

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Priligy® 30 mg Filmtabletten
Priligy® 60 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält Dapoxetinhydrochlorid entsprechend 30 mg oder 60 mg Dapoxetin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 30 mg Tablette enthält 45,88 mg Lactose. Jede 60 mg Tablette enthält 91,75 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Die 30 mg Filmtabletten sind hellgrau, rund, konvex, mit einem Durchmesser von circa 6,5 mm und weisen einseitig „30“ eingepreßt in einem Dreieck auf.

Die 60 mg Filmtabletten sind grau, rund, konvex, mit einem Durchmesser von circa 8 mm und weisen einseitig „60“ eingepreßt in einem Dreieck auf.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Priligy ist für die Behandlung von vorzeitiger Ejakulation (Ejaculatio praecox, EP) bei erwachsenen Männern im Alter von 18 bis 64 Jahren indiziert.

Priligy soll nur an Patienten verschrieben werden, die die folgenden Kriterien erfüllen:

- eine intravaginale Latenzzeit bis zur Ejakulation (IELT) von weniger als zwei Minuten; und
- persistierende oder rezidivierende Ejakulation bei minimaler sexueller Stimulation vor, während oder kurz nach der Penetration und eher, als der Patient dies wünscht; und
- deutlicher persönlicher Leidensdruck oder zwischenmenschliche Probleme als Folge der EP; und
- unzureichende Kontrolle über die Ejakulation; und
- eine vorzeitige Ejakulation bei den meisten Versuchen eines Geschlechtsaktes während der vorherigen 6 Monate in der Anamnese.

Priligy soll nur als Bedarfsmedikation vor einer erwarteten sexuellen Aktivität angewendet werden. Priligy soll Männern zur Verzögerung der Ejakulation ohne vorherige Diagnosestellung einer EP nicht verschrieben werden.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Erwachsene Männer (im Alter von 18 bis 64 Jahren)

Die empfohlene Initial-Dosis für alle Patienten beträgt 30 mg, die nach Bedarf ca. 1 bis 3 Stunden vor der sexuellen Aktivität einzunehmen ist. Die Behandlung mit Priligy soll nicht mit der 60-mg-Dosis begonnen werden.

Priligy ist nicht für die regelmäßige tägliche Anwendung bestimmt. Priligy soll nur vor einer geplanten sexuellen Aktivität eingenommen werden. Priligy darf nicht häufiger als einmal alle 24 Stunden eingenommen werden.

Falls das individuelle Ansprechen bei einer Dosierung von 30 mg nicht ausreichend ist und bei dem Patienten keine mäßigen oder schweren Nebenwirkungen oder prodromale Symptome, die auf eine Synkope hindeuten, aufgetreten sind, kann die Dosis auf eine maximale empfohlene Dosis von 60 mg erhöht werden, die nach Bedarf ca. 1 bis 3 Stunden vor der sexuellen Aktivität eingenommen wird. Die Inzidenz und der Schweregrad von Nebenwirkungen ist bei der 60-mg-Dosierung erhöht.

Es sollte keine Steigerung der Dosis auf 60 mg erfolgen, wenn der Patient eine orthostatische Reaktion auf die Initial-Dosis gezeigt hat (siehe Abschnitt 4.4).

Nach den ersten vier Behandlungswochen (oder spätestens nach 6 Dosen der Behandlung) soll vom Arzt eine sorgfältige Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Priligy durchgeführt werden, um zu entscheiden, ob eine Fortsetzung der Behandlung mit Priligy angemessen ist.

Es liegen nur begrenzt Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Priligy über 24 Wochen hinaus vor. Die klinische Notwendigkeit einer Weiterbehandlung und die Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung mit Priligy sollte mindestens alle sechs Monate neu beurteilt werden.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Priligy ist bei Patienten mit 65 Jahren und älter nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Priligy bei Kindern und Jugendlichen im Anwendungsgebiet der vorzeitigen Ejakulation.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten. Priligy wird für die Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Priligy ist kontraindiziert für die Behandlung von Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B und C) (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Bekannte CYP2D6-Langsammetabolisierer oder Patienten, die mit potenten CYP2D6-Hemmern behandelt werden

Bei Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie vom Genotyp CYP2D6-Langsammetabolisierer sind oder bei Patienten, die gleichzeitig mit potenten CYP2D6-Hemmern behandelt werden, ist Vorsicht geboten, wenn die Dosis auf 60 mg gesteigert wird (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

Patienten, die mit moderaten oder potenten CYP3A4-Hemmern behandelt werden

Eine gleichzeitige Verabreichung von potenten CYP3A4-Hemmern ist kontraindiziert. Bei Patienten, die gleichzeitig mit moderaten CYP3A4-Hemmern behandelt werden, ist die Dosis auf 30 mg beschränkt und Vorsicht ist geboten (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten im Ganzen eingenommen werden, um den bitteren Geschmack zu vermeiden. Es wird empfohlen, die Tabletten zusammen mit mindestens einem vollen Glas Wasser einzunehmen. Priligy kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Bevor die Behandlung eingeleitet wird, siehe Abschnitt 4.4 bezüglich orthostatischer Hypotonie.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte kardiale Vorerkrankungen, wie:

- Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II–IV)
- Leitungsanomalien, wie z.B. AV-Block oder Sick-Sinus-Syndrom
- bekannte ischämische Herzerkrankung
- bekannte Herzklappenerkrankung
- Synkope in der Anamnese

Manie oder schwere Depression in der Anamnese.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder Anwendung innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen der Behandlung mit einem MAO-Hemmer. Ebenso soll ein MAO-Hemmer nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen von Priligy verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine gleichzeitige Behandlung mit Thioridazin oder Anwendung innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen der Behandlung mit Thioridazin. Ebenso soll Thioridazin nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen von Priligy verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine gleichzeitige Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern [selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI), trizyklische Antidepressiva (TCA)] oder anderen Arzneimittel/pflanzlichen Produkten mit serotoninerger Wirkung [z. B. L-Tryptophan, Triptane, Tramadol, Linezolid, Lithium, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)] oder Anwendung innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen der Behandlung mit diesen Arzneimitteln/pflanzlichen Produkten. Ebenso sollen diese Arzneimittel/pflanzlichen Produkte nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen von Priligy verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmern, wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Nefazodon, Nelfinavir, Atazanavir etc. (siehe Abschnitt 4.5).

Mäßige und schwere Leberfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Empfehlungen

Priligy ist nur bei Männern mit Ejaculatio praecox indiziert, die alle in Abschnitt 4.1 und 5.1 aufgeführten Kriterien erfüllen. Priligy soll Männern ohne vorherige Diagnose einer Ejaculatio praecox nicht verschrieben werden. Die Sicherheit wurde bei Männern ohne EP nicht nachgewiesen und es liegen keine Daten zur ejakulationsverzögernden Wirkung bei Männern ohne Ejaculatio praecox vor.

Andere Formen der sexuellen Dysfunktion

Vor Behandlungsbeginn sollen Patienten mit anderen Formen der sexuellen Dysfunktion, einschließlich der erektilen Dysfunktion, sorgfältig von einem Arzt untersucht werden. Priligy soll von Männern mit erektiler Dysfunktion (ED), die PDE5-Inhibitoren einnehmen, nicht angewendet werden.

Orthostatische Hypotonie

Vor Behandlungsbeginn soll vom Arzt eine sorgfältige medizinische Untersuchung, einschließlich der anamnestischen Erhebung orthostatischer Reaktionen, durchgeführt werden; es soll ein orthostatischer Test (Blutdruck und Pulsrate, in Rückenlage und stehend) durchgeführt werden. Bei Vorliegen einer anamnestisch dokumentierten oder vermuteten orthostatischen Reaktion, soll von einer Behandlung mit Priligy abgesehen werden.

In klinischen Studien wurde über orthostatische Hypotonien berichtet. Der verschreibende Arzt soll den Patienten im Voraus darüber aufklären, dass im Fall von auftretenden möglichen prodromalen Symptomen, wie etwa Benommenheit kurz nach dem Aufstehen, dieser sich unverzüglich so hinlegen soll, dass sein Kopf tiefer liegt als der Rest des Körpers, oder sich hinsetzen und den Kopf zwischen die Knie halten soll, bis die Symptome vorübergehen. Der verschreibende Arzt soll den Patienten auch darüber informieren, nach längerem Liegen oder Sitzen nicht zu rasch aufzustehen.

Suizid/suizidale Gedanken

In Kurzzeitstudien erhöhten Antidepressiva, einschließlich SSRI, verglichen mit Placebo, das Risiko von suizidalen Gedanken und Suizidalität bei Kindern und Jugendlichen mit Major-Depression (MDD) und anderen psychiatrischen Störungen. Kurzzeitstudien zeigten für Antidepressiva, verglichen mit Placebo, kein erhöhtes Risiko von Suizidalität bei Erwachsenen über 24 Jahren. In klinischen Studien mit Priligy zur Behandlung von frühzeitiger Ejakulation ergab die Auswertung von möglicherweise suizidbezogenen unerwünschten Ereignissen anhand der Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale oder Beck

Depression Inventory-II keine eindeutigen Hinweise auf therapiebedingte Suizidalität.

Synkopen

Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, Situationen zu vermeiden, in denen es zu Verletzungen kommen kann, einschließlich Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von gefährlichen Maschinen, wenn Synkopen oder ihre prodromalen Symptome, wie Schwindel oder Benommenheit auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Über mögliche prodromale Symptome, wie etwa Übelkeit, Schwindel/Benommenheit und Schweißausbrüche wurde häufiger bei den mit Priligy behandelten Patienten, verglichen mit Placebo, berichtet.

