SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Priligy 30 mg filmomhulde tabletten
Priligy 60 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere filmomhulde tablet bevat dapoxetinehydrochloride equivalent aan 30 mg of 60 mg dapoxetine.

Hulpstof met bekend effect:
Lactose. Elke tablet van 30 mg bevat 45,88 mg lactose. Elke tablet van 60 mg bevat 91,75 mg lactose.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.
De filmomhulde tabletten van 30 mg zijn lichtgrijs, rond, bol, met een doorsnede van ongeveer 6,5 mm en op één kant staat '30' in een driehoek.
De filmomhulde tabletten van 60 mg zijn grijs, rond, bol, met een doorsnede van ongeveer 8 mm en op één kant staat '60' in een driehoek.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Priligy is geïndiceerd voor de behandeling van premature ejaculatie (PE) bij volwassen mannen van 18 tot en met 64 jaar.

Priligy dient alleen te worden voorgeschreven aan patiënten die aan al de volgende criteria voldoen:
- intravaginale ejaculatielatentietijd (*intravaginal ejaculatory latency time*, IELT) korter dan twee minuten; en
- voortdurend of herhaaldelijk ejaculeren bij minimale seksuele stimulatie voor, tijdens of kort na penetratie en voordat de patiënt dit wil; en
- aanzienlijk persoonlijk leed of relatieproblemen als gevolg van PE; en
- slechte beheersing van de ejaculatie; en
- een voorgeschiedenis van premature ejaculatie bij de meerderheid van de pogingen tot geslachtsgemeenschap in de voorbije 6 maanden.

Priligy mag alleen worden toegediend als 'indien nodig'-behandeling als seksuele activiteit wordt verwacht. Priligy mag niet worden voorgeschreven om ejaculatie uit te stellen bij mannen die niet met PE zijn gediagnosticeerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen mannen (18 tot en met 64 jaar)

De aanbevolen startdosis voor alle patiënten is 30 mg, in te nemen indien nodig, ongeveer 1 tot 3 uur vóór seksuele activiteit. De behandeling met Priligy mag niet ingesteld worden met de 60 mg dosis.

Priligy is niet bedoeld voor continu dagelijks gebruik. Priligy mag alleen worden ingenomen als seksuele activiteit wordt verwacht. Priligy mag niet vaker dan één keer per 24 uur worden ingenomen.

Als de individuele respons op 30 mg onvoldoende is en de patiënt geen matig ernstige of ernstige bijwerkingen of prodromale symptomen van een syncope heeft ondervonden, kan de dosis worden verhoogd tot een maximale aanbevolen dosis van 60 mg, in te nemen indien nodig, ongeveer 1 tot 3 uur voorafgaand aan seksuele activiteit. De incidentie en ernst van ongewenste voorvallen zijn hoger met de dosis van 60 mg.

Als de patiënt orthostatische reacties ondervond op de startdosis, mag de dosis niet worden verhoogd tot 60 mg (zie rubriek 4.4).

Na de eerste vier behandelweken (of ten minste na 6 doses van de behandeling) dient er een zorgvuldige beoordeling van de individuele risico's en voordelen van Priligy te worden uitgevoerd door de arts om te bepalen of het aangewezen is om de behandeling met Priligy voort te zetten.

Gegevens betreffende de werkzaamheid en veiligheid van Priligy bij gebruik gedurende meer dan 24 weken zijn beperkt. De klinische noodzaak van voortzetting en de baten/risicobalans van de behandeling met Priligy dienen ten minste iedere zes maanden opnieuw te worden beoordeeld.

Ouderen (65 jaar en ouder)

De werkzaamheid en veiligheid van Priligy zijn niet vastgesteld bij patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Het gebruik van Priligy bij deze populatie binnen de indicatie van premature ejaculatie is niet relevant.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er wordt geadviseerd voorzichtig te zijn bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie. Priligy wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Priligy is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige en ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B en C) (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Bekende trage CYP2D6-metaboliseerders of patiënten die worden behandeld met krachtige CYP2D6-remmers

Bij het verhogen van de dosis tot 60 mg bij patiënten die traag metaboliseren via CYP2D6 ('poor metabolizers') of bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met krachtige CYP2D6-remmers, wordt geadviseerd voorzichtig te zijn (zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.2).

Patiënten die worden behandeld met matige of krachtige CYP3A4-remmers

Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers is gecontra-indiceerd. Bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met matige CYP3A4-remmers dient de dosis te worden beperkt tot 30 mg en wordt geadviseerd voorzichtig te zijn (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.5).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel doorgeslikt worden om de bittere smaak te vermijden. Aangeraden wordt om de tabletten in te nemen met ten minste 1 vol glas water. Priligy kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel
Zie vóór het instellen van een behandeling rubriek 4.4 betreffende orthostatische hypotensie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige pathologische hartziekten, zoals:
- hartfalen (NYHA klasse II-IV)
- geleidingsstoornissen, zoals AV block of sicksinussyndroom
- ernstige ischemische hartziekte
- ernstige hartklepaandoening
- een voorgeschiedenis van syncope.

Een voorgeschiedenis van manie of ernstige depressie.

Gelijktijdige behandeling met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), of binnen 14 dagen na het beëindigen van een behandeling met MAO-remmers. Evenzo mag een MAO-remmer niet worden toegediend binnen 7 dagen nadat het gebruik van Priligy is beëindigd (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige behandeling met thioridazine, of binnen 14 dagen na het beëindigen van een behandeling met thioridazine. Evenzo mag thioridazine niet worden toegediend binnen 7 dagen nadat het gebruik van Priligy is beëindigd (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige behandeling met serotonineheropnameremmers [selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotoninenoradrenalineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva (TCA's)] of andere genees- of kruidenmiddelen met een serotonerg effect [bijvoorbeeld L-tryptofaan, triptanen, tramadol, linezolid, lithium, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)] of minder dan 14 dagen na het beëindigen van een behandeling met deze genees- of kruidenmiddelen. Evenzo mogen deze genees- en kruidenmiddelen niet worden toegediend binnen 7 dagen nadat het gebruik van Priligy is beëindigd (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers, zoals ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromycine, nefazadon, nelfinavir, atazanavir, enz. (zie rubriek 4.5).

Matige en ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemene aanbevelingen

Priligy is alleen geïndiceerd voor mannen met premature ejaculatie die aan alle criteria genoemd in rubriek 4.1 en 5.1 voldoen. Priligy mag niet worden voorgeschreven aan mannen die niet met premature ejaculatie zijn gediagnosticeerd. Bij mannen zonder premature ejaculatie is de veiligheid niet vastgesteld en zijn er geen gegevens over de ejaculatievertragende effecten.

