

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Priligy 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
Priligy 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg tai 60 mg dapoksetiinia dapoksetiinihydrokloridina.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi. Yksi 30 mg:n tabletti sisältää 45,88 mg laktoosia. Yksi 60 mg:n tabletti sisältää 91,75 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

30 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanharmaita, pyöreitä, kuperia, halkaisijaltaan noin 6,5 mm ja niiden toiselle puolelle on kaiverrettu kolmion sisään luku 30.

60 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat harmaita, pyöreitä, kuperia, halkaisijaltaan noin 8 mm ja niiden toiselle puolelle on kaiverrettu kolmion sisään luku 60.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Priligy on tarkoitettu aikuisten, iältään 18–64-vuotiaiden, miesten ennenaikaisen siemensyöksyn hoitoon.

Priligy-tabletteja tulisi määrätä vain potilaille, jotka täyttävät kaikki seuraavat kriteerit:

- ejakulaatiolatasenssi (intravaginal ejaculatory latency time, IELT) alle kaksi minuuttia
- siemensyöksy tapahtuu jatkuvasti tai toistuvasti vähäisen seksuaalisen stimulaation seurauksena ennen siittimen emättimeen vientiä, sen aikana tai heti sen jälkeen, ja nopeammin kuin potilas toivoo
- huomattava ahdistuneisuus tai parisuhdevaikeudet ennenaikaisen siemensyöksyn seurauksena
- siemensyöksy on huonosti hallittavissa ja
- ennen aikaista siemensyöksyä on esiintynyt suurimmassa osassa yhdyntäyrityksistä edellisten 6 kuukauden aikana.

Priligy-tabletteja käytetään vain tarvittaessa ennen aiottua seksuaalista kanssakäymistä. Priligy-tabletteja ei saa määrätä siemensyöksyn viivästyttämiseen miehille, joilla ei ole todettu ennen aikaista siemensyöksyä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset miehet (18–64-vuotiaat)

Suosittelun aloitusannos kaikille potilaille on 30 mg, joka otetaan tarvittaessa noin 1–3 tuntia ennen seksuaalista kanssakäymistä. Priligy-hoitoa ei tulisi aloittaa 60 mg:n annoksella.

Priligyä ei ole tarkoitettu jatkuvaan päivittäiseen käyttöön. Priligy-tabletteja otetaan vain aiotun seksuaalisen kanssakäymisen yhteydessä. Priligy-tabletteja ei saa ottaa useammin kuin kerran 24 tunnin aikana.

Jos yksilöllinen vaste 30 mg:n annokseen on riittämätön eikä potilaalla ole esiintynyt keskivaikeita tai vaikeita haittavaikutuksia eikä pyörtymistä ennakoivia oireita, annos voidaan suurentaa suositeltuun enimmäisannokseen 60 mg, joka otetaan tarvittaessa noin 1–3 tuntia ennen aiottua seksuaalista kanssakäymistä. Haittavaikutusten esiintyvyys ja vaikeusaste ovat suurempia käytettäessä 60 mg:n annosta.

Jos potilaalla on esiintynyt ortostaattisia oireita aloitusannoksen käytön yhteydessä, annosta ei saa suurentaa 60 mg:aan (ks. kohta 4.4).

Lääkärin on arvioitava tarkoin Priligyn käyttöön liittyvät yksilölliset hyödyt ja riskit neljän ensimmäisen hoitoviikon (tai viimeistään kuuden annoksen) jälkeen, jotta Priligy-hoidon jatkamisesta voidaan päättää.

Priligy-tablettien tehosta ja turvallisuudesta on vähän tietoa, kun hoitoa jatketaan yli 24 viikon ajan. Priligy-hoidon jatkamisen kliinistä tarvetta ja riski-hyötysuhdetta on arvioitava vähintään kuuden kuukauden välein.

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Priligy-tablettien tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu 65-vuotiailla ja vanhemmilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Priligy-valmisteelle ei ole tässä potilasryhmässä tarkoituksenmukaista käyttöä ennenaikaisen siemensyöksyn hoidossa..

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Priligy-tabletteja ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Priligy-hoito on vasta-aiheista kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville (Child–Pugh-luokka B tai C) (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

CYP2D6:n suhteen hitaat metaboloijat ja voimakkaita CYP2D6:n estäjiä käyttävät potilaat

Priligy-hoidossa on noudatettava varovaisuutta CYP2D6:n suhteen hitaiden metaboloijien genotyyppiin kuuluvilla potilailla ja potilailla, jotka saavat samanaikaista hoitoa voimakkailla CYP2D6:n estäjillä.

Kohtalaisia tai voimakkaita CYP3A4:n estäjiä käyttävät potilaat

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä käyttävien potilaiden Priligy-annos ei saa ylittää 30 mg:aa ja hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Antotapa

Suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina lääkkeen kitkerän maun välttämiseksi. Tabletit suositellaan ottamaan vähintään yhden kokonaisen vesilasillisen kanssa. Priligy voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokaa/ateriaa (ks. kohta 5.2).

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ennen hoidon aloittamista, ks. tiedot ortostaattisesta hypotensiosta kohdasta 4.4.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Merkittävät sydänsairaudet, kuten

- sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokat II–IV)
- johtumishäiriöt, kuten eteis-kammiokatkos tai sairas sinus -oireyhtymä)
- merkittävä iskeeminen sydänsairaus
- merkittävä läppäsairaus
- aiemmin esiintynyt synkopee.

Aiemmin esiintynyt mania tai vaikea masennus.

Samanaikainen hoito monoamiinioksidaasin estäjillä (MAO:n estäjillä) tai 14 vuorokauden aikana MAO:n estäjillä annetun hoidon lopettamisen jälkeen. MAO:n estäjiä ei myöskään saa antaa 7 vuorokauteen Priligy-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen hoito tioridatsiinilla tai 14 vuorokauden aikana tioridatsiinihoidon lopettamisen jälkeen. Tioridatsiinia ei myöskään saa antaa 7 vuorokauteen Priligy-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen hoito serotoniinin takaisinoton estäjillä [selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI), trisykliset masennuslääkkeet] tai muilla serotonergisesti vaikuttavilla lääke- tai rohdosvalmisteilla [esim. L-tryptofaani, triptaanit, tramadoli, linetsolidi, litium, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)] tai 14 vuorokauden aikana tällaisilla lääke- tai rohdosvalmisteilla annetun hoidon lopettamisen jälkeen. Tällaisia lääke- tai rohdosvalmisteita ei myöskään saa antaa 7 vuorokauteen Priligy-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen hoito voimakkailla CYP3A4:n estäjillä, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini, nefatsodoni, nelfinaviiri, atatsanaviiri, jne. (ks. kohta 4.5).

Kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleiset suositukset

Priligy on tarkoitettu vain ennenaikaisesta siemensyöksystä kärsiville miehille, jotka täyttävät kaikki kohdissa 4.1 ja 5.1 mainitut kriteerit. Priligy-tabletteja ei tulisi määrätä miehille, joilla ei ole todettu ennen aikaista siemensyöksyä. Sen turvallisuutta ei ole osoitettu siemensyöksyn viivästyttämiseen miehillä, joilla ei ole ennen aikaista siemensyöksyä, eikä tästä ole tietoa.

Muut seksuaaliset toimintahäiriöt

Jos potilaalla on muuntyyppisiä seksuaalisia toimintahäiriöitä, kuten erektiohäiriö, lääkärin on tutkittava potilas tarkoin ennen hoitoa. Priligy-tabletteja ei tulisi käyttää miehille, joilla on erektiohäiriö ja jotka käyttävät PDE5:n estäjiä (ks. kohta 4.5).