In den klinischen Studien ging man bei den Fällen von als Bewusstseinsverlust charakterisierten Synkopen mit Bradykardie oder Sinusarrest, die bei Patienten mit einem Langzeit-EKG beobachtet wurden, von einer vasovagalen Ätiologie aus und die Mehrheit der Fälle trat in den ersten 3 Stunden nach Dosisgabe, nach der ersten Dosis oder in Zusammenhang mit studienbedingten Maßnahmen im klinischen Umfeld (wie etwa Blutabnahme und orthostatisches Manöver sowie Blutdruckmessungen) auf. Mögliche prodromale Symptome, wie etwa Übelkeit, Schwindel, Benommenheit, Herzklopfen, Asthenie, Verwirrtheit und Diaphoresis traten im Allgemeinen innerhalb der ersten 3 Stunden nach Dosisgabe auf und gingen häufig einer Synkope voraus. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie während der Behandlung mit Priligy mit oder ohne prodromale Symptome jederzeit eine Synkope erleiden können. Verschreibende Ärzte sollen Patienten darüber informieren, wie wichtig es ist, für eine angemessene Flüssigkeitszufuhr zu sorgen und wie sie prodromale Zeichen und Symptome erkennen, um die Wahrscheinlichkeit einer ernststen Verletzung, die mit einem Sturz durch einen Bewusstseinsverlust verbunden sein könnte, zu senken. Wenn der Patient mögliche prodromale Symptome wahrnimmt, soll er sich unverzüglich so hinlegen, dass sein Kopf tiefer liegt als der Rest seines Körpers, oder er soll sich hinsetzen und seinen Kopf zwischen die Knie halten, bis die Symptome vorübergehen. Er soll darauf hingewiesen werden, Situationen zu vermeiden, bei denen es zu Verletzungen kommen kann, einschließlich Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von gefährlichen Maschinen, sollten bei ihm Synkopen oder andere ZNS-Wirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.7).

Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren

Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung wurden von den klinischen Phase-III-Studien ausgeschlossen. Das Risiko unerwünschter kardiovaskulärer Folgeschäden durch Synkopen (kardiale Synkopen und Synkopen anderer Ursachen) ist bei Patienten mit struktureller kardiovaskulärer Vorerkrankung (z. B. bekannte Obstruktion des Ausflusstraktes, Herzklappenerkrankung, Karotisstenose und koronare Herzkrankheit) erhöht. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um zu bestimmen, ob das erhöhte Risiko bei Patienten mit kardiovaskulärer

Erkrankung vasovagale Synkopen einschließt.

Gleichzeitige Anwendung mit Drogen

Patienten sollen darauf hingewiesen werden, Priligy nicht in Kombination mit Drogen einzunehmen.

Drogen mit serotoninerger Aktivität, wie etwa Ketamin, 3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin (MDMA) und Lysergsäurediethylamid (LSD), können zu potenziell schwerwiegenden Reaktionen führen, wenn sie mit Priligy kombiniert werden. Diese Reaktionen umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, Arrhythmie, Hyperthermie und Serotonin-Syndrom. Die Anwendung von Priligy zusammen mit Drogen mit sedierender Wirkung, wie z. B. Narkotika und Benzodiazepine, können Somnolenz und Schwindel weiter verstärken.

Ethanol

Patienten sollen darauf hingewiesen werden, Priligy nicht in Kombination mit Alkohol einzunehmen.

Eine Kombination von Alkohol mit Dapoxetin kann die alkoholbedingten neurokognitiven Effekte steigern und außerdem die neurokardiogenen Nebenwirkungen wie Synkopen verstärken und somit das Risiko für unfallbedingte Verletzungen erhöhen. Daher sollen Patienten darauf hingewiesen werden, Alkohol zu vermeiden, während sie Priligy einnehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

Arzneimittel mit vasodilatatorischen Eigenschaften

Priligy soll Patienten, die Arzneimittel mit vasodilatatorischen Eigenschaften (wie z. B. alpha-adrenerge Rezeptorantagonisten und Nitrate) einnehmen, mit Vorsicht verschrieben werden, da die orthostatische Toleranz herabgesetzt sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

Moderate CYP3A4-Hemmer

Bei Patienten, die moderate CYP3A4-Hemmer einnehmen, ist Vorsicht geboten und die Dosis ist auf 30 mg beschränkt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Potente CYP2D6-Hemmer

Bei Patienten, die potente CYP2D6-Hemmer einnehmen oder bei Patienten, die vom Genotyp CYP2D6-Langsammetabolisierer sind, ist Vorsicht geboten, wenn die Dosis auf 60 mg erhöht wird, da diese die Wirkspiegel erhöhen können, was zu einer erhöhten Inzidenz und Schwere dosisabhängiger Nebenwirkungen führen kann (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.2).

Manie

Priligy darf nicht bei Patienten mit Manie/Hypomanie oder einer bipolaren Störung in der Anamnese angewendet werden und soll bei jedem Patienten, der Symptome dieser Störungen entwickelt, abgesetzt werden.

Krampfanfall

Auf Grund des Potenzials von SSRI, die Anfallsschwelle zu senken, soll Priligy bei jedem Patient, der Krampfanfälle entwickelt, abgesetzt und bei Patienten mit instabiler Epilepsie vermieden werden. Patienten mit kontrollierter Epilepsie sollen sorgfältig überwacht werden.



Kinder und Jugendliche

Priligy sollte nicht bei Personen unter 18 Jahren angewendet werden.