Andere vormen van seksuele disfunctie

Personen met andere vormen van seksuele disfunctie, waaronder erectiele disfunctie, dienen voorafgaand aan de behandeling zorgvuldig te worden onderzocht door artsen. Priligy mag niet worden gebruikt bij mannen met erectiele disfunctie (ED) die PDE5-remmers gebruiken (zie rubriek 4.5).

Orthostatische hypotensie

Vóór het instellen van de behandeling dient een zorgvuldig medisch onderzoek, met inbegrip van de voorgeschiedenis van orthostatische voorvallen, te worden uitgevoerd door de arts. Een orthostatische test moet worden uitgevoerd vóór het starten van de behandeling (bloeddruk en polsslag, liggend en staand). Bij een voorgeschiedenis van bekende of vermoede orthostatische reactie moet behandeling met Priligy worden vermeden.

Orthostatische hypotensie is in klinische studies gemeld. De voorschrijver moet de patiënt van tevoren informeren dat, als hij mogelijke prodromale symptomen ondervindt, zoals een licht gevoel in het hoofd snel na het opstaan, hij onmiddellijk moet gaan liggen met zijn hoofd lager dan de rest van zijn lichaam of gaan zitten met zijn hoofd tussen zijn knieën tot de symptomen voorbij zijn. De voorschrijver moet de patiënt ook informeren niet te snel op te staan nadat hij langdurig heeft gelegen of gezeten.

Suïcide/suïcidale gedachten

In kortetermijnstudies bij kinderen en adolescenten met een majeure depressieve stoornis en andere psychische stoornissen, verhoogden antidepressiva, waaronder SSRI's, het risico op suïcidale gedachten en suïcidale neigingen ten opzichte van placebo. Kortetermijnstudies toonden geen verhoging van het risico op suïcidale neigingen bij antidepressiva ten opzichte van placebo bij volwassenen ouder dan 24 jaar. In klinische studies met Priligy voor de behandeling van premature ejaculatie, was er geen duidelijke aanwijzing voor tijdens de behandeling optredende suïcidale neigingen bij de evaluatie van mogelijk suïcidegerelateerde ongewenste voorvallen, beoordeeld met de *Columbia Classification Algorhythm of Suicide Assessment (C-CASA)*, *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* of *Beck Depression Inventory-II*.

Syncope

Patiënten moeten worden gewaarschuwd situaties te vermijden die tot verwondingen kunnen leiden, waaronder het besturen van een voertuig of het gebruik van gevaarlijke machines, in het geval syncope of prodromale symptomen, zoals duizeligheid of licht gevoel in het hoofd optreden (zie rubriek 4.8).

Mogelijke prodromale symptomen, zoals nausea, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, en transpiratie werden bij patiënten die met Priligy werden behandeld vaker gerapporteerd dan met placebo.

Van gevallen van syncope, gekenmerkt door bewustzijnsverlies, met bradycardie of sinusstilstand die in de klinische studies werden waargenomen bij patiënten die een Holter-monitor dragen, wordt aangenomen dat ze een vasovagale etiologie hadden en de meerderheid trad op tijdens de eerste 3 uur na inname, na de eerste inname, of in associatie met studiegerelateerde procedures in klinische setting (zoals bloedafname, orthostatische manoeuvres en bloeddrukmetingen). Eventuele prodromale symptomen, zoals nausea, duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd, palpitaties, asthenie, verwardheid en transpiratie vonden gewoonlijk plaats binnen 3 uur na inname, en gingen veelal aan de syncope vooraf. Patiënten moeten ervan op de hoogte worden gebracht dat ze op elk moment - met of zonder prodromale symptomen - kunnen flauwvallen tijdens hun behandeling met Priligy. Voorschrijvers dienen patiënten te informeren over het belang van handhaving van een goede hydratatie en hoe ze prodromale tekenen en symptomen kunnen herkennen, om de kans op ernstige verwonding bij vallen door bewustzijnsverlies te verlagen. Als de patiënt eventuele prodromale

symptomen bemerkt, moet hij onmiddellijk gaan liggen met zijn hoofd lager dan de rest van het lichaam of gaan zitten met zijn hoofd tussen zijn knieën tot de symptomen voorbij zijn. De patiënt moet worden gewaarschuwd dat hij, in het geval dat flauwvallen of andere effecten op het czs zouden optreden, situaties moet vermijden waaruit verwonding kan voortkomen, zoals het besturen van een voertuig of het bedienen van gevaarlijke machines (zie rubriek 4.7).

Patiënten met cardiovasculaire risicofactoren

In de fase 3-klinische studies werden geen personen met onderliggende cardiovasculaire aandoeningen opgenomen. Het risico op ongewenste cardiovasculaire gevolgen van syncope (cardiale syncope en syncope met andere oorzaken) is bij patiënten met een onderliggende structurele cardiovasculaire aandoening (bijvoorbeeld gedocumenteerde outflow-obstructie, hartklepziekte, stenose van de carotiden en coronaire hartziekte) verhoogd. Er zijn onvoldoende gegevens om vast te stellen of dit verhoogde risico zich uitstrekt tot vasovagale syncope bij patiënten met een onderliggende cardiovasculaire aandoening.

Gebruik met partydrugs

De patiënten dienen advies te krijgen Priligy niet te gebruiken in combinatie met partydrugs.

Partydrugs met een serotonerge activiteit, zoals ketamine, methyleendioxymetamfetamine (MDMA) en lyserginezuurdiethylamide (LSD) kunnen in combinatie met Priligy leiden tot mogelijk ernstige reacties. Deze reacties omvatten, maar zijn niet gelimiteerd tot aritmie, hyperthermie en serotoninesyndroom. Gebruik van Priligy met partydrugs met sedatieve eigenschappen, zoals narcotica en benzodiazepines, kan somnolentie en duizeligheid verder versterken.

Alcohol

De patiënten dienen advies te krijgen Priligy niet te gebruiken in combinatie met alcohol.

Combinatie van alcohol met dapoxetine kan alcoholgerelateerde neurocognitieve effecten versterken en kan tevens neurocardiogene ongewenste voorvallen, zoals syncope, versterken, waarmee het risico op accidentele verwonding toeneemt. Daarom dienen patiënten het advies te krijgen om geen alcohol te drinken als ze Priligy innemen (zie rubriek 4.5 en 4.7).

Geneesmiddelen met vasodilaterende eigenschappen

Priligy dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten die geneesmiddelen gebruiken met vasodilaterende eigenschappen (zoals alfa-adrenerge receptorantagonisten en nitraten) vanwege een mogelijk verlaagde orthostatische tolerantie (zie rubriek 4.5).