Ortostaattinen hypotensio

Ennen hoidon aloittamista lääkärin on tehtävä potilaalle huolellinen lääkärintarkastus, ortostaattisten tapahtumien selvitys mukaan lukien. Ennen hoidon aloittamista on tehtävä ortostaattinen koe (verenpaine ja sydämen syketiheys, istuen ja seisten). Priligy-hoitoa on vältettävä, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt todettu tai epäilty ortostaattinen reaktio.

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu ortostaattista hypotensiota. Lääkärin on etukäteen neuvottava potilaalle, että jos hänelle ilmaantuu mahdollisia ennakko-oireita, kuten outoa epätodellista oloa, pian seisomaan nousemisen jälkeen, hänen on käytävä heti makuulle siten, että pää on alempana kuin muu vartalo tai istuttava alas ja painettava pää polvien väliin, kunnes oireet häviävät. Lääkkeen määrääjän on neuvottava potilasta myös välttämään nopeaa seisomaan nousemista pitkän makuulla olon tai istumisen jälkeen.

Itsemurha/itsemurha-ajatukset

Masennuslääkkeet, SSRI-lääkkeet mukaan lukien, suurensivat lyhytkestoisissa tutkimuksissa vakavia masennustiloja tai muita psyykkisiä häiriöitä sairastavien lasten ja nuorten itsemurha-ajatusten ja itsetuhoisuuden vaaraa lumelääkkeeseen verrattuna. Lyhytkestoiset tutkimukset eivät viitanneet siihen, että masennuslääkkeisiin liittyvä itsetuhoisuuden vaara olisi yli 24-vuotiailla suurentunut lumelääkkeeseen verrattuna. Priligy-valmisteella tehdyissä ennenaikaiseen siemensyöksyyn liittyvissä kliinisissä tutkimuksissa ei todettu selkeää hoidosta aiheutuvaa itsetuhoisuutta, kun mahdollisia itsemurhaan liittyviä haittavaikutuksia arvioitiin seuraavilla asteikoilla: Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale tai Beck Depression Inventory-II.

Pyörtyminen

Potilasta on kehotettava välttämään tilanteita, jotka saattavat johtaa vammautumiseen, kuten auton ajamista tai vaarallisten koneiden käyttämistä, siltä varalta, että hän saattaa pyörtyä tai hänellä saattaa esiintyä pyörtymistä ennakoivia oireita, kuten huimausta tai outoa epätodellista oloa (ks. kohta 4.8).

Priligy-hoitoa saaneet raportoivat yleisemmin mahdollisia ennakko-oireita, kuten pahoinvointia, heitehuimausta/outoa epätodellista oloa ja hikoilua kuin lumelääkettä saaneet. Kliinisissä tutkimuksissa tajunnanmenetyksenä kuvattujen pyörtymisten, joihin liittyi Holter-rekisteröintilaitetta käyttäneillä potilailla bradykardiaa tai sinuspysähdys, katsottiin johtuneen vasovagaalisista vaikutuksista, ja suurin osa tapauksista esiintyi kolmen ensimmäisen tunnin aikana lääkkeen ottamisesta, ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen tai ne liittyivät tutkimukseen kuuluvaan kliinisessä tilanteessa tehtyyn toimenpiteeseen (esim. verikokeen ottamiseen, ortostaattisiin kokeisiin tai verenpaineen mittaukseen). Mahdolliset ennakko-oireet, kuten pahoinvointi, huimaus, outo epätodellinen olo, sydämentykytys, astenia, sekavuus ja hikoilu, ilmaantuivat tavallisesti ensimmäisten kolmen tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta ja edelsivät usein pyörtymistä. Potilaille on kerrottava, että Priligy-hoidon aikana voi esiintyä pyörtymisiä milloin tahansa, ennakko-oireilla tai ilman. Lääkärin on neuvottava potilasta huolehtimaan riittävästä nestetasapainosta ja kerrottava potilaalle, miten ennakko-oireet ja merkit voidaan tunnistaa, jotta mahdollisten tajunnanmenetysten seurauksena tapahtuvista kaatumisista aiheutuvien vakavien vammojen todennäköisyyttä voidaan vähentää. Jos potilaalla esiintyy mahdollisia ennakko-oireita, potilaan on käytävä heti makuulle siten, että pää on alempana kuin muu vartalo, tai istuttava alas ja painettava pää polvien väliin, kunnes oireet häviävät. Potilasta on myös varoitettava välttämään mahdollisia vammoja aiheuttavia tilanteita, kuten ajamista tai koneiden käyttämistä, jos hänellä esiintyy pyörtymisiä tai muita keskushermostoon kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 4.7).

Potilaat, joilla on sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä

Sydän- ja verisuonisairauksia perussairautena sairastavia potilaita ei otettu mukaan vaiheen III kliinisiin tutkimuksiin. Jos potilaalla on perussairautena rakenteellinen sydän- ja verisuonisairaus (esim. todettu virtauseste, sydämen läppäsairaus, kaulavaltimon ahtauma tai sepelvaltimotauti),

pyörtymisistä aiheutuvien haitallisten sydän- ja verisuoniseurausten (sydänperäisten pyörtymisten ja muista syistä aiheutuvien pyörtymisten) vaara on suurentunut. Siitä ei ole riittävästi tietoa, ulottuuko tämä suurentunut riski vasovagaalisiin pyörtymisiin sydän- ja verisuonitautipotilailla.

Käyttö päihdyttävien aineiden kanssa

Potilaita on neuvottava olemaan käyttämättä Priligy-tabletteja yhdessä päihdyttävien aineiden kanssa.

Serotonergisesti vaikuttavien päihdyttävien aineiden, kuten ketamiinin, metyleenidioksimetamfetamiinin (MDMA) ja lysergihapon dietyyliamidin (LSD) käyttö voi johtaa mahdollisesti vakaviin reaktioihin, jos niitä käytetään yhdessä Priligy-tablettien kanssa. Tällaisia reaktioita ovat, niihin kuitenkin rajoittumatta, sydämen rytmihäiriöt, hypertermia ja serotoniinioireyhtymä. Priligy-tablettien käyttö sedatiivisesti vaikuttavien päihdyttävien aineiden, kuten huumausaineiden ja bentsodiatsepiinien, kanssa voi voimistaa uneliaisuutta ja huimausta entisestään.

Etanoli

Potilasta on kehoitettava välttämään Priligy-tablettien käyttöä yhdessä alkoholin kanssa.

Alkoholin käyttö yhdessä dapoksetiin kanssa saattaa voimistaa alkoholiin liittyviä neurokognitiivisia vaikutuksia ja saattaa lisätä myös neurokardiogeenisiä haittavaikutuksia, kuten pyörtymisiä, ja suurentaa siten tapaturmaisten vammojen vaaraa. Potilaita on siksi neuvottava olemaan käyttämättä alkoholia Priligy-tablettien käytön aikana (ks. kohdat 4.5 ja 4.7).

Verisuonia laajentavat lääkkeet

Priligy-tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilas käyttää verisuonia laajentavia lääkevalmisteita (esim. alfa-adrenergisen reseptorin salpaajia ja nitraatteja), koska ortostaattinen sietokyky saattaa heiketä (ks. kohta 4.5).

Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät

Hoidossa on noudatettava varovaisuutta potilailla, jotka käyttävät kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä eikä annos saa ylittää 30 mg:aa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Voimakkaat CYP2D6:n estäjät

Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos voimakasta CYP2D6:n estäjää käyttävän potilaan tai CYP2D6:n suhteen hitaiden metaboloijien genotyypin kuuluvan potilaan Priligy-annos suurennetaan 60 mg:aan. Altistus dapoksetiinille saattaa lisääntyä, mikä voi johtaa haittavaikutusten esiintyvyyden lisääntymiseen ja annosriippuvaisten haittavaikutusten vaikeusasteen pahenemiseen (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.2).

