paragrafo 4.8).

Sintomi potenzialmente prodromici come nausea, capogiri/sensazione di stordimento e diaforesi sono stati segnalati con maggior frequenza fra i pazienti trattati con Priligy rispetto a quelli del gruppo placebo. Negli studi clinici, i casi di sincope intesi come perdita di conoscenza, con bradicardia o arresto sinusale osservati in pazienti monitorati con apparecchio Holter, sono stati ritenuti ad eziologia vasovagale e la maggior parte si è manifestata nelle prime 3 ore dall'assunzione del farmaco, dopo la prima dose o in associazione a procedure correlate allo studio clinico (come prelievo di sangue, manovre ortostatiche, misurazioni della pressione arteriosa). I possibili sintomi prodromici, come nausea, capogiri, sensazione di stordimento, palpitazioni, astenia, confusione e diaforesi si manifestano di norma entro le prime 3 ore dall'assunzione del farmaco e precedono spesso la sincope. I pazienti devono essere informati della possibilità di insorgenza di una sincope, con o senza sintomi prodromici, in qualsiasi momento, durante il loro trattamento con Priligy. I medici curanti devono informare i pazienti sull'importanza di mantenere un'idratazione adeguata e su come riconoscere i segni ed i sintomi prodromici, per ridurre la probabilità di gravi lesioni associate a cadute per perdita di conoscenza. Se il paziente avverte i possibili sintomi prodromici, deve immediatamente distendersi in modo che la testa sia più bassa del resto del corpo o sedersi con la testa fra le ginocchia fino a che i sintomi non scompaiano e prestare attenzione alle situazioni in cui potrebbe causare danni, comprese la guida e la conduzione di macchinari pericolosi, qualora si manifestassero sincope o altri effetti sul SNC (vedere paragrafo 4.7).

### Pazienti con fattori di rischio cardiovascolare

I soggetti con patologie cardiovascolari di base sono stati esclusi dagli studi clinici di Fase 3. Il rischio di eventi avversi cardiovascolari derivanti dalla sincope (sincope cardiaca e sincope a diversa eziologia) è aumentato nei pazienti con patologie cardiovascolari strutturali di base (p.es., ostruzione documentata dell'efflusso, cardiopatia valvolare, stenosi carotidea e coronaropatia). I dati sono insufficienti per determinare se questo aumento di rischio si estenda o meno alla sincope vasovagale in pazienti con patologia cardiovascolare di base.

### Impiego con droghe ad uso ricreativo (*recreational drugs*)

È necessario informare i pazienti di non assumere Priligy in associazione a droghe ad uso ricreativo (*recreational drugs*).

Le droghe ad uso ricreativo con attività serotoninergica come chetamina, metilendirossimetamfetamina (MDMA) e dietilammide dell'acido lisergico (*lysergic acid diethylamide* - LSD) possono portare a reazioni potenzialmente gravi se associate a Priligy. Queste reazioni comprendono, a titolo esemplificativo ma non limitativo, aritmia, ipertermia e sindrome serotoninergica. L'impiego di Priligy con droghe ricreative aventi proprietà sedative, come per esempio i narcotici e le benzodiazepine, può aumentare ulteriormente la sonnolenza e i capogiri.

### Etanolo

I pazienti devono essere avvertiti di non utilizzare Priligy in combinazione con l'alcool.

L'associazione di alcool e dapoxetina può aumentare gli effetti neurocognitivi dell'alcool e può anche accrescere gli eventi avversi neurocardiogeni come la sincope, aumentando pertanto il rischio di lesioni accidentali. Si raccomanda quindi ai pazienti di evitare di bere alcool durante il trattamento con Priligy (vedere paragrafi 4.5 e 4.7).

### Medicinali con proprietà vasodilatatorie

Priligy deve essere prescritto con cautela in pazienti che assumono medicinali che hanno proprietà vasodilatatorie (come ad esempio antagonisti dei recettori alfa adrenergici e nitrati) a causa della possibile riduzione della tolleranza ortostatica (vedi paragrafo 4.5).

### Inibitori moderati del CYP3A4

Si consiglia cautela nei pazienti che assumono inibitori moderati del CYP3A4 e la dose deve essere limitata a 30 mg (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

### Potenti inibitori del CYP2D6

Si raccomanda cautela se si aumenta la dose a 60 mg nei pazienti che assumono potenti inibitori del CYP2D6 o se si aumenta la dose a 60 mg nei pazienti noti per appartenere al genotipo dei metabolizzatori lenti del CYP2D6, poiché questo può aumentare l'esposizione al farmaco e quindi l'incidenza e la gravità degli eventi avversi dose-dipendenti (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.2).

### Mania

Priligy non deve essere somministrato a pazienti con anamnesi positiva per mania/ipomania o disturbo bipolare e deve essere interrotto in quei pazienti che sviluppano i sintomi di questi disturbi.

### Crisi convulsive

A causa della capacità potenziale degli SSRI di ridurre la soglia convulsiva, Priligy deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano crisi convulsive ed evitato nei pazienti con epilessia instabile. I pazienti affetti da epilessia controllata devono essere attentamente monitorati.

### Popolazione pediatrica

Priligy non deve essere utilizzato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.