Matige CYP3A4-remmers

Bij patiënten die matige CYP3A4-remmers gebruiken, dient men voorzichtig te zijn en de dosis te beperken tot 30 mg (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Krachtige CYP2D6-remmers

Bij patiënten die krachtige CYP2D6-remmers gebruiken of van wie bekend is dat ze van het genotype zijn dat traag metaboliseert via CYP2D6 (‘poor metabolizer’), dient men voorzichtig te zijn bij het verhogen van de dosis tot 60 mg, aangezien dit de blootstelling kan verhogen, hetgeen kan leiden tot een hogere incidentie en ernst van dosisafhankelijke ongewenste voorvallen (zie rubriek 4.2, 4.5 en 5.2).

Manie

Priligy mag niet worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie of bipolaire stoornis en dient te worden gestopt zodra een patiënt symptomen van deze stoornissen krijgt.

Epileptische aanvallen

Vanwege het vermogen van SSRI's om de convulsiedrempel te verlagen, moet Priligy worden gestopt zodra een patiënt epileptische aanvallen krijgt en moet het worden vermeden bij patiënten met onstabiele epilepsie. Patiënten met gecontroleerde epilepsie moeten zorgvuldig worden opgevolgd.

Pediatrische patiënten

Priligy dient niet te worden gebruikt bij personen die jonger zijn dan 18 jaar.

Depressie en/of psychische stoornissen

Mannen met onderliggende tekenen en symptomen van een depressie dienen vóór de behandeling met Priligy te worden onderzocht om een niet-gediagnosticeerde depressieve stoornis uit te sluiten. Gelijktijdige behandeling van Priligy met antidepressiva, waaronder SSRI's en SNRI's, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Het wordt niet aanbevolen de behandeling voor aanwezige depressie of angst te beëindigen om met Priligy te kunnen starten voor de behandeling van PE. Priligy is niet geïndiceerd bij psychische stoornissen en dient niet te worden gebruikt bij mannen met dergelijke stoornissen, zoals schizofrenie, of personen met een comorbide depressie, aangezien het niet kan worden uitgesloten dat de symptomen geassocieerd met depressie zullen verergeren. Dit zou het gevolg kunnen zijn van onderliggende psychische stoornissen of van behandeling met een geneesmiddel. Artsen dienen patiënten aan te moedigen om elke gedachte of elk gevoel van angst of verontrusting te allen tijde te melden en als er tijdens de behandeling tekenen of symptomen van depressie ontstaan, dient de behandeling met Priligy te worden gestopt.

Hemorragie

Bij gebruik van SSRI's zijn meldingen geweest van bloedingstoornissen. Er wordt geadviseerd voorzichtig te zijn bij patiënten die Priligy innemen, vooral bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de plaatjesfunctie beïnvloeden (bijvoorbeeld atypische antipsychotica en fenothiazines, acetylsalicylzuur, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen [NSAID's], middelen met een remmende werking op de bloedplaatjes) of anticoagulantia (bijvoorbeeld warfarine) en bij patiënten met bloedings- of stollingsstoornissen in de voorgeschiedenis (zie rubriek 4.5).

Nierinsufficiëntie

Priligy is niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie dient men voorzichtig te zijn (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Ontwenningseffecten

Plotseling stoppen met chronisch gebruik van SSRI's voor behandeling van chronische depressieve stoornissen heeft volgens meldingen geleid tot de volgende symptomen: dysforie, prikkelbaarheid, agitatie, duizeligheid, gevoelstoornissen (bijvoorbeeld paresthesieën, zoals het voelen van elektrische schokken), angst, verwardheid, hoofdpijn, lethargie, emotionele instabiliteit, insomnia en hypomanie.

Een dubbelblinde klinische studie bij personen met PE opgezet om de ontwenningseffecten te bepalen van het gebruik van 60 mg Priligy gedurende 62 dagen - dagelijks of indien nodig - toonde lichte

ontwenningssymptomen, met een licht verhoogde incidentie van insomnia en duizeligheid gemeld bij personen die na dagelijkse dosering overschakelden op placebo (zie rubriek 5.1).

Oogaandoeningen

Het gebruik van Priligy is geassocieerd met effecten op de ogen zoals mydriasis en oogpijn. Priligy dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogde intraoculaire druk of mensen met een risico op kamerhoekblok-glaucoom.

Lactose-intolerantie

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. dat het in wezen 'natrium-vrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties
Mogelijke interactie met monoamineoxidaseremmers

Bij patiënten die een SSRI kregen in combinatie met een monoamineoxidaseremmer (MAO-remmer) zijn meldingen geweest van ernstige, soms fatale reacties waaronder hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel met mogelijke snelle fluctuaties van de vitale functies, en veranderingen van de mentale toestand, met onder andere extreme agitatie, zich ontwikkelend tot delirium en coma. Deze reacties zijn ook gemeld bij patiënten die recentelijk waren gestopt met een SSRI en waren begonnen met een MAO-remmer. Sommige gevallen deden zich voor met symptomen die lijken op het maligne neurolepticasyndroom. Gegevens uit dierstudies naar de effecten van gecombineerd gebruik van een SSRI en MAO-remmers doen vermoeden dat deze geneesmiddelen een synergistisch effect hebben bij het verhogen van bloeddruk en het veroorzaken van opgewonden gedrag. Daarom mag Priligy niet worden gebruikt in combinatie met een MAO-remmer of binnen 14 dagen na het stoppen van een behandeling met een MAO-remmer. Evenzo mag een MAO-remmer niet worden toegediend binnen 7 dagen na het stoppen met Priligy (zie rubriek 4.3).

Mogelijke interactie met thioridazine

Toediening van alleen thioridazine veroorzaakt verlenging van het QTc-interval, wat geassocieerd is met ernstige ventriculaire aritmieën. Geneesmiddelen zoals Priligy, die het CYP2D6-iso-enzym remmen, blijken het metabolisme van thioridazine te remmen. Er wordt verwacht dat de verhoogde concentraties van thioridazine die daar het gevolg van zijn, de verlenging van het QTc-interval vergroten. Priligy mag niet worden gebruikt in combinatie met thioridazine of binnen 14 dagen na het stoppen met thioridazine. Evenzo mag thioridazine niet worden toegediend binnen 7 dagen na het stoppen met Priligy (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelen en kruidenmiddelen met serotonerge effecten

Net als met andere SSRI's, kan gelijktijdige toediening met serotonerge genees- of kruidenmiddelen (waaronder MAO-remmers, L-tryptofaan, triptanen, tramadol, linezolide, SSRI's, SNRI's, lithium en middelen met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)) leiden tot het optreden van met serotonine geassocieerde effecten. Priligy mag niet worden gebruikt in combinatie met andere SSRI's, MAO-remmers of andere serotonerge genees- of kruidenmiddelen of binnen 14 dagen na het stoppen

van de behandeling met deze genees- of kruidenmiddelen. Evenzo mogen deze genees- of kruidenmiddelen niet worden toegediend binnen 7 dagen na het stoppen met Priligy (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelen met een effect op het czs

Het gebruik van Priligy in combinatie met geneesmiddelen met een effect op het czs (bijvoorbeeld anti-epileptica, antidepressiva, antipsychotica, anxiolytica, sedatieve hypnotica) is bij patiënten met premature ejaculatie niet systematisch onderzocht. Daarom dient men voorzichtig te zijn als gelijktijdige toediening van Priligy en dergelijke geneesmiddelen vereist is.