Mania

Priligy-tabletteja ei saa antaa potilaille, joilla on esiintynyt aiemmin maniaa/hypomaniaa tai kaksisuuntaista mielialahäiriötä, ja hoito on lopetettava heti, jos potilaalle kehittyy tällaisten sairauksien oireita.

Kouristuskohtaukset

Koska SSRI-lääkkeet saattavat alentaa kouristuskynnystä, Priligy-hoito on lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu kouristuksia, eikä Priligy-hoitoa saa antaa huonossa hoitotasapainossa olevaa epilepsiaa sairastaville. Hyvässä hoitotasapainossa olevaa epilepsiaa sairastavia potilaita on seurattava tarkoin.

Pediatriset potilaat

Priligy-tabletteja ei saa antaa alle 18-vuotiaille.

Masennus ja/tai psyykkiset häiriöt

Jos potilaalla on taustalla masennuksen oireita ja merkkejä, hänen tilansa on arvioitava ennen Priligy-hoidon aloittamista, jotta diagnosoimattomat masennustilat voidaan sulkea pois. Masennuslääkkeiden, kuten SSRI- ja SNRI-lääkkeiden, ja Priligy-tablettien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Potilaan masennuksen tai ahdistuneisuuden hoitoon ennestään käyttämän lääkehoidon keskeyttämistä Priligy-hoidon aloittamiseksi ennenaikaisen siemensyöksyn hoitoon ei suositella. Priligy-valmistetta ei ole tarkoitettu psyykkisten häiriöiden hoitoon eikä sitä saa antaa tällaisia häiriöitä sairastaville, esim. skitsofreniaa tai samanaikaista masennusta sairastaville, koska masennukseen liittyvien oireiden pahenemista ei voida sulkea pois. Tämä voi johtua taustalla olevasta psyykkisestä häiriöstä tai annetusta lääkehoidosta. Lääkärin on kehotettava potilasta ilmoittamaan, jos hänelle ilmaantuu ahdistavia ajatuksia tai tunteita, ja jos hänelle kehittyy hoidon aikana masennuksen oireita ja merkkejä, Priligy-hoito on lopetettava.

Verenvuodot

SSRI-lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu verenvuotohäiriöitä. Priligy-tabletteja käyttävien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, etenkin jos he käyttävät samanaikaisesti trombosyyttien toimintaan tunnetusti vaikuttavia lääkevalmisteita (esim. atyyppiset psykoosilääkkeet ja fentiatsiinit, asetyylisalisyylihappo, ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet [NSAID], veren hyytymistä estävät lääkeaineet) tai antikoagulantteja (esim. varfariini), samoin kuin jos potilaalla on aiemmin esiintynyt verenvuoto- tai hyytymishäiriöitä (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

Priligy-hoitoa ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville, ja lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Lääkehoidon lopettamisen vaikutukset

Kroonisten masennustilojen pitkäkestoisen SSRI-lääkehoidon äkillisen lopettamisen on raportoitu aiheuttaneen seuraavia oireita: mielialahäiriöitä, ärtyisyyttä, kiihtyneisyyttä, huimausta, aistihäiriöitä (kuten parestesioita, esim. sähköiskutunteuksia), ahdistuneisuutta, sekavuutta, päänsärkyä, letargiaa, tunteiden epävakautta, unettomuutta ja hypomaniaa.

Ennenaikaisista siemensyöksyistä kärsivillä potilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin lääkehoidon lopettamisesta aiheutuvia vaikutuksia, kun potilaat olivat saaneet 60 mg:n Priligy-annoksia kerran vuorokaudessa tai tarvittaessa 62 vuorokauden ajan. Näillä potilailla havaittiin lieviä Priligy-hoidon lopettamiseen liittyviä vaikutuksia, mikä ilmeni unettomuuden ja huimauksen esiintyvyyden lisääntymisenä hieman, kun potilaat siirtyivät lumelääkkeeseen otettuaan aiemmin Priligy-tabletteja kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Silmähäiriöt

Priligy-tablettien käyttöön on liittynyt silmiin kohdistuvia vaikutuksia, kuten mydriaasia ja silmäkipua. Priligy-tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilaan silmänpaine on kohonnut tai jos potilaalla on ahdaskulmaglaukooman riski.

Laktoosi-intoleranssi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Mahdolliset yhteisvaikutukset monoamiinioksidaasin estäjien kanssa

SSRI-lääkkeitä yhdessä monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) kanssa käyttäneillä potilailla on raportoitu vakavia, toisinaan kuolemaan johtaneita reaktioita, kuten hypertermiaa, jäykkyyttä, tahdosta riippumattomia lihassupistuksia (myoklonus), autonomisen hermoston epävakautta, mihin saattoi liittyä elintoimintojen nopeita muutoksia, sekä mielen tilan muutoksia, mukaan lukien voimakas kiihtyneisyys, joka eteni deliriumiksi ja tajuttomuudeksi. Tällaisia reaktioita on raportoitu myös potilailla, jotka ovat äskettäin lopettaneet SSRI-lääkehoidon ja joille on aloitettu MAO:n estäjähoito. Osassa tapauksista ilmaantui malignia neuroleptioireyhtymää muistuttavia piirteitä. Eläinkokeista saadut tiedot SSRI-lääkkeiden ja MAO:n estäjien yhdistelmäkäytöstä viittaavat siihen, että tällaisilla lääkkeillä voi olla synergistisiä verenpainetta nostavia ja levotonta käyttäytymistä aiheuttavia vaikutuksia. Priligy-tabletteja ei saa siksi käyttää yhdessä MAO:n estäjien kanssa eikä 14 vuorokauteen MAO:n estäjillä annetun hoidon lopettamisen jälkeen. MAO:n estäjiä ei myöskään saa antaa 7 vuorokauteen Priligy-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Mahdolliset yhteisvaikutukset tioridatsiinin kanssa

Tioridatsiinin käyttö yksinään aiheuttaa QT_c-ajan pitenemistä, mihin voi liittyä vakavia kammioperäisiä rytmihäiriöitä. Priligy-valmisteen kaltaiset CYP2D6-isoentsyymiä estävät lääkevalmisteet näyttävät estävän tioridatsiinin metaboliaa, ja tästä aiheutuvien suurentuneiden tioridatsiinipitoisuuksien odotetaan voimistavan QT_c-ajan pitenemistä. Priligy-tabletteja ei saa siksi käyttää yhdessä tioridatsiinin kanssa eikä 14 vuorokauteen tioridatsiinihoidon lopettamisen jälkeen. Tioridatsiinia ei myöskään saa antaa 7 vuorokauteen Priligy-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Serotonergisesti vaikuttavat lääke- ja rohdosvalmisteet

Muiden SSRI-valmisteiden tavoin, Priligy-tablettien samanaikainen käyttö serotonergisesti vaikuttavien lääke- tai rohdosvalmisteiden (esim. MAO:n estäjät, L-tryptofaani, triptaanit, tramadoli, linetsolidi, SSRI-lääkkeet, SNRI-lääkkeet, litium ja mäkikuismavalmisteet (*Hypericum perforatum*)) kanssa voi johtaa serotoniiniin liittyvien vaikutusten ilmaantumiseen. Priligy-tabletteja ei saa käyttää yhdessä muiden SSRI-lääkkeiden, MAO:n estäjien tai muiden serotonergisten lääke- tai rohdosvalmisteiden kanssa eikä 14 vuorokauteen sen jälkeen, kun hoito tällaisilla lääke- tai rohdosvalmisteilla on lopetettu. Tällaisia lääke- tai rohdosvalmisteita ei myöskään saa antaa 7 vuorokauteen Priligy-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Keskushermostoon vaikuttavat lääkevalmisteet

Priligy-tablettien käyttöä yhdessä keskushermostoon vaikuttavien lääkevalmisteiden (esim. epilepsialääkkeiden, masennuslääkkeiden, psykoosilääkkeiden, anksiolyyttien, sedatiivisten unilääkkeiden) kanssa ei ole tutkittu systemaattisesti ennen aikaisesta siemensyöksystä kärsivillä potilailla. Siksi tällaisten lääkevalmisteiden ja Priligy-tablettien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus dapoksetiin farmakokinetiikkaan

Tutkimukset *in vitro* ihmisen maksan, munuaisten ja suoliston mikrosomeilla viittaavat siihen, että dapoksetiini metaboloituu pääasiassa CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymien sekä flaviinimono-oksigenaasi 1:n (FMO1) välityksellä. Näitä entsyymejä estävät aineet saattavat siksi vähentää dapoksetiin puhdistumaa.