### Depressione e/o disturbi psichiatrici

Gli uomini con segni e sintomi depressivi di base, devono essere valutati prima di prescrivere loro il trattamento con Priligy, per escludere disturbi depressivi non diagnosticati. Il trattamento concomitante di Priligy e antidepressivi, fra cui gli SSRI e i SNRI, è controindicato (vedere paragrafo

4.3). Non è raccomandato sospendere il trattamento in atto per depressione o ansia, al fine di iniziare la somministrazione di Priligy per il trattamento dell'EP. Priligy non è indicato per disturbi psichiatrici e non deve essere impiegato negli uomini affetti da disturbi come schizofrenia, o in quelli affetti da depressione concomitante, poiché non si può escludere un peggioramento della sintomatologia associata alla depressione. Questo potrebbe essere il risultato di un disturbo psichiatrico di base o di una terapia farmacologica. I medici devono incoraggiare i pazienti a segnalare eventuali pensieri o sensazioni di angoscia in qualsiasi momento e, se durante il trattamento si manifestano segni e sintomi depressivi, è necessario sospendere l'assunzione di Priligy.

#### Emorragia

Con gli SSRI sono state segnalate emorragie anomale. È pertanto necessario prestare attenzione nei pazienti che assumono Priligy, soprattutto in associazione a prodotti medicinali noti per esercitare un effetto sulla funzione piastrinica (p.es., antipsicotici atipici e fenotiazine, acido acetilsalicilico, farmaci antiinfiammatori non steroidei [FANS], antiaggreganti piastrinici) o anticoagulanti (p.es., warfarin), così come nei pazienti con un'anamnesi positiva per emorragie o disturbi della coagulazione (vedere paragrafo 4.5).

#### Disfunzione renale

L'uso di Priligy non è raccomandato nei pazienti affetti da disfunzione renale grave e si raccomanda cautela nei pazienti con disfunzione renale di grado lieve o moderato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Effetti da interruzione della somministrazione

È stato segnalato che la sospensione repentina di SSRI somministrati cronicamente, impiegati per il trattamento di disturbi depressivi cronici, genera i seguenti sintomi: disforia, irritabilità, agitazione, capogiri, disturbi sensoriali (p.es., parestesia, come sensazioni da shock elettrico), ansia, confusione, cefalea, letargia, labilità emotiva, insonnia e ipomania.

Uno studio clinico in doppio cieco condotto in pazienti con EP, volto alla valutazione degli effetti dell'interruzione della terapia dopo 62 giorni di somministrazione, giornaliera o al bisogno, di una dose di Priligy da 60 mg, ha evidenziato lievi sintomi da sospensione con un'incidenza appena superiore per l'insonnia e per i capogiri nei pazienti che sono passati dalla somministrazione giornaliera al placebo (vedere paragrafo 5.1).

#### Disturbi dell'occhio

L'uso di Priligy è stato associato ad effetti oculari come midriasi e dolore oculare. Priligy deve essere usato con cautela in pazienti con pressione intraoculare aumentata o con rischio di glaucoma ad angolo chiuso.

#### Intolleranza al lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### *Interazioni farmacodinamiche*

##### Possibilità di interazione con inibitori delle mono-amino-ossidasi

Fra i pazienti che assumono un SSRI in associazione a un inibitore delle mono-amino-ossidasi (IMAO), sono stati segnalati casi di gravi reazioni, talvolta letali, fra cui ipertermia, rigidità, mioclonia, instabilità autonoma con eventuali fluttuazioni rapide dei segni vitali e variazioni dello stato mentale, che comprendono agitazione estrema in grado di evolvere fino al delirio e al coma.

Queste reazioni sono state segnalate anche nei pazienti che hanno iniziato ad assumere un IMAO subito dopo aver interrotto un SSRI. Alcuni casi si sono presentati con caratteristiche analoghe alla sindrome neurolettica maligna. I dati sugli animali, relativi agli effetti dell'associazione di un SSRI e di un IMAO, indicano che questi prodotti medicinali possono agire sinergicamente aumentando la pressione arteriosa ed evocando eccitazione comportamentale. Pertanto, Priligy non deve essere assunto in associazione a un IMAO, o entro 14 giorni dalla sospensione del trattamento con un IMAO. Analogamente, un IMAO non deve essere somministrato entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.3).

#### Possibilità di interazione con tioridazina

La tioridazina somministrata singolarmente produce il prolungamento dell'intervallo del QTc, associato a gravi aritmie ventricolari. I prodotti medicinali come Priligy che inibiscono l'isoenzima CYP2D6, sembrano inibire il metabolismo della tioridazina e si ritiene che il conseguente incremento dei livelli di tioridazina aumenti il prolungamento dell'intervallo del QTc. Priligy non deve essere impiegato in associazione a tioridazina o entro 14 giorni dalla sospensione del trattamento con tioridazina. Analogamente, tioridazina non deve essere somministrata entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.3).

#### Prodotti medicinali/erboristici con effetto serotoninergico

Analogamente ad altri SSRI, la co-somministrazione di prodotti medicinali/erboristici serotoninergici (compresi IMAO, L-triptofani, triptani, tramadolo, linezolid, SSRI, SNRI, litio e preparazioni a base di erba di san Giovanni (*Hypericum perforatum*)) può portare ad effetti associati alla serotonina. Priligy non deve essere impiegato in associazione ad altri SSRI, IMAO o altri prodotti medicinali/erboristici serotoninergici o entro 14 giorni dalla sospensione del trattamento con questi prodotti medicinali/erboristici. Analogamente, questi prodotti medicinali/erboristici non devono essere somministrati entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.3).

#### Prodotti medicinali con effetto sul SNC

L'impiego di Priligy in associazione a prodotti medicinali con effetto sul SNC (ad esempio antiepilettici, antidepressivi, antipsicotici, ansiolitici, ipnotici sedativi) non è stato valutato in modo sistematico nei pazienti con eiaculazione precoce. Di conseguenza, si raccomanda cautela se è necessario co-somministrare Priligy e tali farmaci.