Depression und/oder psychiatrische Störungen

Männer mit Zeichen und Symptomen einer begleitenden Depression sollen vor der Behandlung mit Priligy untersucht werden, um eine bislang undiagnostizierte Depression auszuschließen. Die gleichzeitige Behandlung von Priligy mit Antidepressiva (einschließlich SSRI und SNRI) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es wird nicht empfohlen, die Behandlung einer bestehenden Depression oder von Angstzuständen abzusetzen, um die Einnahme von Priligy zur Behandlung von EP zu beginnen. Priligy ist bei psychiatrischen Störungen nicht indiziert und soll bei Männern mit diesen Störungen, wie etwa Schizophrenie, oder bei Patienten, die an begleitender Depression leiden, nicht angewendet werden, da eine Verschlechterung depressiver Symptome nicht ausgeschlossen werden kann. Dies kann sowohl durch die zugrunde liegende psychiatrische Störung als auch durch die Arzneimitteltherapie bedingt sein. Ärzte sollen die Patienten dazu auffordern, jegliche betrübliche Gedanken oder Gefühle jederzeit mitzuteilen. Wenn während der Behandlung Zeichen und Symptome einer Depression auftreten, soll Priligy abgesetzt werden.

Hämorrhagie

Es liegen Berichte über Blutungsabnormalitäten unter SSRI vor. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die zusammen mit Priligy gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die die Plättchenaggregation hemmen (z.B. atypische Antipsychotika und Phenothiazine, Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Entzündungshemmer [NSAR], Antiplättchen-substanzen) oder Antikoagulantien (z.B. Warfarin) sowie bei Patienten mit Blutungs- oder Gerinnungsstörungen in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenfunktionsstörung

Priligy wird nicht zur Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Entzugserscheinungen

Ein abruptes Absetzen chronisch verabreichter SSRI, die zur Behandlung chronischer depressiver Erkrankungen angewendet wurden, kann zu den folgenden Symptomen führen:

Dysphorie, Reizbarkeit, Agitation, Schwindel, sensorische Störungen (z.B. Parästhesien wie etwa elektrisierende Empfindungen), Angstzustände, Verwirrtheit, Kopfschmerz, Lethargie, emotionale Labilität, Insomnie und Hypomanie.

Eine doppelblinde klinische Studie an Patienten mit EP, die Entzugserscheinungen einer 62 Tage andauernden Dosisgabe von 60 mg Priligy pro Tag oder nach Bedarf untersuchte, zeigte leichte Entzugserscheinungen bei einer leicht erhöhten Inzidenz von Schlafstörung und Schwindel bei Patienten, die nach einer täglichen Dosis zu Placebo wechselten (siehe Abschnitt 5.1).

Augenerkrankungen

Die Anwendung von Priligy wird mit Beeinträchtigungen der Augen, wie Mydriasis und Augenschmerzen, in Verbindung gebracht. Priligy sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit erhöhtem intraokularem Druck oder bei Patienten, bei denen die Gefahr eines Winkelblockglaukoms besteht.

Lactoseintoleranz

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Priligy nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Potenzial für Wechselwirkungen mit Monoaminoxidase-Hemmern

Bei Patienten, die ein SSRI in Kombination mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) erhielten, wurden schwerwiegende, mitunter tödliche Reaktionen, einschließlich Hyperthermie, Rigidität, Myoklonus, autonome Instabilität mit möglichen schnellen Schwankungen der Vitalzeichen sowie Veränderungen des mentalen Zustandes, einschließlich ausgeprägter Agitation bis hin zu Delirium und Koma, beobachtet. Diese Reaktionen wurden auch bei Patienten beobachtet, die kurz zuvor ein SSRI abgesetzt und die Einnahme eines MAO-Hemmers begonnen hatten. Einige Fälle zeigten Merkmale, die denen des malignen neuroleptischen Syndroms ähnlich sind. Daten aus Tierstudien zur Wirkung der Kombination von SSRI und MAO-Hemmern deuten darauf hin, dass diese Arzneimittel synergistisch wirken können und den Blutdruck erhöhen und erregtes Verhalten hervorrufen. Daher soll Priligy nicht in Kombination mit MAO-Hemmern oder innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen der MAO-Hemmer-Therapie angewendet werden. Ebenso soll ein MAO-Hemmer nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen von Priligy verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Potenzial für Wechselwirkungen mit Thioridazin

Die Verabreichung von Thioridazin alleine führt zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls, was mit schwerwiegenden ventrikulären Arrhythmien verbunden ist. Arzneimittel wie Priligy, die das Isoenzym CYP2D6 hemmen, scheinen den Metabolismus von Thioridazin zu hemmen. Man geht davon aus, dass durch die entstehenden erhöhten Spiegel von Thioridazin die Verlängerung des QTc-Intervalls gesteigert wird. Daher soll Priligy nicht in Kombination mit Thioridazin oder innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen von Thioridazin angewendet werden. Ebenso soll Thioridazin nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen von Priligy verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Arzneimittel/pflanzliche Produkte mit serotoninergem Wirkung