CYP3A4:n estäjät

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät:

Ketokonatsolin antaminen (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan) suurensi dapoksetiinin (60 mg:n kerta-annos) C_{max} -arvoa 35 % ja AUC_{inf} -arvoa 99 %. Kun sekä dapoksetiinin että desmetyylidapoksetiinin sitoutumaton osuus otetaan huomioon, aktiivisen fraktion C_{max} voi suurentua noin 25 % ja aktiivisen fraktion AUC-arvo voi kaksinkertaistua, jos valmistetta otetaan voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa.

Aktiivisen fraktion suurentuneet C_{max} - ja AUC-arvot voivat suurentua ennestään merkittävästi väestöryhmässä, jolta puuttuu toimiva CYP2D6-entsyymi (eli CYP2D6:n suhteen hitailla metaboloijilla), tai jos samanaikaisesti käytetään voimakkaita CYP2D6:n estäjiä.

Tästä johtuen Priligy-tablettien ja voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini, nefatsodoni, nelfinaviiri ja atatsanaviiri) samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät:

Priligy-tablettien samanaikainen käyttö kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (esim. erytromysiini, klaritromysiini, flukonatsoli, amprenaviiri, aprepitantti, verapamiili, diltiatseemi) kanssa voi myös johtaa suurentuneeseen altistukseen dapoksetiinille ja desmetyylidapoksetiinille, erityisesti CYP2D6:n suhteen hitailla metaboloijilla.

Edellä mainitut kaksi rajoitusta koskevat kaikkia potilaita, ellei potilaan geno- tai fenotyyppimäärityksen perusteella ole todettu olevan CYP2D6:n suhteen nopea metaboloija. Suositeltu Priligy-enimmäisannos on 30 mg myös CYP2D6:n suhteen nopeiksi metaboloijiksi todetuilla potilailla, jos dapoksetiinin kanssa samanaikaisesti käytetään voimakasta CYP3A4:n estäjää. Varovaisuutta on noudatettava jos dapoksetiinia käytetään 60 mg:n annoksina samanaikaisesti kohtalaisen CYP3A4:n estäjän kanssa.

Voimakkaat CYP2D6:n estäjät

Dapoksetiin (60 mg:n kerta-annos) C_{max} -arvo suureni 50 % ja AUC_{inf} -arvo suureni 88 % fluoksetiin (60 mg/vrk 7 vuorokauden ajan) käytön yhteydessä. Kun sekä dapoksetiinin että desmetyylidapoksetiinin sitoutumaton osuus otetaan huomioon, aktiivisen fraktion C_{max} voi suurentua noin 50 % ja aktiivisen fraktion AUC-arvo voi kaksinkertaistua, jos valmistetta otetaan voimakkaan CYP2D6:n estäjän kanssa. Tämä aktiivisen fraktion C_{max} - ja AUC-arvon suureneminen on samankaltaista kuin mitä odotetaan esiintyvän CYP2D6:n suhteen hitailla metaboloijilla, ja tämä saattaa johtaa annosriippuisten haittavaikutusten esiintyvyyden lisääntymiseen ja vaikeusasteen pahenemiseen (ks. kohta 4.4).

PDE5:n estäjät

Priligy-tabletteja ei tulisi käyttää PDE5:n estäjiä käyttäville potilaille, koska ortostaattinen sietokyky saattaa heikentyä (ks. kohta 4.4). Dapoksetiin (60 mg) farmakokinetiikkaa tutkittiin vaihtovuoroisessa kerta-annostutkimuksessa, kun sitä käytettiin yhdessä tadalafiilin (20 mg) ja sildenafilin (100 mg) kanssa. Tadalafiili ei vaikuttanut dapoksetiin farmakokinetiikkaan. Sildenafil aiheutti dapoksetiin farmakokinetiikkaan vähäisiä muutoksia (AUC_{inf} suureni 22 % ja C_{max} suureni 4 %), joiden ei odoteta olevan kliinisesti merkitseviä.

Priligy-tablettien ja PDE5:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa ortostaattista hypotensiota (ks. kohta 4.4). Priligy-tablettien tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu sekä ennen aikaisesta siemensyöksystä että erektiohäiriöstä kärsivillä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti Priligy-tableteilla ja PDE5:n estäjillä.

Dapoksetiinin vaikutus samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Tamsulosiini

Dapoksetiinin 30 mg:n tai 60 mg:n kerta- tai toistettujen annosten samanaikainen antaminen tamsulosiinia päivittäin saaville potilaille ei aiheuttanut muutoksia tamsulosiinin farmakokinetiikkaan. Dapoksetiinihoidon lisääminen tamsulosiinihoitoon ei johtanut ortostaattisten ominaisuuksien muutoksiin eikä ortostaattisissa vaikutuksissa ollut eroa silloin, kun tamsulosiinihoito yhdistettiin joko 30 mg:n tai 60 mg:n dapoksetiiniannoksiin tai jos tamsulosiini annettiin yksinään. Priligy-hoitoa on kuitenkin määrättävä varoen alfa-adrenergisen reseptorin antagonistia käyttäville potilaille, koska ortostaattinen sietokyky saattaa olla heikentynyt (ks. kohta 4.4).

CYP2D6-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkkeet

Toistetut dapoksetiiniannokset (60 mg/vrk 6 vuorokauden ajan), joiden jälkeen annettiin desipramiiniannos 50 mg, suurensivat desipramiinin keskimääräistä C_{max} -arvoa noin 11 % ja AUC_{inf} -arvoa noin 19 % verrattuna yksinään annettuun desipramiiniin. Dapoksetiini saattaa suurentaa samalla tavoin muiden CYP2D6-entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. Tämän kliininen merkitys on todennäköisesti vähäinen.

CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkkeet

Toistetut dapoksetiiniannokset (60 mg/vrk 6 vuorokauden ajan) pienensivät midatsolaamin (8 mg:n kerta-annos) AUC_{inf} -arvoa noin 20 % (vaihteluväli -60 – +18 %). Tällaisen midatsolaamiin kohdistuvan vaikutuksen kliininen merkitys on useimmilla potilailla todennäköisesti vähäinen. CYP3A:n aktiivisuuden lisääntymisellä saattaa olla kliinistä merkitystä joillekin henkilöille, jotka saavat samanaikaisesti pääasiassa CYP3A-entsyymien välityksellä metaboloituvia lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen alue on kapea.

CYP2C19-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkkeet

Toistetut dapoksetiiniannokset (60 mg/vrk 6 vuorokauden ajan) eivät estäneet 40 mg:n omepratsolikerta-annoksen metaboliaa. Dapoksetiini ei todennäköisesti vaikuta muiden CYP2C19:n substraattien farmakokinetiikkaan.