#### **Interazioni farmacocinetiche**

##### Effetti della co-somministrazione di prodotti medicinali sul profilo farmacocinetico della dapoxetina

Studi *in vitro* condotti su microsomi epatici, renali e intestinali umani, indicano che la dapoxetina è metabolizzata principalmente mediante CYP2D6, CYP3A4 e flavina monoossigenasi 1 (FMO1). Pertanto, gli inibitori di questi enzimi possono ridurre la *clearance* della dapoxetina.

#### Inibitori del CYP3A4

##### *Potenti inibitori del CYP3A4.*

La somministrazione del ketoconazolo (200 mg due volte al dì per 7 giorni) ha aumentato  $C_{max}$  e  $AUC_{inf}$  della dapoxetina (60 mg in dose singola) rispettivamente del 35% e del 99%. Prendendo in considerazione il contributo sia della frazione libera della dapoxetina, sia della desmetildapoxetina, la  $C_{max}$  della frazione attiva può aumentare di circa il 25% e l' $AUC$  della frazione attiva può raddoppiare, se vengono assunti potenti inibitori del CYP3A4.

L'aumento della  $C_{max}$  e dell' $AUC$  della frazione attiva può incrementare marcatamente nella fetta di popolazione che manifesta una perdita funzionale del CYP2D6, vale a dire i metabolizzatori lenti del CYP2D6, o quando il farmaco viene associato a potenti inibitori del CYP2D6.



Pertanto, l'uso concomitante di Priligy e di potenti inibitori del CYP3A4, come ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazodone, nelfinavir e atazanavir è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

#### *Inibitori moderati del CYP3A4.*

L'uso concomitante di inibitori moderati del CYP3A4 (vale a dire eritromicina, claritromicina, fluconazolo, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamil, diltiazem) può dar luogo, anch'esso, a un significativo incremento dell'esposizione a dapoxetina e desmetildapoxetina, soprattutto nei metabolizzatori lenti del CYP2D6. Se la dapoxetina è associata a uno qualsiasi di questi farmaci, la dose massima di dapoxetina deve essere di 30 mg (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e successivi).

Queste misure si applicano a tutti i pazienti a meno che non sia stato verificato mediante genotipizzazione o fenotipizzazione che il paziente è un metabolizzatore rapido del CYP2D6. Nei pazienti risultati essere metabolizzatori rapidi del CYP2D6, si raccomanda la dose massima di 30 mg, se la dapoxetina è associata ad un potente inibitore del CYP3A4 e si raccomanda cautela se la dapoxetina è assunta in dosi da 60 mg insieme a un inibitore moderato del CYP3A4.

#### Potenti inibitori del CYP2D6

$C_{max}$  e  $AUC_{inf}$  della dapoxetina (60 mg in dose singola) sono aumentati rispettivamente del 50% e dell'88%, in presenza della fluoxetina (60 mg/die per 7 giorni). Prendendo in considerazione il contributo sia della frazione libera della dapoxetina, sia della desmetildapoxetina, la  $C_{max}$  della frazione attiva può aumentare di circa il 50% e l' $AUC$  della frazione attiva può raddoppiare, se vengono assunti potenti inibitori del CYP2D6. Questi incrementi di  $C_{max}$  e di  $AUC$  della frazione attiva sono simili a quelli previsti per i metabolizzatori lenti del CYP2D6 e possono risultare in una maggiore incidenza e gravità degli eventi avversi dose-dipendenti (vedere paragrafo 4.4).

#### Inibitori della PDE5

Priligy non deve essere somministrato in pazienti che assumono inibitori della PDE5, a causa di una possibile riduzione della tolleranza ortostatica (vedere paragrafo 4.4). Il profilo farmacocinetico della dapoxetina (60 mg) in associazione a tadalafil (20 mg) e sildenafil (100 mg) è stato valutato in uno studio *crossover* con dose singola. Tadalafil non incide sul profilo farmacocinetico della dapoxetina. Sildenafil ha causato lievi variazioni nel profilo farmacocinetico della dapoxetina (aumento del 22% di  $AUC_{inf}$  e del 4% di  $C_{max}$ ), non ritenute clinicamente significative.

L'uso concomitante di Priligy con inibitori della PDE5 può causare ipotensione ortostatica (vedi paragrafo 4.4). L'efficacia e la sicurezza di Priligy in pazienti con eiaculazione precoce e concomitante disfunzione erettile, trattati contemporaneamente con Priligy e inibitori della PDE5 non sono state stabilite.

#### Effetti della dapoxetina sul profilo farmacocinetico dei prodotti medicinali somministrati contemporaneamente

##### Tamsulosina

La co-somministrazione di dosi singole o multiple di dapoxetina da 30 mg o 60 mg a pazienti che assumono giornalmente tamsulosina, non ha generato variazioni del profilo farmacocinetico della tamsulosina. La co-somministrazione di dapoxetina e tamsulosina non ha modificato il profilo ortostatico né ci sono state differenze sugli effetti ortostatici fra tamsulosina associata a dosi di dapoxetina da 30 o 60 mg e tamsulosina somministrata singolarmente. Tuttavia, Priligy deve essere prescritto con cautela a pazienti che assumono antagonisti dei recettori alfa adrenergici, a causa di una possibile riduzione della tolleranza ortostatica (vedere paragrafo 4.4).

#### Prodotti medicinali metabolizzati dal CYP2D6

Dosi multiple di dapoxetina (60 mg/die per 6 giorni) seguite da una dose singola di desipramina da 50 mg, hanno aumentato la  $C_{max}$  e l' $AUC_{inf}$  medie di desipramina, rispettivamente di circa l'11% e del 19%, rispetto alla somministrazione singola di desipramina. La dapoxetina può dar luogo a un incremento analogo delle concentrazioni plasmatiche di farmaci metabolizzati dal CYP2D6. È probabile che la rilevanza clinica sia esigua.