Wie bei anderen SSRI kann die gleichzeitige Verabreichung zusammen mit serotoninergen Arzneimitteln/pflanzlichen Produkten (einschließlich MAO-Hemmer, L-Tryptophan,

Triptane, Tramadol, Linezolid, SSRI, SNRI, Lithium und Johanniskrautpräparate [*Hypericum perforatum*]) zum Auftreten von Serotonin-assoziierten Wirkungen führen. Priligy soll nicht in Kombination mit anderen SSRI, MAO-Hemmern oder anderen serotoninergen Arzneimitteln/pflanzlichen Produkten oder innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen der Therapie mit diesen Arzneimitteln/pflanzlichen Produkten angewendet werden. Ebenso sollen diese Arzneimittel/pflanzlichen Produkte nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen von Priligy verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

ZNS-aktive Arzneimittel

Die Einnahme von Priligy in Kombination mit ZNS-aktiven Arzneimitteln (z. B. Antiepileptika, Antidepressiva, Anxiolytika, sedierende Hypnotika) wurde bei Patienten mit vorzeitiger Ejakulation nicht systematisch untersucht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn eine gleichzeitige Verabreichung von Priligy und solchen Arzneimitteln erforderlich ist.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Wirkung von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Dapoxetin

In-vitro-Studien an der menschlichen Leber, Niere und intestinalen Mikrosomen weisen darauf hin, dass Dapoxetin hauptsächlich durch CYP2D6, CYP3A4 und Flavin-abhängige Monooxygenase 1 (FMO1) metabolisiert wird. Daher können Hemmer dieser Enzyme die Dapoxetin-Clearance reduzieren.

CYP3A4-Hemmer

Potente CYP3A4-Hemmer

Die Verabreichung von Ketoconazol (200 mg zweimal täglich über 7 Tage) erhöhte C_{max} und AUC_{inf} von Dapoxetin (60-mg-Einzeldosis) um 35% bzw. 99%. Die Mitwirkung der ungebundenen Anteile von Dapoxetin und Desmethyldapoxetin berücksichtigend, kann C_{max} der aktiven Fraktion um ca. 25% erhöht sein und die AUC der aktiven Fraktion kann verdoppelt sein, wenn gleichzeitig ein potenter CYP3A4-Hemmer eingenommen wird.

Die Anstiege von C_{max} und AUC der aktiven Fraktion können bei einem Teil der Population, denen ein funktionales CYP2D6-Enzym fehlt, d. h. bei CYP2D6-Langsammetabolisierern, oder in Kombination mit starken CYP2D6-Hemmern, merklich erhöht sein.

Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Priligy und potenten CYP3A4-Hemmern, wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Nefazodon, Nelfinavir und Atazanavir, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Moderate CYP3A4-Hemmer

Eine gleichzeitige Behandlung mit moderaten CYP3A4-Hemmern (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Fluconazol, Amprenavir, Fosamprenavir, Aprepitant, Verapamil, Diltiazem) können ebenso zu einem signifikanten Anstieg der Exposition von Dapoxetin und Desmethyldapoxetin, vor allem bei CYP2D6-Langsammetabolisierern, führen. Die maximale Dosis von Dapoxetin sollte 30 mg betragen, wenn Dapoxetin mit einem

dieser Arzneimittel kombiniert wird (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und im Folgenden).

Diese beiden Maßgaben betreffen alle Patienten, es sei denn, es wurde bestätigt, dass der Patient ein geno- und phänotypischer CYP2D6-Schnellmetabolisierer ist. Bei Patienten, die als CYP2D6-Schnellmetabolisierer verifiziert wurden, ist eine maximale Dosis von 30 mg angezeigt, wenn Dapoxetin mit einem potenten CYP3A4-Hemmer kombiniert wird. Vorsicht ist angezeigt, wenn Dapoxetin in einer Dosis von 60 mg gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A4-Hemmer eingenommen wird.

Potente CYP2D6-Hemmer

C_{max} und AUC_{inf} von Dapoxetin (60-mg-Einzeldosis) waren unter Fluoxetin (60 mg/Tag über 7 Tage) zu 50 % bzw. 88 % erhöht. Die Mitwirkung der ungebundenen Anteile von Dapoxetin und Desmethyldapoxetin berücksichtigt, kann C_{max} der aktiven Fraktion um ca. 50 % erhöht sein, und AUC der aktiven Fraktion kann verdoppelt sein, wenn gleichzeitig ein potenter CYP2D6-Hemmer eingenommen wird. Diese Erhöhungen von C_{max} und AUC der aktiven Fraktion sind denen ähnlich, die für CYP2D6-Langsammetabolisierer zu erwarten sind und können zu einer erhöhten Inzidenz und Schwere dosisabhängiger Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

PDE5-Hemmer

Priligy soll Patienten, die PDE5-Hemmer anwenden, wegen einer möglichen reduzierten orthostatischen Toleranz (siehe Abschnitt 4.4) nicht verschrieben werden. Die Pharmakokinetik von Dapoxetin (60 mg) in Kombination mit Tadalafil (20 mg) und Sildenafil (100 mg) wurde in einer Einzeldosis-Cross-over-Studie untersucht. Tadalafil hatte keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Dapoxetin. Sildenafil führte zu leichten Veränderungen in der Pharmakokinetik von Dapoxetin (22%iger Anstieg der AUC_{inf} und 4%iger Anstieg der C_{max}), wobei man nicht davon ausgeht, dass diese klinisch bedeutsam sind.