CYP2C9-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkkeet

Toistetut dapoksetiiniannokset (60 mg/vrk 6 vuorokauden ajan) eivät vaikuttaneet 5 mg:n glyburidikerta-annoksen farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan. Dapoksetiini ei todennäköisesti vaikuta muiden CYP2C9:n substraattien farmakokinetiikkaan.

Varfariini ja veren hyytymiseen ja/tai trombosyyttien toimintaan tunnetusti vaikuttavat lääkevalmisteet

Varfariinin ja dapoksetiinin pitkäaikaisen yhteiskäytön vaikutuksista ei ole tietoja. Siksi dapoksetiinihoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää varfariinia pitkäaikaishoitona (ks. kohta 4.4). Dapoksetiini (60 mg/vrk 6 vuorokauden ajan) ei vaikuttanut farmakokineettisessä tutkimuksessa 25 mg:n varfariinikerta-annoksen farmakokinetiikkaan eikä farmakodynamiikkaan (protrombiiniaikaan tai INR-arvoon).

SSRI-lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu verenvuotoon liittyviä poikkeavuuksia (ks. kohta 4.4).

Etanoli

Etanolikerta-annoksen 0,5 g/kg (noin 2 alkoholiannosta) samanaikainen antaminen ei vaikuttanut dapoksetiinin (60 mg:n kerta-annos) farmakokinetiikkaan. Dapoksetiinin ja etanolin samanaikainen käyttö voimistaa kuitenkin uneliaisuutta ja heikentää huomattavasti itsearvioitua vireystilaa.

Kognitiivisen heikkenemisen farmakodynaamisissa mittauksissa (Digit Vigilance Speed, Digit Symbol Substitution Test) osoitettiin myös summavaikutus, kun dapoksetiinia annettiin samanaikaisesti etanolin kanssa. Alkoholin ja dapoksetiinin samanaikainen käyttö lisää haittavaikutusten, kuten huimauksen, uneliaisuuden, refleksien hidastumisen tai harkintakyvyn muuttumisen, esiintymistodennäköisyyttä ja vaikeusastetta. Alkoholin käyttö yhdessä dapoksetiinin kanssa saattaa voimistaa näitä alkoholiin liittyviä vaikutuksia ja saattaa lisätä myös neurokardiogeenisiä haittavaikutuksia, kuten pyörtymisiä, ja suurentaa siten tapaturmaisten vammojen vaaraa. Potilaita on siksi neuvottava olemaan käyttämättä alkoholia Priligy-tablettien käytön aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.7).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Priligy-valmistetta ei ole tarkoitettu naisten käyttöön.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Ei tiedetä, erittyykö dapoksetiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Priligy-tableteilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Dapoksetiinia kliinisissä tutkimuksissa saaneilla tutkimuspotilailla on raportoitu huimausta, keskittymisvaikeuksia, pyörtymisiä, näön sumenemista ja uneliaisuutta. Potilaita on siksi kehoitettava välttämään vammoja mahdollisesti aiheuttavista tilanteista, kuten ajamista tai vaarallisten koneiden käyttämistä.

Alkoholin ja dapoksetiinin yhteiskäyttö saattaa voimistaa alkoholin neurokognitiivisia vaikutuksia ja lisätä neurokardiogeenisiä haittavaikutuksia, kuten pyörtymisiä, ja suurentaa siten tapaturmaisten vammojen vaaraa. Potilaita on siksi neuvottava olemaan käyttämättä alkoholia Priligy-tablettien käytön aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.7).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu pyörtymisiä ja ortostaattista hypotensiota (ks. kohta 4.4).

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ja suhteessa annokseen raportoituja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (30 mg:n dapoksetiiniryhmässä 11,0 % ja 60 mg:n dapoksetiiniryhmässä 22,2 %), heitehuimaus (5,8 % ja 10,9 %), päänsärky (5,6 % ja 8,8 %), ripuli (3,5 % ja 6,9 %), unettomuus (2,1 % ja 3,9 %) ja väsymys (2,0 % ja 4,1 %). Yleisimpiä hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (2,2 %:lla Priligy-hoitoa saaneista) ja heitehuimaus (1,2 %:lla Priligy-hoitoa saaneista).

Haittavaikutustaulukko

Priligy-valmisteen turvallisuutta tutkittiin 4224 ennenaikaisista siemensyöksyistä kärsivällä potilaalla, jotka osallistuivat viiteen kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun kliiniseen tutkimukseen. Näistä 4224 potilaasta 1616 sai 30 mg:n Priligy-annoksia tarvittaessa ja 2608 sai 60 mg Priligy-annoksia joko tarvittaessa tai kerran vuorokaudessa.

Taulukossa 1 esitetään raportoidut haittavaikutukset.

Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintymistiheys (MedDRA)

Elinjärjestelmä				
	Hyvin yleinen (>1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)
Psykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus, kiihtyneisyys, levottomuus, unettomuus, poikkeavat unet, sukupuolivietin heikkeneminen	Masennus, masentunut mieliala, euforinen mielentila, mielialan muutos, hermostuneisuus, välinpitämättömyys, apatia, sekavuustila, desorientaatio, poikkeavat ajatukset, liikavalppaus, unihäiriö, nukahtamisvaikeus, katkonainen uni, painajaiset, hampaiden narskuttelu, sukupuolivietin häviäminen, orgasmikyvyttömyys	
Hermosto	Heitehuimaus, päänsärky	Uneliaisuus, keskittymishäiriö, vapina, parestesia	Pyörtyminen, vasovagaalinen pyörtyminen, asentohuimaus, akatisia, makuhäiriö, liikaunisuus, letargia, sedaatio, tajunnantason aleneminen	Rasitushuimaus, äkillinen nukahtelu
Silmät		Näön sumeneminen	Mydriaasi (ks. kohta 4.4), silmäkipu, näköhäiriö	
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus	Kiertohuimaus (vertigo)	
Sydän			Sinuspysähdys, sinusbradykardia, takykardia	
Verisuonisto		Punastelu	Hypotensio, systolinen hypertensio, kuumat aallot	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Sivuonteloiden tukkoisuus, haukottelu		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Ripuli, oksentelu, ummetus, vatsakipu, ylävatsakipu, dyspepsia, ilmavaivat, epämiellyttävä tunne mahassa, vatsan pingottuneisuus, suun kuivuminen	Epämiellyttävä tunne vatsassa, epämiellyttävä tunne keskiylävatsassa	Ulostamispakko
Iho ja ihonalainen kudokset		Liikahikoilu	Kutina, kylmä hiki	
Sukupuolielimet ja rinnat		Erektiohäiriöt	Puuttuva siemensyöksy, miehen orgasmihäiriö, miehen sukuelinten parestesia	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys, ärtyisyys	Voimattomuus, kuuma olo, hermostuneisuuden tunne, poikkeava olo, juopuneisuuden tunne	
Tutkimukset		Verenpaineen nousu	Sydämen lyöntitaajuuden kiihtyminen, diastolisen verenpaineen nousu, ortostaattisen verenpaineen nousu	

Pitkäkestoisessa, 9 kuukautta kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa raportoidut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa raportoitujen kanssa eikä muita haittavaikutuksia raportoitu.

Joidenkin haettavaikutusten kuvaus

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu tajunnanmenetyksenä kuvattuja pyörtymisiä, johon liittyi Holter-rekisteröintilaitetta käyttäneillä potilailla bradykardiaa tai sinus pysähdys ja jonka katsottiin liittyvän lääkevalmisteeseen. Suurin osa tapauksista tapahtui kolmen tunnin kuluessa annoksen ottamisesta, ensimmäisen annoksen jälkeen tai ne liittyivät kliinisessä tilanteessa tehtyjen tutkimusten toimenpiteisiin (esim. verinäytteen ottamiseen ja ortostaattisen kokeen toimenpiteisiin tai verenpaineen mittaamiseen). Pyörtymistä edelsi usein ennakko-oireita (ks. kohta 4.4).