#### Prodotti medicinali metabolizzati dal CYP3A

Dosi multiple di dapoxetina (60 mg/die per 6 giorni) hanno ridotto l' $AUC_{inf}$  di midazolam (8 mg in dose singola) di circa il 20% (intervallo da -60 a +18%). La rilevanza clinica dell'effetto su midazolam è probabilmente esigua nella maggior parte dei pazienti. L'aumento dell'attività del CYP3A può essere di rilevanza clinica in alcuni pazienti trattati contemporaneamente con un prodotto medicinale metabolizzato principalmente dal CYP3A e con una finestra terapeutica ristretta.

#### Prodotti medicinali metabolizzati dal CYP2C19

Dosi multiple di dapoxetina (60 mg/die per 6 giorni) non hanno inibito il metabolismo di una dose singola da 40 mg di omeprazolo. È improbabile che la dapoxetina incida sul profilo farmacocinetico degli altri substrati del CYP2C19.

#### Prodotti medicinali metabolizzati dal CYP2C9

Dosi multiple di dapoxetina (60 mg/die per 6 giorni) non hanno inciso sul profilo farmacocinetico o farmacodinamico di una dose singola di gliburide da 5 mg. È improbabile che la dapoxetina incida sul profilo farmacocinetico degli altri substrati del CYP2C9.

#### Warfarin e medicinali noti per avere effetti sulla coagulazione e/o sulla funzionalità delle piastrine

Non esistono dati che valutino l'effetto dell'impiego cronico di warfarin con dapoxetina. Occorre pertanto osservare cautela quando la dapoxetina è somministrata a pazienti che assumono warfarin in modo cronico (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, dapoxetina (60 mg/die per 6 giorni) non ha inciso sul profilo farmacocinetico o farmacodinamico (PT o INR) del warfarin, dopo una dose singola da 25 mg.

Sono stati riportati casi di sanguinamenti anomali con gli SSRI (vedi paragrafo 4.4)

#### Etanolo

La co-somministrazione di una dose singola di etanolo, 0,5 g/kg (circa 2 bicchieri di bevande alcoliche), non incide sul profilo farmacocinetico della dapoxetina (60 mg in dose singola). Tuttavia, la dapoxetina in associazione all'etanolo aumenta la sonnolenza e riduce significativamente la sensazione di stato d'allerta. Le misurazioni farmacodinamiche del deficit cognitivo (*Digit Vigilance Speed*, *Digit Symbol Substitution Test*) hanno mostrato anche un effetto additivo, quando Priligy è stato co-somministrato con etanolo. L'uso concomitante di alcool e dapoxetina aumenta la possibilità che si verifichino reazioni avverse, come capogiri, sonnolenza, riflessi lenti, o giudizio alterato, oppure aumenta la loro gravità. L'associazione di alcool e dapoxetina può accrescere questi effetti alcool-correlati e può anche esacerbare gli eventi avversi neurocardiogeni come la sincope, aumentando pertanto il rischio di lesioni accidentali. I pazienti devono quindi essere avvertiti di evitare l'assunzione di alcool quando assumono Priligy (vedere paragrafi 4.4 e 4.7).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

L'uso di Priligy non è indicato nelle donne.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su fertilità, gravidanza o sviluppo embrionale/fetale (vedere paragrafo 5.3).

Non è noto se la dapoxetina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Priligy ha un'influenza scarsa o moderata sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Negli studi clinici sono stati segnalati, nei pazienti che avevano assunto dapoxetina, capogiri, disturbi dell'attenzione, sincope, vista offuscata e sonnolenza. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di evitare situazioni che possono provocare danni, compresi la guida o l'uso di macchinari pericolosi.

L'associazione di alcool e dapoxetina può accrescere gli effetti neurocognitivi alcool-correlati e può anche esacerbare gli eventi avversi neurocardiogeni come la sincope, aumentando pertanto il rischio di lesioni accidentali. I pazienti devono quindi essere avvertiti di evitare l'assunzione di alcool quando assumono Priligy (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici sono stati riportati sincope e ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.4).

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate più comunemente durante gli studi clinici di Fase III e sono risultate dose correlate: nausea (11,0% e 22,2% rispettivamente nei gruppi di pazienti che hanno assunto dapoxetina 30 mg e dapoxetina 60 mg al bisogno), capogiri (5,8% e 10,9%), cefalea (5,6% e 8,8%), diarrea (3,5% e 6,9%), insonnia (2,1% e 3,9%) e affaticamento (2,0% e 4,1%). Gli eventi avversi più comuni che hanno portato alla sospensione del trattamento sono stati nausea (2,2% dei pazienti trattati con Priligy) e capogiri (1,2% dei pazienti trattati con Priligy).

##### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La sicurezza di Priligy è stata valutata in 4.224 pazienti affetti da eiaculazione precoce che hanno preso parte a cinque studi clinici in doppio cieco, controllati con placebo. Su 4.224 pazienti, 1.616 pazienti hanno ricevuto una dose di Priligy da 30 mg al bisogno e 2.608 hanno ricevuto una dose di Priligy da 60 mg, al bisogno o una volta al giorno.

La Tabella 1 illustra le reazioni avverse che sono state segnalate.