Farmacokinetische interacties

Effecten van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de farmacokinetiek van dapoxetine

Uit *in vitro* studies met lever-, nier- en darmmicrosomen van de mens blijkt dat dapoxetine voornamelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, CYP3A4 en flavinemono-oxygenase 1 (FMO1). Derhalve kunnen middelen die deze enzymen remmen de klaring van dapoxetine verlagen.

CYP3A4-remmers

Krachtige CYP3A4-remmers. Toediening van ketoconazol (200 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen) verhoogde de C_{max} en de AUC_{inf} van dapoxetine (60 mg eenmalige dosis) met respectievelijk 35% en 99%. Rekening houdend met de bijdrage van zowel ongebonden dapoxetine als desmethyldapoxetine, kan de C_{max} van de actieve fractie met ongeveer met 25% toenemen en de AUC van de actieve fractie kan verdubbelen als dapoxetine wordt gecombineerd met krachtige CYP3A4-remmers.

De verhogingen van de C_{max} en de AUC van de actieve fractie kunnen aanzienlijk toenemen in een deel van de populatie met een tekort aan functioneel CYP2D6-enzym, zijnde de 'CYP2D6 *poor metabolizers*', of in combinatie met krachtige CYP2D6-remmers.

Daarom is gelijktijdig gebruik van Priligy en krachtige CYP3A4-remmers, zoals ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromycine, nefazodon, nelfinavir en atazanavir gecontra-indiceerd. Grapefruitsap is ook een krachtige CYP3A4-remmer en moet binnen 24 uur vóór het innemen van Priligy worden vermeden (zie rubriek 4.3).

Matige CYP3A4-remmers. Gelijktijdig gebruik met matige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld erytromycine, claritromycine, fluconazol, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamil, diltiazem) kan ook aanleiding geven tot aanzienlijk verhoogde blootstelling aan dapoxetine en desmethyldapoxetine, vooral bij personen die traag metaboliseren via CYP2D6 ('*poor metabolizers*'). Als dapoxetine wordt gecombineerd met een van deze geneesmiddelen, dient de maximale dosis dapoxetine 30 mg te zijn (zie rubriek 4.2, 4.4 en hieronder).

Deze twee maatregelen gelden voor alle patiënten, tenzij door geno- of fenotypering is vastgesteld dat de betreffende patiënt snel metaboliseert via CYP2D6 ('*extensive metabolizer*'). Bij patiënten van wie is bevestigd dat ze via CYP2D6 snel metaboliseren, wordt een maximale dosis van 30 mg geadviseerd als dapoxetine wordt gecombineerd met een krachtige CYP3A4-remmer. Bovendien wordt geadviseerd voorzichtig te zijn als dapoxetine in doses van 60 mg gelijktijdig wordt ingenomen met een matige CYP3A4-remmer.

Krachtige CYP2D6-remmers

De C_{max} en de AUC_{inf} van dapoxetine (60 mg eenmalige dosis) namen in aanwezigheid van fluoxetine (60 mg/dag gedurende 7 dagen) toe met respectievelijk 50% en 88%. Rekening houdend met de bijdrage van zowel ongebonden dapoxetine als desmethyldapoxetine, kan de C_{max} van de actieve fractie met ongeveer 50% toenemen en de AUC van de actieve fractie kan verdubbelen bij inname met

krachtige CYP2D6-remmers. Deze toenames van de C_{max} en de AUC van de actieve fractie zijn vergelijkbaar met de toenames die worden verwacht bij 'CYP2D6 *poor metabolizers*' en kunnen leiden tot een hogere incidentie en ernst van dosisafhankelijke ongewenste voorvallen (zie rubriek 4.4).

PDE5-remmers

Priligy mag niet worden gebruikt bij patiënten die PDE5-remmers gebruiken vanwege een mogelijk verminderde orthostatische tolerantie (zie rubriek 4.4). De farmacokinetiek van dapoxetine (60 mg) in combinatie met tadalafil (20 mg) en sildenafil (100 mg) werden onderzocht in een crossover-studie met eenmalige dosis. Tadalafil had geen invloed op de farmacokinetiek van dapoxetine. Sildenafil veroorzaakte geringe veranderingen in de farmacokinetiek van dapoxetine (22% verhoging van de AUC_{inf} en 4% verhoging van de C_{max}), die naar verwachting niet klinisch relevant zijn.

Gelijktijdig gebruik van Priligy met PDE5-remmers kan leiden tot orthostatische hypotensie (zie rubriek 4.4). De werkzaamheid en veiligheid van Priligy bij patiënten met zowel premature ejaculatie als erectiele disfunctie die tegelijkertijd worden behandeld met Priligy en PDE5-remmers zijn niet vastgesteld.

Effecten van dapoxetine op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Tamsulosine

Gelijktijdige toediening van een eenmalige of meervoudige doses van 30 of 60 mg dapoxetine aan patiënten die dagelijkse doses tamsulosine ontvingen, resulteerde niet in veranderingen in de farmacokinetiek van tamsulosine. De toevoeging van dapoxetine aan tamsulosine leidde niet tot een verandering in het orthostatische profiel en er waren geen verschillen in orthostatische effecten tussen tamsulosine in combinatie met 30 of 60 mg dapoxetine en tamsulosine alleen. Men dient echter voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van Priligy aan patiënten die alfa-adrenerge receptorantagonisten gebruiken, in verband met een mogelijk verminderde orthostatische tolerantie (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2D6

Inname van meerdere doses dapoxetine (60 mg/dag gedurende 6 dagen) gevolgd door een eenmalige dosis van 50 mg desipramine leidde tot een verhoging van de gemiddelde C_{max} en AUC_{inf} van desipramine met respectievelijk ongeveer 11% en 19% ten opzichte van desipramine alleen. Dapoxetine kan leiden tot een vergelijkbare verhoging van de plasmaconcentraties van andere geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2D6. De klinische relevantie hiervan is waarschijnlijk gering.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4