Die gleichzeitige Anwendung von Priligy mit PDE5-Hemmern kann zu orthostatischer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Priligy wurde bei Patienten mit sowohl vorzeitiger Ejakulation als auch erektiler Dysfunktion, die gleichzeitig mit Priligy und PDE-Hemmern behandelt wurden, nicht untersucht.

Die Wirkung von Dapoxetin auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln

Tamsulosin

Die gleichzeitige Verabreichung von Einzel- oder Mehrfachdosen von 30 mg oder 60 mg Dapoxetin führte bei Patienten, die eine tägliche Dosis Tamsulosin erhielten, nicht zu Veränderungen in der Pharmakokinetik von Tamsulosin. Die zusätzliche Gabe von Dapoxetin unter Tamsulosin führte zu keiner Veränderung beim orthostatischen Profil und es bestanden keine Unterschiede bei der orthostatischen Wirkung zwischen Tamsulosin in Kombination mit 30 oder 60 mg Dapoxetin und Tamsulosin alleine; Priligy soll jedoch bei Patienten, die Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten einnehmen, auf

Grund der möglicherweise reduzierten orthostatischen Toleranz mit Vorsicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert werden

Mehrfachdosen von Dapoxetin (60 mg/Tag über 6 Tage) und eine darauffolgende Einzeldosis von 50 mg Desipramin erhöhte die durchschnittliche C_{max} und die durchschnittliche AUC_{inf} im Vergleich zur alleinigen Gabe von Desipramin um ca. 11 % bzw. 19%. Dapoxetin kann zu ähnlichen Erhöhungen bei den Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln führen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden. Die klinische Relevanz ist wahrscheinlich gering.

Arzneimittel, die durch CYP3A4 metabolisiert werden

Die Gabe von Mehrfachdosen Dapoxetin (60 mg/Tag über 6 Tage) senkte die AUC_{inf} von Midazolam (8-mg-Einzeldosis) um ca. 20 % (Schwankungsbereich –60 bis +18 %). Die klinische Relevanz der Wirkung auf Midazolam ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich gering. Die Erhöhung der CYP3A-Aktivität kann bei einigen Personen klinisch relevant sein, die gleichzeitig mit einem Arzneimittel behandelt werden, das hauptsächlich über CYP3A metabolisiert wird, und das ein enges therapeutisches Fenster aufweist.

Arzneimittel, die durch CYP2C19 metabolisiert werden

Die Gabe von Mehrfachdosen Dapoxetin (60 mg/Tag über 6 Tage) hemmte den Metabolismus einer Einzeldosis Omeprazol (40 mg) nicht. Dapoxetin hat wahrscheinlich keine Wirkung auf die Pharmakokinetik anderer CYP2C19-Substrate.

Arzneimittel, die durch CYP2C9 metabolisiert werden

Die Gabe von Mehrfachdosen Dapoxetin (60 mg/Tag über 6 Tage) hatte keine Wirkung auf die Pharmakokinetik oder die Pharmakodynamik einer 5-mg-Einzeldosis-Glyburid. Dapoxetin hat wahrscheinlich keine Wirkung auf die Pharmakokinetik anderer CYP2C9-Substrate.

Warfarin und Arzneimittel, die bekanntermaßen die Koagulation und/oder Thrombozytenfunktion beeinflussen

Es liegen keine Daten über die Wirkung einer dauerhaften Anwendung von Warfarin zusammen mit Dapoxetin vor; daher ist Vorsicht geboten, wenn Dapoxetin bei Patienten angewendet wird, die dauerhaft Warfarin einnehmen (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie hatte Dapoxetin (60 mg/Tag über 6 Tage) nach einer 25-mg-Einzeldosis Warfarin keine Wirkung auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik (PT oder INR) von Warfarin.

Es wurde über Blutungsabnormalitäten mit SSRIs berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Ethanol

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis Ethanol, 0,5 g/kg (ca. 2 alkoholische Getränke), hatte keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Dapoxetin (60-mg-Einzeldosis); jedoch erhöhte Dapoxetin in Kombination mit Ethanol die Somnolenz und senk-