**Tabella 1:** Frequenza delle reazioni avverse (MedDRA)

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (≥ 1/10)</b>	<b>Comune (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Non comune (≥ 1/1.000, &lt; 1/100)</b>	<b>Raro (≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000)</b>
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Ansia, agitazione, irrequietezza, insonnia, sogni anomali, riduzione della libido	Depressione, umore depresso, umore euforico, umore alterato, nervosismo, indifferenza, apatia, stato confusionale, disorientamento, pensieri anomali, ipervigilanza, disturbi del sonno, insonnia iniziale, insonnia intermedia, incubi, bruxismo, perdita della libido, anorgasmia	

<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Capogiri, cefalea	Sonnolenza, alterazione dell'attenzione, tremore, parestesia	Sincope, sincope vasovagale, capogiri posturali, acatisia disgeusia, ipersonnia, letargia, sedazione, riduzione del livello di coscienza,	Capogiri da sforzo, Colpi di sonno improvvisi
<b>Patologie dell'occhio</b>		Visione offuscata	Midriasi (vedere paragrafo 4.4), dolore oculare, disturbi visivi	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Tinnito	Vertigini	
<b>Patologie cardiache</b>			Arresto sinusale, bradicardia sinusale, tachicardia	
<b>Patologie vascolare</b>		Vampate	Ipotensione, ipertensione sistolica, vampate di calore	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Congestione sinusale, sbadiglio		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea	Diarrea, vomito, costipazione, dolore addominale, dolore nella regione addominale superiore, dispepsia, flatulenza, fastidio allo stomaco, distensione dell'addome, bocca secca	Fastidio addominale, fastidio epigastrico	Defecazione urgente
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Iperidrosi	Prurito, sudorazione fredda	
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>		Disfunzione erettile	Mancanza di eiaculazione, disturbo dell'orgasmo maschile, parestesia degli organi genitali maschili	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Affaticamento, irritabilità	Astenia, sentirsi accaldato, sentirsi nervoso, sentirsi strano, sentirsi ubriaco	
<b>Esami diagnostici</b>		Aumentata pressione arteriosa	Frequenza cardiaca aumentata, pressione arteriosa diastolica aumentata, pressione arteriosa ortostatica aumentata	

Le reazioni avverse segnalate nell'estensione di 9 mesi, a lungo termine ed in aperto, di uno studio sono risultate coerenti con quelle riportate negli studi in doppio cieco e non sono state segnalate ulteriori reazioni avverse da farmaco.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

La sincope, intesa come perdita di coscienza, con bradicardia o arresto sinusale osservati in pazienti portatori di monitoraggio Holter, è stata riportata negli studi clinici ed è considerata farmaco correlata. La maggior parte dei casi si sono verificati durante le prime 3 ore dopo la somministrazione, dopo la prima dose o associati a procedure cliniche correlate allo studio (come il prelievo di sangue, manovre ortostatiche e misurazioni della pressione arteriosa). Sintomi prodromici hanno spesso preceduto la sincope (vedi paragrafo 4.4).

Il verificarsi di sincope e possibili sintomi prodromici sembra essere dose-dipendente, come dimostrato dalla maggiore incidenza tra i pazienti trattati con dosi superiori a quelle raccomandate negli studi clinici di Fase 3.

L'ipotensione ortostatica è stata riportata negli studi clinici (vedi paragrafo 4.4). La frequenza della sincope, intesa come perdita di coscienza, nel programma di sviluppo clinico di Priligy, varia a seconda della popolazione studiata ed è compresa tra 0,06% (30 mg) e 0,23% (60 mg) per i pazienti arruolati negli studi clinici di Fase 3 controllati verso placebo, e 0,64% (tutte le dosi combinate) negli studi clinici di Fase 1 su volontari sani che non hanno EP.

### Altre popolazioni speciali

È consigliata cautela in caso di aumento della dose a 60 mg nei pazienti che assumono forti inibitori del CYP2D6 o nei pazienti metabolizzatori lenti del CYP2D6 (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.2).

### Effetti da sospensione

È stato segnalato che la sospensione repentina di SSRI somministrati cronicamente, impiegati per il trattamento di disturbi depressivi cronici, genera i seguenti sintomi: disforia, irritabilità, agitazione, capogiri, disturbi sensoriali (es., parestesia come sensazioni da shock elettrico), ansia, confusione, cefalea, letargia, labilità emotiva, insonnia e ipomania.

I risultati di uno studio sulla sicurezza hanno evidenziato un'incidenza appena superiore per gli effetti da sospensione come insonnia lieve o moderata e capogiri nei pazienti che sono passati dalla somministrazione giornaliera al placebo dopo 62 giorni di somministrazione giornaliera.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

In uno studio di farmacologia clinica con Priligy non si sono manifestati eventi avversi inaspettati con dosi giornaliere fino a 240 mg (due dosi da 120 mg somministrate a 3 ore di distanza). In linea di massima, i sintomi da sovradosaggio di SSRI comprendono reazioni avverse mediate dalla serotonina, come sonnolenza, disturbi gastrointestinali quali nausea e vomito, tachicardia, tremore, agitazione e capogiri.

Nei casi di sovradosaggio, se necessario, devono essere adottate misure standard di supporto. A causa dell'elevato legame proteico e del vasto volume di distribuzione della dapoxetina cloridrato, è improbabile che diuresi forzata, dialisi, emoperfusione e scambio trasfusionale rechino beneficio. Non è noto alcun antidoto specifico per Priligy.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri Urologici, codice ATC: G04BX14

#### Meccanismo di azione

Dapoxetina è un potente inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) con una IC50 di 1,12 nM, mentre i suoi principali metaboliti che si riscontrano nell'uomo, desmetildapoxetina (IC50 <1,0 nM) e didesmetildapoxetina (IC50 = 2,0 nM) sono equivalenti o meno potenti (dapoxetina-N-ossido (IC50 = 282 nM)).

L'eiaculazione umana è principalmente mediata dal sistema nervoso simpatico. Il processo eiaculatorio trae origine da un centro del riflesso spinale, mediato dal tronco cerebrale, che è inizialmente influenzato da numerosi nuclei cerebrali (nucleo preottico mediano e nucleo paraventricolare).