Inname van meerdere doses dapoxetine (60 mg/dag gedurende 6 dagen) leidde tot een verlaging van de AUC_{inf} van midazolam (8 mg in eenmalige dosering) met ongeveer 20% (variërend van -60 tot +18%). De klinische relevantie van het effect op midazolam is bij de meeste patiënten waarschijnlijk gering. De verhoging in de activiteit van CYP3A kan van klinisch belang zijn bij enkele personen die tegelijkertijd worden behandeld met een geneesmiddel dat voornamelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A en met een smalle therapeutische marge.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19

Inname van meerdere doses dapoxetine (60 mg/dag gedurende 6 dagen) leidde niet tot een remming van de metabolisering van een eenmalige dosis omeprazol van 40 mg. Het is niet waarschijnlijk dat dapoxetine invloed heeft op de farmacokinetiek van andere CYP2C19-substraten.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C9

Inname van meerdere doses dapoxetine (60 mg/dag gedurende 6 dagen) had geen invloed op de farmacokinetiek of farmacodynamiek van een eenmalige dosis glibenclamide van 5 mg. Het is niet waarschijnlijk dat dapoxetine invloed heeft op de farmacokinetiek van andere CYP2C9-substraten.

Warfarine en geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de coagulatie en/of plaatjesfunctie beïnvloeden

Er zijn geen gegevens met betrekking tot onderzoek naar het effect van chronisch gebruik van warfarine met dapoxetine. Daarom wordt geadviseerd voorzichtig te zijn als dapoxetine wordt gebruikt door patiënten die chronisch warfarine gebruiken (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetische studie had dapoxetine (60 mg/dag gedurende 6 dagen) geen effect op de farmacokinetiek of farmacodynamiek (PT of INR) van warfarine na inname van een eenmalige dosis van 25 mg.

Er zijn meldingen geweest van abnormale bloedingen met SSRI's (zie rubriek 4.4).

Alcohol

Gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis alcohol, 0,5 g/kg (ongeveer 2 drankjes), had geen invloed op de farmacokinetiek van dapoxetine (60 mg eenmalige dosis). Er was echter wel een verhoging van de somnolentie en een significante verlaging van de zelf beoordeelde alertheid bij combinatie van dapoxetine en alcohol. Farmacodynamische maten voor cognitieve achteruitgang (snelheid op de *Digit Vigilance Test*, *Digit Symbol Substitution Test*) toonden eveneens een additief effect als dapoxetine samen met alcohol werd toegediend. Gelijktijdig gebruik van alcohol en dapoxetine verhoogt de kans op of de ernst van bijwerkingen, zoals duizeligheid, sufheid, trage reflexen of veranderd beoordelingsvermogen. Combineren van alcohol en dapoxetine kan deze alcoholgerelateerde effecten versterken en kan ook neurocardiogene ongewenste voorvallen, zoals syncope, versterken, waarmee het risico op accidentele verwonding toeneemt. Daarom moeten patiënten het advies krijgen alcohol te vermijden als ze Priligy innemen (zie rubriek 4.4 en 4.7).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Priligy is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid, zwangerschap of embryonale/foetale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Het is niet bekend of dapoxetine of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Priligy heeft kleine of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid, aandachtsstoornis, syncope, troebel zicht en somnolentie zijn gemeld bij personen die in klinische studies dapoxetine kregen. Daarom moeten patiënten gewaarschuwd worden om situaties te vermijden die tot verwonding kunnen leiden, zoals het besturen van een voertuig of het bedienen van gevaarlijke machines.

Combinatie van alcohol met dapoxetine kan alcoholgerelateerde neurocognitieve effecten versterken en kan tevens neurocardiogene ongewenste voorvallen, zoals syncope, versterken, waarmee het risico op accidentele verwonding toeneemt. Daarom dienen patiënten het advies te krijgen alcohol te vermijden als ze Priligy innemen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Syncope en orthostatische hypotensie zijn gemeld in klinische studies (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen werden het vaakst gemeld tijdens fase 3-klinische studies en waren dosisgerelateerd: nausea (11,0% en 22,2% bij respectievelijk de 30 mg en 60 mg prn [indien nodig] dapoxetine-groepen), duizeligheid (5,8% en 10,9%), hoofdpijn (5,6% en 8,8%), diarree (3,5% en 6,9%), insomnia (2,1% en 3,9%) en vermoeidheid (2,0% en 4,1%). De vaakst voorkomende ongewenste voorvallen die tot stopzetting van de behandeling leidden, waren nausea (2,2% van de personen behandeld met Priligy) en duizeligheid (1,2% van de personen behandeld met Priligy).

Bijwerkingentabel

De veiligheid van Priligy werd onderzocht bij 4.224 personen met premature ejaculatie die deelnamen aan vijf dubbelblinde, placebogecontroleerde, klinische studies. Van de 4.224 personen ontvingen er 1.616 Priligy 30 mg indien nodig en 2.608 ontvingen 60 mg, indien nodig of eenmaal daags.

In tabel 1 staan de bijwerkingen die zijn gemeld.

Tabel 1: Frequentie van bijwerkingen (MedDRA)

Systeem/orgaanklasse	**Zeer vaak (> 1/10)**	**Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)**	**Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)**	**Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)**
Psychische stoornissen		Angst, agitatie, rusteloosheid, insomnia, abnormale dromen, verminderd libido	Depressie, depressieve stemming, euforische stemming, veranderde stemming, zenuwachtigheid, onverschilligheid, apathie, verwarde toestand, desoriëntatie, abnormaal denken, overdreven waakzaamheid, slaapstoornis, inslaapstoornis, doorslaapstoornis, nachtmerrie, tandenknarsen, libidoverlies, anorgasmie	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid, hoofdpijn	Somnolentie, aandachtsstoornis, tremor, paresthesie	Syncope, syncope vasovagaal, houdingsafhankelijke duizeligheid, acathisie, dysgeusie, hypersomnie, lethargie, sedatie, bewustzijn verminderd	Duizeligheid bij inspanning, plotselinge slaap
Oogaandoeningen		Troebel zicht	Mydriasis (zie rubriek 4.4), oogpijn, visuele stoornis	

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Tinnitus	Vertigo	
Hartaandoeningen			Sinusstilstand, sinusbradycardie, tachycardie	
Bloedvat-aandoeningen		Overmatig blozen	Hypotensie, systolische hypertensie, opvliegers,	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Sinuscongestie, geeuwen		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Nausea	Diarree, braken, obstipatie, abdominale pijn, bovenbuikpijn, dyspepsie, flatulentie, maagongemak, abdominale distensie, droge mond	Abdominaal ongemak, epigastrisch ongemak	Defecatieaandrang
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Hyperhidrose	Pruritus, koud zweet	
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen		Erectiele disfunctie	Ejaculatiestoornis, orgasmestoornis bij de man, paresthesie van het mannelijk geslachtsorgaan	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Vermoeidheid, prikkelbaarheid	Asthenie, het heet hebben, zich zenuwachtig voelen, zich vreemd voelen, zich dronken voelen	
Onderzoeken		Bloeddruk verhoogd	Versnelde hartslag, diastolische bloeddruk verhoogd, bloeddruk orthostatisch verhoogd	