Pyörtymisen ja mahdollisten ennakko-oireiden ilmaantuvuus vaikuttaa annosriippuvaiselta mistä osoituksena niiden ilmaantuvuus oli suurempaa vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa suositeltuja annoksia suurempia annoksia käyttäneillä potilailla.

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu ortostaattista hypotensiota (ks. kohta 4.4).

Tajunnanmenetyksiksi kuvattujen pyörtymisten esiintyvyys vaihteli Priligy-tablettien kliinisessä kehitysvaiheessa tutkitun potilasjoukon mukaan. Vaiheen 3 lumelääkekontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin mukaan otetuilla tutkimuspotilailla esiintyvyys vaihteli 0,06 %:sta (30 mg) 0,23 %:iin (60 mg), ja oli 0,64 % (kaikki annokset yhteensä) vaiheen 1 tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä, jotka eivät kärsineet ennenaikaisesta siemensyöksystä.

Muut erityiset potilasryhmät

Varovaisuutta kehoitetaan noudattamaan, jos voimakkaita CYP2D6:n estäjiä käyttävän potilaan annos suurennetaan 60 mg:aan tai jos CYP2D6:n suhteen tunnetusti hitaan metaboloijan annos suurennetaan 60 mg:aan (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.2).

Lääkehoidon lopettamisen vaikutukset

Kroonisen masennuksen hoitoon pitkäaikaisesti käytettyjen SSRI-lääkkeiden käytön äkillisen lopettamisen on raportoitu aiheuttaneen seuraavia oireita: masentunut mieliala, ärtyisyys, kiihtyneisyys, heitehuimaus, aistihäiriöt (esim. parestesiat, kuten sähköiskutuntemukset), ahdistuneisuus, sekavuus, päänsärky, letargia, tunteiden epävakaus, unettomuus ja hypomania.

Turvallisuustutkimusten tulokset viittasivat siihen, että 62 vuorokautta jatkuneen valmisteen päivittäisen käytön jälkeen lumelääkkeen käyttöön siirtyneillä tutkimuspotilailla esiintyi lääkehoidon lopettamiseen liittyvinä oireina hieman aiempaa enemmän lievää tai keskivaikeaa unettomuutta ja huimausta.

Epäillyistä haettavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haettavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haettavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haettavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Priligy-valmisteen kliinistä farmakologiaa selvittäneessä tutkimuksessa ei esiintynyt odottamattomia haettavaikutuksia, kun käytetyt vuorokausiannokset olivat enintään 240 mg (kaksi 120 mg:n annosta kolmen tunnin välein). SSRI-lääkkeiden yliannostuksesta aiheutuvia oireita ovat yleensä

serotoniinivälitteiset haittavaikutukset, kuten uneliaisuus, ruoansulatuselimistön häiriöt, kuten pahoinvointi ja oksentelu, sekä takykardia, vapina, kiihtyneisyys ja huimaus.

Yliannostapauksissa on annettava tarpeen mukaan tavanomaista elintoimintoja tukevaa hoitoa. Koska dapoksetiinihydrokloridi sitoutuu voimakkaasti proteiineihin ja sen jakaantumistilavuus on suuri, tehostetusta diureesista, dialyysistä, hemoperfuusiosta ja verenvaihdosta ei todennäköisesti ole hyötyä. Spesifistä vastalääkettä dapoksetiinille ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut virtsaelinten sairauksien lääkkeet, ATC-koodi: G04BX14

Vaikutusmekanismi

Dapoksetiini on voimakas selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä (SSRI-lääke), jonka IC_{50} on 1,12 nM, kun taas sen ihmisellä esiintyvät pääasialliset metaboliitit, desmetyylidapoksetiini ($IC_{50} < 1,0$ nM) ja didesmetyylidapoksetiini ($IC_{50} = 2,0$ nM) ovat samantarvoisia tai heikompia (dapoksetiini-N-oksidi ($IC_{50} = 282$ nM)).

Ihmisen siemensyöksy tapahtuu pääasiassa sympaattisen hermoston välityksellä. Siemensyöksyn tapahtumasarja saa alkunsa aivorunkovälitteisestä selkäytimen refleksikeskuksesta, johon useat aivojen tumakkeet (mediaalinen preoptinen ja paraventrikulaarinen tumake) aluksi vaikuttavat.

Dapoksetiinin vaikutusmekanismin ennenaikaisen siemensyöksyn yhteydessä oletetaan liittyvän serotoniinin neuronaalisen takaisinoton estymiseen ja siitä aiheutuvaan välittäjäaineiden vaikutusten voimistumiseen pre- ja postsynaptisissa reseptoreissa.

Dapoksetiini estää rotalla siemennesteen refleksinomaista purkautumista vaikuttamalla lateraalisen *nucleus paragigantocellularisen* (LPGi) supraspinaalisella alueella. Rakkularauhasta, siemenjohdinta, eturauhasta, bulbouretraalilihaksia ja virtsarakon kaulaa hermottavat postganglionaariset sympaattiset hermosäikeet saavat ne supistumaan koordinoitusti, jolloin tapahtuu siemensyöksy. Dapoksetiini muuttaa tätä rotan siemensyöksyrefleksiä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Priligy-valmisteen tehoa ennenaikaisen siemensyöksyn hoitoon on tutkittu viidessä kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa kliinisessä lääketutkimuksessa, joihin satunnaistettiin kaikkiaan 6081 tutkimuspotilasta. Tutkimuspotilaat olivat iältään 18-vuotiaita tai vanhempia ja heillä oli esiintynyt aiemmin ennenaikaisia siemensyöksyjä useimpien yhdyntöjen yhteydessä tutkimukseen tuloa edeltävien kuuden kuukauden aikana. Ennenaikainen siemensyöksy määriteltiin DSM-IV:n diagnostisten kriteerien mukaan: lyhyt ejakulaatioaika (ejakulaatiolatenssi [intravaginal ejaculatory latency time, IELT, aika siittimen emättimeen viennistä siemensyöksyyn] oli enintään kaksi minuuttia, mikä mitattiin neljässä tutkimuksessa sekuntikellon avulla), heikko siemensyöksyn hallinta, huomattava ahdistuneisuus ja häiriön aiheuttamat ihmishuhdevaikeudet.

Potilaita, joilla oli muunlaisia seksuaalisia toimintahäiriöitä, esim. erektiohäiriöitä, tai jotka käyttivät muuta lääkehoitoa ennenaikaisen siemensyöksyn hoitoon, ei otettu mukaan näihin tutkimuksiin.

Tulokset olivat yhdenmukaiset kaikissa satunnaistetuissa tutkimuksissa. Teho osoitettiin 12 viikon hoidon jälkeen. Yhteen tutkimukseen otettiin mukaan potilaita EU:n alueelta ja sen ulkopuolelta, ja hoito tutkimuksessa kesti 24 viikkoa. Tässä tutkimuksessa satunnaistettiin 1162 tutkimuspotilasta, joista 385 sai lumelääkettä, 388 sai 30 mg:n Priligy-annoksia tarvittaessa ja 389 sai 60 mg:n Priligy-annoksia tarvittaessa.

Keskimääräisen ejakulaatiolatenssin keskiarvo ja mediaani tutkimuksen lopussa on esitetty jäljempänä taulukossa 2. Vähintään tietyn keskimääräisen ejakulaatiolatenssitason saavuttaneiden tutkimuspotilaiden kumulatiivinen jakautuminen tutkimuksen päättyessä on esitetty jäljempänä taulukossa 3. Muiden tutkimusten ja viikolla 12 käytettävissä olleiden tietojen yhdistetyn analyysin tulokset olivat yhdenmukaiset.