Si suppone che il meccanismo d'azione della dapoxetina nell'eiaculazione precoce sia correlato all'inibizione della ricaptazione neuronale della serotonina e al conseguente potenziamento dell'azione del neurotrasmettitore sui recettori pre- e post- sinaptici.

Nel ratto, la dapoxetina inibisce il riflesso eiaculatorio dell'espulsione agendo a livello soprasinale con il nucleo laterale paragigantocellulare (LPGi). Le fibre nervose post-gangliari simpatiche, che innervano le vescichette seminali, dotto deferente, prostata, muscoli bulbouretrali e collo vescicale, generano, in modo coordinato, la relativa contrazione degli organi innervati, per ottenere l'eiaculazione. La dapoxetina modula questo riflesso eiaculatorio nei ratti.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Priligy nel trattamento dell'eiaculazione precoce è stata stabilita in cinque studi clinici in doppio cieco, controllati con placebo, in cui sono stati randomizzati in totale 6.081 pazienti. I pazienti avevano un'età pari o superiore a 18 anni e un'anamnesi positiva per EP nella maggior parte dei rapporti sessuali, nei 6 mesi precedenti l'arruolamento. L'Eiaculazione Precoce era definita secondo il criterio diagnostico DSM-IV come: tempo di latenza eiaculatoria intravaginale breve (*intravaginal ejaculatory latency time* – IELT; tempo intercorso dalla penetrazione vaginale al momento dell'eiaculazione intravaginale)  $\leq 2$  minuti misurato con un cronometro in quattro studi clinici), scarso controllo dell'eiaculazione, spiccato disagio personale, o difficoltà interpersonali dovute a questa condizione.

I pazienti con altre forme di disfunzione sessuale, compresa la disfunzione erettile, o quelli che utilizzavano altre forme di farmacoterapia per il trattamento dell'EP, sono stati esclusi da tutti gli studi.

I risultati di tutti gli studi randomizzati sono stati coerenti. L'efficacia è stata dimostrata dopo 12 settimane di trattamento. In uno studio sono stati arruolati pazienti Europei e non Europei per un trattamento della durata di 24 settimane. Nello studio sono stati randomizzati 1.162 pazienti, 385 al trattamento con placebo, 388 al trattamento con una dose di Priligy da 30 mg al bisogno e 389 al trattamento con una dose di Priligy da 60 mg al bisogno.

Il valore medio e mediano dell'IELT alla fine dello studio è riportato in Tabella 2; in Tabella 3 la distribuzione cumulativa dei soggetti che hanno raggiunto almeno un livello specifico nella media di IELT alla fine dello studio. Altri studi e l'analisi combinata dei dati alla Settimana 12 hanno dato risultati coerenti.

**Tabella 2:** Media dell'IELT inteso come IELT mediano e media dei minimi quadrati alla fine dello studio\*

<b>Media dell'IELT</b>	<b>Placebo</b>	<b>Priligy 30 mg</b>	<b>Priligy 60 mg</b>
Mediano	1,05 minuti	1,72 minuti	1,91 minuti
Differenza dal placebo [95% CI]		0,6 minuti** [0,37, 0,72]	0,9 minuti** [0,66, 1,06]
Media dei minimi quadrati	1,7 minuti	2,9 minuti	3,3 minuti
Differenza dal placebo [95% CI]		1,2 minuti** [0,59, 1,72]	1,6 minuti** [1,02, 2,16]

\* Valore basale per i soggetti senza dati post-basale.

\*\*La differenza è stata statisticamente significativa (Valore p <= 0.001).

**Tabella 3:** Soggetti che hanno raggiunto un certo valore specifico nella media di IELT alla fine dello studio\*

<b>IELT (minuti)</b>	<b>Placebo %</b>	<b>Priligy 30 mg %</b>	<b>Priligy 60 mg %</b>
≥1.0	51.6	68.8	77.6
≥2.0	23.2	44.4	47.9
≥3.0	14.3	26.0	37.4
≥4.0	10.4	18.4	27.6
≥5.0	7.6	14.3	19.6
≥6.0	5.0	11.7	14.4
≥7.0	3.9	9.1	9.8
≥8.0	2.9	6.5	8.3

\* Valore basale per i soggetti senza dati post-basale.

L'entità del prolungamento dell'IELT è stata correlata all'IELT al basale ed è risultata variabile tra i singoli soggetti. La rilevanza clinica degli effetti del trattamento con Priligy è stata ulteriormente dimostrata in termini di varie misurazioni di esiti riferiti dai pazienti e di un'analisi sui pazienti che hanno risposto al trattamento.

Un responder è stato definito come un soggetto che ha avuto l'aumento di almeno 2 categorie del controllo dell'eiaculazione più la riduzione di almeno 1 categoria del disagio correlato all'eiaculazione. In ogni gruppo di pazienti in trattamento con Priligy, una percentuale maggiore rispetto al gruppo placebo, in maniera statisticamente significativa, ha risposto al trattamento alla fine dello studio, settimana 12 o 24. Vi è stata una percentuale di responders superiore nei gruppi trattati con dapoxetina 30 mg (11,1% - 95% CI [7,24; 14,87]) e 60 mg (16,4% - 95% CI [13,01; 19,75]) rispetto al gruppo trattato con placebo alla settimana 12 (analisi combinata dei dati). La rilevanza clinica degli effetti di Priligy, per gruppi di trattamento, è rappresentata dalla misura di outcome Impressione Clinica Globale di Cambiamento (CGIC) valutata dal soggetto, in cui è stato chiesto ai pazienti di valutare la loro eiaculazione precoce fin dall'inizio dello studio, con opzioni di risposta che vanno da molto meglio a molto peggio. Al termine dello studio (Settimana 24), il 28,4% (gruppo 30 mg) e il 35,5% (gruppo 60 mg) di soggetti hanno giudicato la loro condizione "meglio" o "molto meglio", rispetto al 14% del placebo, mentre il 53,4% e il 65,6% dei soggetti trattati rispettivamente con dapoxetina 30 mg e 60 mg, hanno riferito che la loro condizione era almeno "un po' meglio", rispetto al 28,8% del placebo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