Bijwerkingen gemeld in de lange-termijn open-label extensiestudie over 9 maanden waren consistent met de bijwerkingen gemeld in de dubbelblinde studies en er werden geen additionele bijwerkingen gemeld.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Syncope, gekenmerkt door bewustzijnsverlies, met bradycardie of sinusstilstand waargenomen bij patiënten die een Holter-monitor dragen, is in klinische studies gemeld en wordt beschouwd als gerelateerd aan het geneesmiddel. De meeste gevallen traden op tijdens de eerste 3 uur na inname, na de eerste inname of in associatie met studiegerelateerde procedures in klinische setting (zoals bloedafname, orthostatische manoeuvres en bloeddrukmetingen). Vaak werd de syncope voorafgegaan door prodromale symptomen (zie rubriek 4.4).

Het optreden van syncope en mogelijk prodromale symptomen blijkt dosisafhankelijk te zijn, wat werd aangetoond door een hogere incidentie onder patiënten die behandeld werden met hogere dan de aanbevolen doses in fase 3-klinische studies.

Orthostatische hypotensie is in klinische studies gemeld (zie rubriek 4.4). De frequentie van syncope, gekenmerkt door bewustzijnsverlies, varieerde in het klinische ontwikkelingsprogramma van Priligy afhankelijk van de bestudeerde populatie. Het varieerde van 0,06% (30 mg) tot 0,23% (60 mg) voor personen die deelnamen aan de fase 3-placebogecontroleerde studies tot 0,64% (alle doses gecombineerd) voor fase 1-studies met gezonde vrijwilligers zonder PE.

Andere speciale populaties

Het wordt aangeraden voorzichtig te zijn bij het verhogen van de dosis naar 60 mg bij patiënten die krachtige CYP2D6-remmers gebruiken of als de dosis verhoogd wordt naar 60 mg bij patiënten van wie bekend is dat ze het 'CYP2D6 *poor metabolizer* genotype' hebben (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.2).

Ontwenningseffecten

Plotseling stoppen met chronisch gebruik van SSRI's voor behandeling van chronische depressieve stoornissen heeft volgens meldingen geleid tot de volgende symptomen: dysforie, prikkelbaarheid, agitatie, duizeligheid, gevoelstoornissen (bijvoorbeeld paresthesieën, zoals het voelen van elektrische schokken), angst, verwardheid, hoofdpijn, lethargie, emotionele instabiliteit, insomnia en hypomanie.

De resultaten van een veiligheidsstudie lieten een licht verhoogde incidentie zien van ontwenningssymptomen van lichte of matige insomnia en duizeligheid bij personen die overschakelden op placebo na dagelijks gebruik gedurende 62 dagen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

Er waren geen onverwachte ongewenste voorvallen in een klinische farmacologische studie met Priligy in dagelijkse doseringen tot 240 mg (twee doses van 120 mg met 3 uur ertussen). In het algemeen bestaan de symptomen van overdosering met SSRI's uit serotoninegemedieerde bijwerkingen, zoals somnolentie, gastro-intestinale stoornissen, zoals nausea en braken, tachycardie, tremor, agitatie en duizeligheid.

Bij een overdosering dienen zo nodig standaard ondersteunende maatregelen te worden genomen. Als gevolg van de hoge eiwitbinding en het grote distributievolume van dapoxetinehydrochloride is het niet waarschijnlijk dat geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie en uitwisselingstransfusie zinvol zijn. Er zijn geen specifieke antidota voor Priligy bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige urologica, ATC-code: G04BX14

Werkingsmechanisme

Dapoxetine is een krachtige selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) met een IC_{50} van 1,12 nM, terwijl zijn belangrijkste humane metabolieten, desmethyldapoxetine (IC_{50} < 1,0 nM) en didesmethyldapoxetine (IC_{50} = 2,0 nM) equivalent zijn of minder krachtig (dapoxetine-N-oxide (IC_{50} = 282 nM)).

Bij de mens komt de ejaculatie voornamelijk tot stand via het sympathische zenuwstelsel. De route die leidt tot ejaculatie begint in een spinaal reflexcentrum, gemedieerd door de hersenstam, dat in eerste instantie wordt beïnvloed door een aantal hersenkernen (de nucleus preopticus medialis en nuclei paraventriculares).

Aangenomen wordt dat het werkingsmechanisme van dapoxetine bij premature ejaculatie samenhangt met de remming van heropname van serotonine in de zenuwcellen en de daaruit voortvloeiende versterking van de werking van deze neurotransmitter op de pre- en postsynaptische receptoren.

Bij de rat remt dapoxetine de uitdrijvingsreflex van de ejaculatie door middel van een effect op de nucleus paragigantocellularis lateralis (LPGi) op supraspinaal niveau. Postganglionaire sympathische vezels die de zaadblaasjes, het vas deferens, de prostaat, de bulbo-urethrale spieren en de blaashals innerveren, zorgen dat deze op gecoördineerde wijze contraheren om ejaculatie te bewerkstelligen. Dapoxetine moduleert deze ejaculatiereflex bij ratten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Priligy bij de behandeling van premature ejaculatie is vastgesteld in vijf dubbelblinde, placebogecontroleerde, klinische studies waarin in totaal 6.081 personen werden gerandomiseerd. De deelnemers waren 18 jaar of ouder en hadden een voorgeschiedenis van PE bij de meerderheid van hun geslachtsgemeenschap in de 6 maanden voorafgaand aan de inclusie. Premature ejaculatie was gedefinieerd op basis van de DSM-IV diagnostische criteria: korte ejaculatietijd (een intravaginale ejaculatielatentietijd [IELT; de tijd van de penetratie in de vagina tot het moment van ejaculatie in de vagina] van ≤ 2 minuten gemeten met een stopwatch, in vier studies), slechte controle over ejaculatie, aanzienlijk persoonlijk leed of relatieproblemen als gevolg van de aandoening.

Personen met een andere vorm van seksuele disfunctie, waaronder een erectiele disfunctie, of personen die andere vormen van farmacotherapie voor de behandeling van PE gebruikten, werden bij alle studies uitgesloten.