te signifikant die selbsteingeschätzte Aufmerksamkeit. Pharmakodynamische Messungen der kognitiven Einschränkung (Digit Vigilance Speed, Digit Symbol Substitution Test) zeigten ebenfalls eine Verstärkung der Wirkung, wenn Dapoxetin gleichzeitig mit Ethanol verabreicht wurde. Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Dapoxetin erhöht die Wahrscheinlichkeit oder Schwere von Nebenwirkungen, wie Schwindel, Benommenheit, verlangsamte Reflexe oder beeinträchtigtes Urteilsvermögen. Die Kombination von Alkohol mit Dapoxetin kann diese alkoholbedingten Wirkungen erhöhen und außerdem die neurokardiogenen Nebenwirkungen wie Synkopen verstärken und somit das Risiko für unfallbedingte Verletzungen erhöhen. Daher sollen Patienten darauf hingewiesen werden, Alkohol zu vermeiden, während sie Priligy einnehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.7).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Priligy ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Fertilität, Schwangerschaft oder embryonale/fetale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist nicht bekannt, ob Dapoxetin oder seine Metaboliten über die Muttermilch ausgeschieden werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Priligy hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurde bei Personen, die in klinischen Studien Dapoxetin erhielten, über Schwindel, Aufmerksamkeitsstörungen, Synkopen, Verschwommensehen und Somnolenz berichtet. Daher sollen Patienten darauf hingewiesen werden, Situationen zu vermeiden, in denen es zu Verletzungen kommen kann, einschließlich Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von gefährlichen Maschinen.

Die Kombination von Alkohol mit Dapoxetin kann alkoholbedingte neurokognitive Effekte erhöhen und außerdem die neurokardiogenen Nebenwirkungen wie Synkopen verstärken und somit das Risiko für unfallbedingte Verletzungen erhöhen. Daher sollen Patienten darauf hingewiesen werden, Alkohol zu vermeiden, während sie Priligy einnehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Synkopen und orthostatische Hypotonie wurden in klinischen Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden Nebenwirkungen, die während der klinischen Phase-3-Studien am häufigsten beobachtet wurden und dosisabhängig waren, waren Übelkeit (11,0 % und 22,2 % in der 30 mg bzw. 60 mg Dapoxetingruppe), Schwindel (5,8 % und 10,9 %), Kopfschmerz (5,6 % und 8,8 %), Durchfall (3,5 % und 6,9 %), Insomnie (2,1 % und



3,9%) und Müdigkeit (2,0% und 4,1%). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch führten, waren Übelkeit (2,2% der mit Priligy behandelten Probanden) und Schwindel (1,2% der mit Priligy behandelten Probanden).

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Priligy wurde an 4.224 Probanden mit vorzeitiger Ejakulation untersucht, die an fünf doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studien teil-

nahmen. Von den 4.224 Probanden erhielten 1.616 Probanden 30 mg Priligy nach Bedarf und 2.608 Probanden erhielten 60 mg Priligy entweder nach Bedarf oder einmal täglich.

In Tabelle 1 sind die berichteten Nebenwirkungen aufgeführt.

Nebenwirkungen, die in offenen 9-Monats-Verlängerungsstudien zur Erhebung von Langzeitdaten berichtet wurden, stimmten mit den in den doppelblinden Studien berichteten Nebenwirkungen überein; und es

wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen gemeldet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurde bei Patienten mit einem Langzeit-EKG über Synkopen, definiert als Bewusstseinsverlust mit Bradykardie oder Sinusarrest berichtet, die als arzneimittelassoziiert erachtet werden. Die Mehrzahl der Fälle trat in den ersten 3 Stunden nach Einnahme, nach der ersten Dosis oder im Zusammenhang mit studienbeding-

Tabelle 1: Häufigkeit der Nebenwirkungen (MedDRA)

Organsystemklasse	Nebenwirkungen			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Psychiatrische Erkrankungen		Angstzustände, Agitation, Ruhelosigkeit, Insomnie, anomale Träume, verminderte Libido	Depression, depressive Stimmungslage, euphorische Stimmungslage, Stimmungsalteration, Nervosität, Gleichgültigkeit, Apathie, Verwirrheitszustand, Desorientierung, anomales Denken, Hypervigilanz, Schlafstörung, Einschlafstörung, Durchschlafstörung, Alpträume, Zähneknirschen, Libidoverlust, Anorgasmie	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerz	Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Parästhesie	Synkopen, vasovagale Synkopen, orthostatischer Schwindel, Akathisie, Dysgeusie, Hypersomnie, Lethargie, Sedierung, Bewusstseinsbeeinträchtigung	belastungsabhängiger Schwindel, plötzlich eintretender Schlaf
Augenerkrankungen		Verschwommensehen	Mydriasis (siehe Abschnitt 4.4), Augenschmerzen, Sehstörungen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus	Vertigo	
Kardiale Erkrankungen			Sinusarrest, Sinusbradykardie, Tachykardie	
Vaskuläre Erkrankungen		Erröten	Hypotonie, systolische Hypertonie, Hitzegefühl	
Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums		Nasennebenhöhlenverstopfung, Gähnen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Abdominalschmerz, Oberbauchschmerz, Dyspepsie, Flatulenz, Magenbeschwerden, geblähtes Abdomen, Mundtrockenheit	Bauchbeschwerden, epigastrische Beschwerden	Stuhldrang
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose	Pruritus, kalter Schweiß	
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust		Erektile Dysfunktion	Ejakulationsversagen, Orgasmusstörungen beim Mann, Parästhesie des männlichen Genitals	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Reizbarkeit	Asthenie, Hitzegefühl, Nervosität, anomale Empfindungen, Betrunkenheitsgefühl	
Untersuchungen		Erhöhter Blutdruck	Erhöhte Herzfrequenz, erhöhter diastolischer Blutdruck, erhöhter orthostatischer Blutdruck	

ten Maßnahmen im klinischen Umfeld (wie etwa Blutabnahme und orthostatische Manöver sowie Blutdruckmessungen) auf. Oft gingen prodromale Symptome der Synkope voraus (siehe Abschnitt 4.4).