## Assorbimento

La dapoxetina è assorbita rapidamente con concentrazioni plasmatiche massime ( $C_{max}$ ) che si raggiungono in circa 1-2 ore dopo l'assunzione della compressa. La biodisponibilità assoluta è del 42% (intervallo 15–76%), e si osservano aumenti proporzionali dell'esposizione (AUC e  $C_{max}$ ) all'aumentare della dose, tra i dosaggi da 30 e 60 mg. A seguito della somministrazione di dosi multiple, i valori di AUC sia per dapoxetina che per il suo metabolita attivo desmetildapoxetina (DED) aumentano di circa il 50% rispetto ai valori di AUC di una dose singola.

Il consumo di pasti ad elevato contenuto di grassi ha ridotto di poco la  $C_{max}$  (del 10%) e aumentato di poco l'AUC (del 12%) della dapoxetina e ritardato lievemente il tempo necessario al raggiungimento delle concentrazioni di picco della dapoxetina. Queste variazioni non sono clinicamente significative. Priligy può essere assunto durante o lontano dai pasti.

## Distribuzione

Più del 99% della dapoxetina si lega *in vitro* alle proteine sieriche umane. Il metabolita attivo, desmetildapoxetina (DED) si lega alle proteine per il 98,5%. La dapoxetina ha un volume di distribuzione medio allo stato stazionario di 162 l.

## Biotrasformazione

Gli studi condotti *in vitro* suggeriscono che la dapoxetina è eliminata da sistemi enzimatici multipli a livello epatico e renale, principalmente CYP2D6, CYP3A4 e flavina monoossigenasi 1 (FMO1). Dopo somministrazione orale della dapoxetina marcata con l'isotopo radioattivo del carbonio  $^{14}C$ , la dapoxetina è stata ampiamente metabolizzata a metaboliti multipli, principalmente attraverso le seguenti vie di biotrasformazione: N-ossidazione, N-demetilazione, idrossilazione del naftile, glucuronidazione e solfazione. Dopo somministrazione orale, c'è evidenza di un metabolismo presistemico di primo passaggio.

La dapoxetina immodificata e la dapoxetina-N-ossido sono risultate le principali molecole circolanti nel plasma. Gli studi *in vitro* di legame e di trasporto mostrano che la dapoxetina-N-ossido è inattiva. Altri metaboliti, inclusi desmetildapoxetina e didemetildapoxetina, contribuiscono per meno del 3% al totale del farmaco circolante nel plasma. Gli studi *in vitro* di legame indicano che DED è equipotente alla dapoxetina e che didemetildapoxetina ha circa il 50% della potenza della dapoxetina (vedi paragrafo 5.1). L'esposizione alla frazione non legata di DED (AUC e  $C_{max}$ ) è approssimativamente il 50% e il 23%, rispettivamente, dell'esposizione alla frazione libera di dapoxetina.

## Eliminazione

I metaboliti della dapoxetina vengono eliminati principalmente nelle urine, come coniugati. La molecola attiva non modificata non è stata individuata nelle urine. In seguito a somministrazione orale, la dapoxetina ha un'iniziale emivita (distribuzione) di circa 1,5 ore, con livelli plasmatici inferiori al 5% delle concentrazioni di picco a 24 ore dalla somministrazione e un'emivita terminale di circa 19 ore. L'emivita terminale di DED è di circa 19 ore dopo somministrazione orale.

## Profilo farmacocinetico nelle popolazioni speciali

Il metabolita DED contribuisce all'effetto farmacologico di Priligy, in particolare quando la concentrazione di DED aumenta. Di seguito si illustra l'incremento dei parametri relativi alla frazione attiva in alcune popolazioni speciali. Si tratta della somma della frazione non legata di dapoxetina e di DED. DED è equipotente alla dapoxetina. La stima presume una distribuzione equa di DED nel SNC, ma non è noto se ciò si verifichi anche in questo caso.

## Razza



Le analisi di studi di farmacologia clinica dopo dose singola di dapoxetina da 60 mg non hanno indicato differenze statisticamente significative fra la popolazione caucasica, nera, ispanica e asiatica. Uno studio clinico condotto per confrontare il profilo farmacocinetico di dapoxetina nei pazienti giapponesi e caucasici, ha evidenziato livelli plasmatici della dapoxetina dal 10% al 20% più elevati (AUC e concentrazione di picco) nei pazienti giapponesi, a causa del peso corporeo inferiore. Non si prevede che l'esposizione lievemente maggiore abbia un effetto clinicamente significativo.

#### Anziani (di età pari o superiore ai 65 anni)

Le analisi di uno studio di farmacologia clinica dopo dose singola di dapoxetina da 60 mg non hanno evidenziato differenze significative nei parametri farmacocinetici ( $C_{max}$ ,  $AUC_{inf}$ ,  $T_{max}$ ) fra soggetti anziani sani di sesso maschile e giovani sani di sesso maschile. L'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite in questa popolazione (vedi paragrafo 4.2)