Taulukko 2. Keskimääräisen ejakulaatiolatenssin pienimmän neliösumman keskiarvo ja mediaani tutkimuksen päättyessä*

Keskimääräinen ejakulaatiolatenssi	Lumelääke	Priligy 30 mg	Priligy 60 mg
Mediaani	1,05 minuuttia	1,72 minuuttia	1,91 minuuttia
Ero lumelääkkeeseen [95 %:n luottamusväli]		0,6 minuuttia** [0,37, 0,72]	0,9 minuuttia** [0,66, 1,06]
Pienimmän neliösumman keskiarvo	1,7 minuuttia	2,9 minuuttia	3,3 minuuttia
Ero lumelääkkeeseen [95 %:n luottamusväli]		1,2 minuuttia** [0,59, 1,72]	1,6 minuuttia** [1,02, 2,16]

*Lähtötilanteen arvo siirrettiin eteenpäin (Baseline value carried forward), jos potilaasta ei ollut tietoja lähtötilanteen jälkeen.

**Ero oli tilastollisesti merkitsevä (p-arvo $\leq 0,001$).

Taulukko 3. Vähintään tietyn keskimääräisen ejakulaatiolatenssitason saavuttaneet tutkimuspotilaat tutkimuksen päättyessä*

Ejakulaatiolatenssi (minuuttia)	Lumelääke %	Priligy 30 mg %	Priligy 60 mg %
$\geq 1,0$	51,6	68,8	77,6
$\geq 2,0$	23,2	44,4	47,9
$\geq 3,0$	14,3	26,0	37,4
$\geq 4,0$	10,4	18,4	27,6
$\geq 5,0$	7,6	14,3	19,6
$\geq 6,0$	5,0	11,7	14,4
$\geq 7,0$	3,9	9,1	9,8
$\geq 8,0$	2,9	6,5	8,3

* Lähtötilanteen arvo siirrettiin eteenpäin (Baseline value carried forward), jos potilaasta ei ollut tietoja lähtötilanteen jälkeen.

Ejakulaatiolatenssin pidentymisen suuruus oli yhteydessä lähtötilanteen ejakulaatiolatenssiin ja vaihteli yksittäisten tutkimuspotilaiden välillä. Potilaiden ilmoittamat hoitotulokset ja vasteen saaneiden analyysi kuvastavat paremmin Priligy-hoidon vaikutusten kliinistä merkitystä.

Vasteen saaneeksi määriteltiin tutkimuspotilas, jolla siemensyöksyn hallinta parani vähintään kahdella luokalla sekä siemensyöksyyn liittyvä ahdistuneisuus väheni vähintään yhdellä luokalla. Tilastollisesti merkitsevästi suurempi prosenttiosuus kummankin Priligy-ryhmän tutkimuspotilaista sai vasteen verrattuna lumelääkkeeseen tutkimuksen lopussa viikolla 12 tai 24. Vasteen sai suurempi prosenttiosuus 30 mg dapoksetiinia (11,1 %, 95 %:n luottamusväli [7,24; 14,87]) ja 60 mg dapoksetiinia (16,4 %, 95 %:n luottamusväli [13,01; 19,75]) saaneissa ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään viikolla 12 (yhdistetty analyysi).

Priligy-hoidon vaikutusten kliinistä merkitystä kuvastaa hoitoryhmittäin ryhmitelty potilaan hoitotuloksen Clinical Global Impression of Change (CGIC) -arviointi, jossa potilaita pyydettiin vertaamaan ennenaikaista siemensyöksyä hoidon alussa sekä hoitotulosta kuvaavia vaihtoehtoja asteikolla paljon paremmasta paljon huonompaan. Tutkimuksen päättyessä (viikko 24) 28,4 % (30 mg:n ryhmässä) ja 35,5 % (60 mg:n ryhmässä) potilaista ilmoitti tilansa olevan ”parempi” tai ”paljon parempi” verrattuna 14 %:iin lumelääkeryhmän potilaista, kun taas 53,4 % (30 mg:n ryhmässä) ja 65,6 % (60 mg:n ryhmässä) dapoksetiinia saaneista raportoi tilansa olevan vähintään ”hieman parempi” verrattuna 28,8 %:iin lumelääkeryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Dapoksetiini imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus (C_{max}) plasmassa saavutetaan noin 1–2 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta. Absoluuttinen hyötyosuus on 42 % (vaihteluväli 15–76 %), ja altistuksen (AUC ja C_{max}) havaitaan suurenevan suhteessa annokseen 30 mg:n ja 60 mg:n annosvahvuuden välillä. Sekä dapoksetiinin että aktiivisen metaboliitin, desmetyylidapoksetiinin (DED,) AUC-arvot suurenevat useiden annosten jälkeen noin 50 % verrattuna kerta-annoksen AUC-arvoihin.

Rasvainen ateria pienensi dapoksetiinin C_{max} -arvoa hieman (10 %), suurensi AUC-arvoa hieman (12 %) ja hidasti hieman dapoksetiinin huippupitoisuuden saavuttamista. Nämä muutokset eivät ole kliinisesti merkitseviä. Priligy voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokaa/ateriaa.

Jakautuminen

Yli 99 % dapoksetiinista sitoutuu ihmisen seerumin proteiineihin *in vitro*. Aktiivisesta metaboliitista desmetyylidapoksetiinista 98,5 % sitoutuu proteiineihin. Dapoksetiinin keskimääräinen jakaantumistilavuus vakaassa tilassa on 162 l.

Biotransformaatio

Tutkimukset *in vitro* viittaavat siihen, että dapoksetiini poistuu elimistöstä maksan ja munuaisten useiden entsyymijärjestelmien välityksellä, pääasiassa CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymien sekä flaviinimono-oksigenaasin (FMO1) välityksellä. Kun ^{14}C -dapoksetiinia annettiin suun kautta, dapoksetiini metaboloitui tehokkaasti useiksi metaboliiteiksi pääasiassa biotransformaatioreittien kautta, joita olivat N-oksidaatio, N-demetylaatio, naftyylihydroksylaatio, glukuronidaatio ja sulfaatio. Presysteemisestä ensikierron metaboliasta havaittiin viitteitä, kun valmiste annettiin suun kautta.

Muuttumaton dapoksetiini ja dapoksetiini-N-oksidi olivat pääasialliset plasmassa havaittavat muodot. Sitoutumista ja kuljetusta selvittäneet tutkimukset *in vitro* osoittivat, että dapoksetiini-N-oksidi on inaktiivinen. Muita metaboliitteja ovat desmetyylidapoksetiini ja didesmetyylidapoksetiini, joiden osuus on alle 3 % verenkierrossa olevasta lääkkeeseen liittyvästä kokonaisuutena plasmassa. Sitoutumistutkimukset *in vitro* viittaavat siihen, että desmetyylidapoksetiini sitoutuu yhtä tehokkaasti kuin dapoksetiini, ja didesmetyylidapoksetiinin sitoutumisteho on noin 50 % dapoksetiinin sitoutumistehosta (ks. kohta 5.1). Altistus sitoutumattomalle desmetyylidapoksetiinille on noin 50 % (AUC) ja 23 % (C_{max}) altistuksesta sitoutumattomalle dapoksetiinille.