De resultaten van alle gerandomiseerde studies waren consistent. Werkzaamheid werd aangetoond na 12 weken behandeling. Eén studie bevatte patiënten van zowel buiten als binnen de EU en de behandeling duurde 24 weken. In de studie werden 1.162 deelnemers gerandomiseerd, 385 naar placebo, 388 naar Priligy 30 mg indien nodig en 389 naar Priligy 60 mg indien nodig. De gemiddelde en mediane ‘gemiddelde IELT’ op het einde van de studie zijn weergegeven in tabel 2 hieronder en de cumulatieve verdeling van deelnemers die ten minste een bepaald niveau in ‘gemiddelde IELT’ behaalden op het einde van de studie zijn weergegeven in tabel 3 hieronder. Andere studies en een gepoolde analyse van de gegevens op week 12 gaven consistente resultaten.

Tabel 2: Kleinste kwadraten-gemiddelde en -mediane waarde van de ‘gemiddelde IELT’ op het einde van de studie*

Gemiddelde IELT	**Placebo**	**Priligy 30 mg**	**Priligy 60 mg**
Mediaan	1,05 min	1,72 min	1,91 min
Verschil met placebo [95% BI]		0,6 min** [0,37; 0,72]	0,9 min** [0,66; 1,06]

Kleinste kwadraten gemiddelde	1,7 min	2,9 min	3,3 min
Verschil met placebo [95% BI]		1,2 min** [0,59; 1,72]	1,6 min** [1,02; 2,16]

* *Baseline value carried forward* voor deelnemers zonder post-*baseline* gegevens.
**Het verschil was statistisch significant (p-waarde <= 0,001).

Tabel 3: Deelnemers die ten minste een bepaald niveau in 'gemiddelde IELT' behaalden op het einde van de studie*

IELT (min)	**Placebo %**	**Priligy 30 mg %**	**Priligy 60 mg %**
≥ 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

* *Baseline value carried forward* voor deelnemers zonder post-*baseline* gegevens.

De duur van de IELT-verlenging was gerelateerd aan de IELT bij *baseline* en varieerde tussen de individuele deelnemers. De klinische relevantie van de effecten van behandeling met Priligy werd verder aangetoond in de vorm van verschillende door de patiënt gemelde beoordelingen van het resultaat en een responsanalyse.

Een responder werd gedefinieerd als een deelnemer die ten minste 2 punten toename ondervond van de controle over de ejaculatie plus een afname van de zorgen om de ejaculatie van ten minste 1 punt. In alle Priligy-groepen vertoonde een statistisch significant hoger percentage deelnemers respons ten opzichte van placebo op het einde van de studie, week 12 of 24. Er was een hoger percentage responders in de groepen dapoxetine 30 mg (11,1% - 95% BI [7,24; 14,87]) en 60 mg (16,4% - 95% BI [13,01; 19,75]) in vergelijking met de placebogroep op week 12 (gepoolde analyse).

De klinische relevantie van de effecten van de behandeling met Priligy is weergegeven per behandelgroep met de *Clinical Global Impression of Change* (CGIC) resultaatmeting van de deelnemers, waarbij aan patiënten werd gevraagd hun premature ejaculatie te vergelijken vanaf het begin van de studie, met responsmogelijkheden van veel beter tot veel slechter. Aan het einde van de studie (week 24) gaf 28,4% (30 mg-groep) en 35,5% (60 mg-groep) aan dat hun toestand 'beter' of 'veel beter' was, ten opzichte van 14% voor placebo. 53,4% en 65,6% van de deelnemers behandeld met respectievelijk 30 mg en 60 mg dapoxetine gaf aan dat hun toestand op zijn minst 'iets beter' was, ten opzichte van 28,8% voor placebo.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Dapoxetine wordt snel geabsorbeerd met maximale plasmaconcentraties (C_{max}) die optreden ongeveer 1-2 uur na inname van de tablet. De absolute biologische beschikbaarheid is 42% (bereik: 15–76%),

en dosisafhankelijke toenames in blootstelling (AUC en C_{max}) werden waargenomen tussen de 30 en 60 mg sterktes. Na meervoudige doses verhoogden de AUC-waarden voor zowel dapoxetine als zijn actieve metaboliet desmethyldapoxetine (DED) met ongeveer 50% in vergelijking met AUC-waarden na enkelvoudige doses.

Inname van een maaltijd met veel vet verlaagde de C_{max} in beperkte mate (met 10%), verhoogde de AUC van dapoxetine in beperkte mate (met 12%) en verlengde de tijd nodig om maximale concentraties te bereiken in geringe mate. Deze veranderingen zijn klinisch niet significant. Priligy kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

In vitro wordt meer dan 99% van dapoxetine gebonden aan menselijke serumeiwitten. De actieve metaboliet desmethyldapoxetine (DED) wordt voor 98,5% aan eiwit gebonden. Dapoxetine heeft een gemiddeld steady-state distributievolume van 162 l.

Biotransformatie

In vitro studies geven aan dat dapoxetine wordt geklaard door meerdere enzymsystemen in de lever en de nieren, voornamelijk CYP2D6, CYP3A4 en flavinemono-oxygenase (FMO1). Na orale inname van ^{14}C-dapoxetine, werd dapoxetine uitgebreid omgezet tot meerdere metabolieten, voornamelijk via de volgende omzettingsroutes: N-oxidatie, N-demethylering, naftylhydroxylering, glucuronidering en zwavelbinding. Er was bewijs voor een presystemisch first-passmetabolisme na orale toediening.

Intact dapoxetine en dapoxetine-N-oxide waren de belangrijkste vormen die in het plasma circuleerden. *In vitro* bindings- en transporterstudies laten zien dat dapoxetine-N-oxide inactief is. Verdere metabolieten, waaronder desmethyldapoxetine en didesmethyldapoxetine, nemen minder dan 3% van de totale circulerende geneesmiddelgerelateerde verbindingen in het plasma voor hun rekening. *In vitro* bindingsstudies laten zien dat DED even krachtig is als dapoxetine en dat didesmethyldapoxetine ongeveer 50% van de kracht van dapoxetine heeft (zie rubriek 5.1). De blootstellingen (AUC en C_{max}) aan ongebonden DED zijn respectievelijk ongeveer 50% en 23% van de blootstelling aan ongebonden dapoxetine.

Eliminatie

De metabolieten van dapoxetine werden voornamelijk als conjugaten via de urine geëlimineerd. Onveranderde actieve stof werd niet in de urine gedetecteerd. Na orale toediening heeft dapoxetine een initiële (dispositie) halfwaardetijd van ongeveer 1,5 uur, met plasmaconcentraties van minder dan 5% van de piekconcentraties op 24 uur na toediening en een terminale halfwaardetijd van ongeveer 19 uur. De terminale halfwaardetijd van DED is ongeveer 19 uur.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

De metaboliet DED draagt bij tot het farmacologische effect van Priligy, in het bijzonder als de blootstelling aan DED verhoogd is. Hieronder wordt voor enkele populaties de toename in parameters betreffende de actieve fractie weergegeven. Dit is de som van de blootstelling aan ongebonden dapoxetine en aan DED. DED is even krachtig als dapoxetine. De schatting gaat uit van gelijke distributie van DED naar het czs, maar het is niet bekend of dit het geval is.