#### Disfunzione renale

Uno studio di farmacologia clinica a dose singola con una dose di 60 mg di dapoxetina è stato condotto in soggetti con insufficienza renale lieve (CrCL da 50 a 80 ml/min), moderata (CrCL da 30 a <50 ml/min) e grave (CrCL <30 ml/min) e nei soggetti con funzionalità renale normale (CrCL > 80 ml/min). Non è stata osservata nessuna chiara tendenza ad un aumento dell'AUC di dapoxetina al diminuire della funzionalità renale. L'AUC nei soggetti con insufficienza renale grave è stata circa 2 volte quella dei soggetti con funzionalità renale normale, anche se i dati nei pazienti con grave insufficienza renale sono limitati. La farmacocinetica della dapoxetina non è stata valutata nei pazienti che richiedono dialisi renale (vedi paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Disfunzione epatica

Nei pazienti con disfunzione epatica di grado lieve, la  $C_{max}$  della frazione non legata di dapoxetina è diminuita del 28% mentre l'AUC è rimasta invariata. La  $C_{max}$  e l'AUC della frazione attiva non legata (la somma dell'esposizione alla frazione non legata di dapoxetina e di desmetildapoxetina) era diminuita rispettivamente del 30% e del 5%. Nei pazienti con disfunzione epatica di grado moderato, la  $C_{max}$  della frazione non legata di dapoxetina è rimasta essenzialmente invariata (diminuzione del 3%) mentre l'AUC è aumentata del 66%. La  $C_{max}$  e l'AUC della frazione attiva non legata sono, rispettivamente, invariata e raddoppiata.

In pazienti con grave disfunzione epatica, la  $C_{max}$  della frazione non legata di dapoxetina era diminuita del 42%, ma l'AUC era aumentata approssimativamente del 223%. La  $C_{max}$  e l'AUC della frazione attiva non legata mostravano variazioni simili (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

#### Polimorfismo del CYP2D6

In uno studio di farmacologia clinica dopo dose singola di Priligy da 60 mg, le concentrazioni plasmatiche nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 sono risultate superiori rispetto a quelle nei metabolizzatori rapidi del CYP2D6 (aumento di circa il 31% per  $C_{max}$  e di circa il 36% per  $AUC_{inf}$  di dapoxetina e del 98% per  $C_{max}$  e del 161% per  $AUC_{inf}$  di desmetildapoxetina). La frazione attiva di Priligy può risultare aumentata di circa il 46% nella  $C_{max}$  e di circa il 90% nell'AUC. Questo incremento può comportare un aumento dell'incidenza e della gravità degli eventi avversi dose-dipendenti (vedere paragrafo 4.2). La sicurezza di Priligy nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 è di particolare importanza quando si co-somministrano altri prodotti medicinali che possono inibire il metabolismo della dapoxetina, come gli inibitori potenti e moderati del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Una valutazione completa di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, dipendenza/sintomi da sospensione, fototossicità e tossicità riproduttiva della dapoxetina

è stata condotta in studi convenzionali preclinici (topo, ratto, coniglio, cane e scimmia) fino alla dose massima tollerata in ciascuna specie. In alcuni studi, per il fatto che vi è una bioconversione più rapida nelle specie animali che nell'uomo, gli indici di esposizione farmacocinetica ( $C_{max}$  e  $AUC_{0-24h}$ ) alle dosi massime tollerate si avvicinavano a quelli osservati nell'uomo. Tuttavia, le dosi multiple normalizzate al peso corporeo sono risultate superiori di 100 volte. Non sono stati evidenziati rischi di sicurezza clinicamente rilevanti in nessuno di questi studi.

In studi condotti dopo somministrazione orale, la dapoxetina non è risultata cancerogena nei ratti, quando somministrata ogni giorno per circa due anni a dosi fino a 225 mg/kg/die, producendo un'esposizione quasi doppia (AUC) a quella osservata nei pazienti di sesso maschile cui veniva somministrata la dose massima raccomandata nell'uomo (*Maximum Recommended Human Dose - MRHD*) di 60 mg. La dapoxetina non ha provocato tumori nemmeno nei topi transgenici di tipo rasH2, quando somministrata alle dosi massime possibili di 100 mg/kg per 6 mesi e di 200 mg/kg per 4 mesi. Le esposizioni allo stato stazionario della dapoxetina nei topi dopo somministrazione orale per 6 mesi di dosi da 100 mg/kg/die sono risultate inferiori alle esposizioni osservate clinicamente dopo dose singola di 60 mg.

Non sono stati riscontrati effetti su fertilità, capacità riproduttiva o morfologia degli organi riproduttivi nei ratti maschi o femmine, né segni avversi di embriotossicità o fetotossicità nel ratto o nel coniglio. Gli studi sulla tossicità riproduttiva non comprendono quelli per la valutazione del rischio di effetti collaterali dopo l'esposizione durante il periodo peri e postnatale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Sodio croscarmellosso  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Lattosio monoidrato  
Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Triacetina  
Ferro ossido nero (E172)  
Ferro ossido giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di PVC-PE-PVDC/alluminio a prova di bambino in confezioni da 1, 2, 3 o 6 compresse rivestite con film. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.  
Via Sette Santi, 3  
50131 Firenze

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Priligy 30 mg compresse rivestite con film 1 compressa	A.I.C. n. 039041052
Priligy 30 mg compresse rivestite con film 2 compresse	A.I.C. n. 039041064
Priligy 30 mg compresse rivestite con film 3 compresse	A.I.C. n. 039041013
Priligy 30 mg compresse rivestite con film 6 compresse	A.I.C. n. 039041025
Priligy 60 mg compresse rivestite con film 1 compressa	A.I.C. n. 039041076
Priligy 60 mg compresse rivestite con film 2 compresse	A.I.C. n. 039041088
Priligy 60 mg compresse rivestite con film 3 compresse	A.I.C. n. 039041037
Priligy 60 mg compresse rivestite con film 6 compresse	A.I.C. n. 039041049

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 15 Maggio 2009  
Data dell'ultimo rinnovo: 17 Dicembre 2013

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA di Novembre 2014