Eliminaatio

Dapoksetiinin metaboliitit eliminoituvat pääasiassa yhdisteinä virtsan kautta. Muuttumatonta vaikuttavaa ainetta ei havaittu virtsassa. Dapoksetiinin puoliintumisaika on suun kautta tapahtuneen annon jälkeen alkuvaiheessa (dispositio) noin 1,5 tuntia, jolloin pitoisuus plasmassa on alle 5 % huippupitoisuudesta, joka todetaan 24 tuntiin mennessä annoksen antamisen jälkeen. Terminaalinen puoliintumisaika on noin 19 tuntia. Desmetyylidapoksetiinin terminaalinen puoliintumisaika on noin 19 tuntia.

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Metaboliitti desmetyylidapoksetiini myötävaikuttaa Priligy-valmisteeseen farmakologiseen vaikutukseen, erityisesti kun altistus desmetyylidapoksetiinille on suurentunut. Seuraavassa esitetään aktiivisen fraktion tunnuslukujen suureneminen joidenkin erityisryhmien osalta. Aktiivinen fraktio tarkoittaa yhteenlaskettua altistusta sitoutumattomalle dapoksetiinille ja desmetyylidapoksetiinille. Desmetyylidapoksetiini on yhtä tehokas kuin dapoksetiini. Tämä arvio perustuu oletukseen, että desmetyylidapoksetiini jakaantuu samassa määrin keskushermostoon, mutta varmuudella ei tiedetä onko asia näin.

Rotu

Kliinistä farmakologiaa selvittävässä tutkimuksessa 60 mg:n dapoksetiinikerta-annoksen jälkeen tehdyt analyysit eivät viitanneet tilastollisesti merkitseviin eroihin valkoihoisten, mustaihoisten, latinalaisamerikkalaisten ja aasialaisten välillä. Kliininen tutkimus, joka toteutettiin dapoksetiinin farmakokinetiikan vertailemiseksi japanilaisilla ja valkoihoisilla, osoitti plasman dapoksetiinipitoisuuksien olevan 10–20 % suuremmat (AUC ja huippupitoisuus) japanilaisilla heidän alhaisemman painonsa vuoksi. Tällä hieman suuremmalla altistuksella ei odoteta olevan merkitsevää kliinistä vaikutusta.

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Kliinistä farmakologiaa selvittävässä tutkimuksessa 60 mg:n dapoksetiinikerta-annoksen jälkeen tehdyt analyysit eivät viitanneet merkitseviin eroihin terveiden iäkkäiden miesten ja terveiden nuorten aikuisten miesten farmakokineettisissä muuttujissa (C_{max} , AUC_{inf} , T_{max}). Tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu tässä potilasjoukossa (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

60 mg:n dapoksetiiniannoksella toteutettu kerta-annosten kliinistä farmakologiaa selvittävä tutkimus tehtiin lievää (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min), kohtalaista (kreatiniinipuhdistuma 30 – < 50 ml/min) ja vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sekä tutkimuspotilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min). Dapoksetiinin AUC-arvon ei havaittu suurenevan selkeästi munuaisten toiminnan heikkenemisen myötä. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tutkimuspotilaiden AUC-arvo oli noin kaksinkertainen verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali, mutta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on vähän tietoa. Dapoksetiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu dialyysihoidon tarvitsevilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden sitoutumattoman dapoksetiinin C_{max} pieneni 28 % ja AUC pysyi muuttumattomana. Sitoutumattoman aktiivisen fraktion (sitoutumattoman dapoksetiinin ja desmetyylidapoksetiinin altistuksen summa) C_{max} pieneni 30 % ja AUC pieneni 5 %. Potilailla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta, sitoutumattoman dapoksetiinin C_{max} pysyi melko muuttumattomana (pieneni 3 %) ja AUC suureni 66 %. Sitoutumattoman aktiivisen fraktion C_{max} säilyi melko muuttumattomana ja AUC kaksinkertaistui.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden sitoutumattoman dapoksetiinin C_{\max} pieneni 42 %, mutta AUC suureni noin 223 %. Aktiivisen fraktion C_{\max} ja AUC muuttuivat vastaavasti (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

CYP2D6:n polymorfismi

60 mg:n dapoksetiinikerta-annoksilla tehdyssä kliinistä farmakologiaa selvittäneessä tutkimuksessa CYP2D6:n suhteen hitaiden metaboloijien pitoisuudet plasmassa olivat suuremmat verrattuna CYP2D6:n suhteen nopeisiin metaboloijiin (dapoksetiinin C_{\max} noin 31 % suurempi ja AUC_{inf} 36 % suurempi, ja desmetyylidapoksetiinin C_{\max} 98 % suurempi ja AUC_{inf} 161 % suurempi). Priligy-valmisteen aktiivisen fraktion C_{\max} voi suurentua noin 46 % ja AUC noin 90 %. Tällainen suureneminen voi johtaa annosriippuvaisten haittavaikutusten esiintyvyyden lisääntymiseen ja vaikeusasteen pahenemiseen (ks. kohta 4.2). Priligy-valmisteen turvallisuutta CYP2D6:n suhteen hitailla metaboloijille on harkittava erityisesti, jos samanaikaisesti käytetään dapoksetiinin metaboliaa mahdollisesti estäviä lääkevalmisteita, kuten voimakkaita tai kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dapoksetiinin farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta, riippuvuus- ja vieroitusalttiutta, valotoksisuutta sekä kehitys- ja lisääntymistoksisuutta on tutkittu perusteellisesti prekliinisiin kokeisiin käytettävillä eläinlajeilla (hiiri, rotta, kaniini, koira ja apina) kunkin lajin suurimpaan siedettyyn annokseen saakka. Koska dapoksetiinin biokonversio prekliinisiin kokeisiin käytettävissä lajeissa on nopeampi kuin ihmisellä, lajin suurimmalla siedetyllä annoksella aikaansaadut farmakokineettisen altistuksen vertausluvut (C_{\max} ja $AUC_{0-24 \text{ hr}}$) lähenivät joissakin tutkimuksissa ihmisellä havaittuja vertauslukuja. Ruumiinpainoon nähden normaalistetut annoskertoimet olivat kuitenkin yli 100-kertaiset. Näissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä turvallisuusriskejä.

Dapoksetiini ei ollut rotalla karsinogeeninen, kun valmistetta annettiin tutkimuksissa suun kautta päivittäin noin kahden vuoden ajan enintään annoksina 225 mg/kg/vrk, jolloin altistus (AUC) oli noin kaksinkertainen verrattuna ihmisen (miehen) altistukseen ihmisille suositellun enimmäisannoksen (Maximum Recommended Human Dose, MRHD) 60 mg jälkeen. Dapoksetiini ei myöskään aiheuttanut Tg.rasH2-hiirille kasvaimia, kun valmistetta annettiin suurimpina mahdollisina annoksina 100 mg/kg kuuden kuukauden ajan ja 200 mg/kg neljän kuukauden ajan. Hiiren altistus dapoksetiinille vakaassa tilassa kuuden kuukauden ajan suun kautta tapahtuneen 100 mg/kg/vrk annon jälkeen oli pienempi kuin kliinisesti annetun 60 mg:n kerta-annoksen jälkeen havaittu altistus.

Uros- tai naarasrotilla ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen, lisääntymiseen eikä lisääntymiselinten morfologiaan, eikä rotalla tai kaniinilla havaittu merkkejä haitallisista embryotoksisista tai fetotoksisista vaikutuksista. Lisääntymistoksisuustutkimuksiin ei liittynyt haittavaikutusten riskin arviointia peri-/postnataaliaikana tapahtuneen altistuksen jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini
Rautaoksidi, musta (E172)
Rautaoksidi, keltainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lapsiturvallinen PVC-PE-PVDC/alumiini-läpipainotittopakkaus. Pakkauksessa on 1, 2, 3 tai 6 kalvopäällysteistä tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Lääkettä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30 mg: 24353
60 mg: 24354

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.2.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.12.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.3.2014