Ras

Analyses van de klinische farmacologische studies met eenmalige toediening van 60 mg dapoxetine geven geen statistisch significante verschillen aan tussen blanken, zwarten, mensen met een Spaanse achtergrond en Aziaten. Een klinische studie uitgevoerd om de farmacokinetiek van dapoxetine bij Japanners en blanken te vergelijken, toonde 10% tot 20% hogere plasmaconcentraties (AUC en

piekconcentratie) van dapoxetine bij Japanse deelnemers als gevolg van hun lagere lichaamsgewicht. Er wordt niet verwacht dat de iets hogere blootstelling een klinisch relevant effect heeft.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Analyses van een klinische, farmacologische studie met eenmalige toediening van 60 mg dapoxetine toonde geen significante verschillen in farmacokinetische parameters (C_{max}, AUC_{inf}, T_{max}) tussen gezonde oudere mannen en gezonde jongere volwassen mannen. De werkzaamheid en veiligheid zijn in deze populatie niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

Een klinische, farmacologische studie met eenmalige toediening van 60 mg dapoxetine werd uitgevoerd bij deelnemers met lichte (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min), matige (creatinineklaring 30 tot < 50 ml/min) en ernstige (creatinineklaring < 30 ml/min) nierinsufficiëntie, en bij deelnemers met een normale nierfunctie (creatinineklaring > 80 ml/min). Er werd geen duidelijke trend waargenomen voor een toename van de AUC van dapoxetine bij een vermindering van de nierfunctie. De AUC bij deelnemers met ernstige nierinsufficiëntie was ongeveer 2 maal deze van deelnemers met een normale nierfunctie, hoewel er weinig gegevens zijn van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek van dapoxetine is niet onderzocht bij patiënten die nierdialyse nodig hebben (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie was de C_{max} van ongebonden dapoxetine met 28% verlaagd en de AUC van ongebonden dapoxetine bleef onveranderd. De C_{max} en de AUC van de ongebonden actieve fractie (de som van de blootstellingen aan ongebonden dapoxetine en desmethyldapoxetine) waren met respectievelijk 30% en 5% afgenomen. Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie was de C_{max} van ongebonden dapoxetine in wezen onveranderd (3% verlaagd) en de AUC van ongebonden dapoxetine met 66% toegenomen. De C_{max} van de ongebonden actieve fractie was niet wezenlijk veranderd, de AUC was verdubbeld.

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie was de C_{max} van ongebonden dapoxetine afgenomen met 42%, maar de AUC van ongebonden dapoxetine was met ongeveer 223% toegenomen. De C_{max} en de AUC van de actieve fractie waren in dezelfde mate veranderd (zie rubriek 4.2 en 4.3).

CYP2D6-polymorfisme

In een klinische, farmacologische studie met eenmalige toediening van 60 mg dapoxetine waren de plasmaconcentraties bij mensen die traag metaboliseren via CYP2D6 (‘*poor metabolizers*’) hoger dan bij snelle metaboliseerders (‘*extensive metabolizers*’) via CYP2D6 (voor dapoxetine was de C_{max} ongeveer 31% hoger en de AUC_{inf} 36% hoger; voor desmethyldapoxetine was de C_{max} 98% hoger en de AUC_{inf} 161% hoger). De actieve fractie van Priligy kan met ongeveer 46% verhoogd zijn voor de C_{max} en met ongeveer 90% voor de AUC. Deze verhoging kan leiden tot een hogere incidentie en ernst van dosisafhankelijke ongewenste voorvallen (zie rubriek 4.2). De veiligheid van Priligy bij ‘CYP2D6 *poor metabolizers*’ baart vooral zorgen bij gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen die het metabolisme van dapoxetine kunnen remmen, zoals matige en krachtige CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.2 en 4.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Voor dapoxetine werd een volledige beoordeling uitgevoerd van de veiligheidsfarmacologie, toxicologie bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeniteit, kans op afhankelijkheid of ontwenningssymptomen, fototoxiciteit en reproductietoxicologie betreffende de ontwikkeling bij diersoorten (muis, rat, konijn, hond en aap) tot de maximale verdraagbare dosis voor elke diersoort.

Als gevolg van de snellere omzetting bij dieren dan bij de mens benaderden de parameters voor de farmacokinetische blootstelling (C_{max} en $AUC_{0\text{-}24\ uur}$) bij de maximale verdraagbare doses in enkele studies de waarden die bij de mens waren geconstateerd. De doseringen gecorrigeerd voor het lichaamsgewicht waren echter meer dan het honderdvoudige van de doses bij de mens. In geen van deze onderzoeken werden klinisch relevante veiligheidsrisico's gezien.

In onderzoeken met orale toediening was dapoxetine niet carcinogeen bij ratten bij dagelijkse toediening gedurende ongeveer twee jaar in doseringen tot 225 mg/kg/dag, wat ongeveer het dubbele is van de bloostelling (AUC) bij mannen die de *Maximum Recommended Human Dose* (MRHD) van 60 mg kregen. Dapoxetine veroorzaakte ook geen tumoren bij Tg.rasH2-muizen bij toediening in de maximaal mogelijke doses van 100 mg/kg gedurende 6 maanden en 200 mg/kg gedurende 4 maanden. De blootstellingen aan dapoxetine bij steady-state waren na 6 maanden orale toediening aan muizen in een dosis van 100 mg/kg/dag lager dan waargenomen bij eenmalige toediening van 60 mg aan de mens.

Er waren geen effecten op de vruchtbaarheid, de reproductieprestaties of de morfologie van de geslachtsorganen bij mannelijke of vrouwelijke ratten en geen tekenen van embryotoxiciteit of foetotoxiciteit bij ratten of konijnen. In het onderzoek naar de reproductietoxiciteit waren geen studies opgenomen om het risico op bijwerkingen na blootstelling tijdens de peri-/post-natale periode te beoordelen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Croscarmellosenatrium
Colloïdaal watervrij silicium
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Lactosemonohydraat
Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Triacetine
IJzeroxide zwart (E172)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kindveilige PVC-PE-PVDC/aluminium blisterverpakking met 1, 2, 3 en 6 filmomhulde tabletten. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel mag niet worden verwijderd via het afvalwater of het huishoudelijk afval. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Menarini Benelux N.V./S.A.
De Kleetlaan 3
B-1831 Machelen

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

30 mg: RVG 108199
60 mg: RVG 108200

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 februari 2012
Datum van laatste hernieuwing: 17 december 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 28 juni 2021