Das Auftreten von Synkopen und möglichen prodromalen Symptomen scheint dosisabhängig zu sein, wie anhand höherer Inzidenzen bei Patienten, die in Phase-3-Studien mit höheren Dosierungen als empfohlen behandelt wurden, nachgewiesen wurde.

In klinischen Studien wurde über orthostatische Hypotonie berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Häufigkeit der als Bewusstseinsverlust charakterisierten Synkopen im klinischen Entwicklungsprogramm von Priligy variierte zwischen den Studienpopulationen und reichte von 0,06 % (30 mg) bis 0,23 % (60 mg) bei Probanden in placebokontrollierten Phase-3-Studien bis zu 0,64 % (alle Dosierungen kombiniert) bei gesunden Freiwilligen in Nicht-EP Phase-1-Studien.

Andere spezielle Patientengruppen

Bei Patienten, die potente CYP2D6-Hemmer einnehmen oder von denen bekannt ist, dass sie vom Genotyp CYP2D6-Langsammetabolisierer sind, ist Vorsicht geboten, wenn die Dosis auf 60 mg gesteigert wird (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.2).

Entzugserscheinungen

Ein abruptes Absetzen chronisch verabreichter SSRI, die zur Behandlung chronischer depressiver Erkrankungen angewendet wurden, kann zu folgenden Symptomen führen: Dysphorie, Reizbarkeit, Agitation, Schwindel, sensorische Störungen (z.B. Parästhesien wie etwa elektrisierende Empfindungen), Angstzustände, Verwirrtheit, Kopfschmerz, Lethargie, emotionale Labilität, Insomnie und Hypomanie.

Ergebnisse einer Sicherheitsstudie zeigten eine leicht erhöhte Inzidenz von Entzugserscheinungen in Form leichter bis mäßiger Schlaflosigkeit und Schwindel bei Probanden, die nach 62 Tagen einer täglichen Dosis zu Placebo wechselten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall von Überdosierung berichtet.

In einer klinischen Pharmakologie-Studie mit Priligy in täglichen Dosen von bis zu 240 mg (zwei 120 mg Dosen, die in Abständen von 3 Stunden verabreicht wurden) wurden keine Fälle von unerwarteten Nebenwirkungen festgestellt. Im Allgemeinen umfassen die Symptome einer Überdosierung von SSRI Serotonin-vermittelte Nebenwirkungen, wie Somnolenz, gastrointestinale Störungen

(z. B. Übelkeit und Erbrechen), Tachykardie, Tremor, Agitation und Schwindel.

Im Falle einer Überdosierung sollen die erforderlichen unterstützenden Standardmaßnahmen eingeleitet werden. Auf Grund der hohen Proteinbindung und des hohen Verteilungsvolumens von Dapoxetinhydrochlorid sind eine forcierte Diurese, Dialyse, Hämo-perfusion und Blutaustauschtransfusion wahrscheinlich nicht von Nutzen. Es sind keine spezifischen Antidota für Priligy bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Urologika, ATC-Code: G04BX14

Wirkmechanismus

Dapoxetin ist ein potenter selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) mit einer IC_{50} von 1,12 nM, während die Hauptmetabolite beim Menschen Desmethyl-dapoxetin ($IC_{50} < 1,0$ nM) und Didesmethyl-dapoxetin ($IC_{50} = 2,0$ nM) äquivalent oder weniger potent (Dapoxetin-N-oxid [$IC_{50} = 282$ nM]) sind.

Die Ejakulation beim Menschen wird hauptsächlich über das sympathische Nervensystem vermittelt. Die Ejakulation geht auf das spinale Reflexzentrum zurück und wird durch das Stammhirn vermittelt, das zunächst von einer Reihe von Nuclei im Gehirn (mediale präoptische und paraventriculäre Nuclei) beeinflusst wird.

Der Wirkmechanismus von Dapoxetin bei der vorzeitigen Ejakulation ist vermutlich mit der Hemmung der neuronalen Serotonin-Wiederaufnahme und der darauf folgenden Potenzierung der Wirkung des Neurotransmitters auf die prä- und postsynaptischen Rezeptoren verbunden.

Bei Ratten hemmt Dapoxetin den ejakulatorischen Expulsionsreflex, in dem es auf supraspinaler Ebene innerhalb des Nucleus paragigantocellularis lateralis (nPGC) agiert. Postganglionäre sympathische Fasern erregen die Samenbläschen, den Samenleiter, die Prostata, die bulbourethrale Muskulatur und den Blasen Hals und bringen diese in koordinierter Weise zur Kontraktion, um eine Ejakulation zu erzielen. Dapoxetin moduliert diesen ejakulatorischen Reflex bei Ratten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Priligy zur Behandlung von frühzeitiger Ejakulation wurde in fünf

doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien, bei denen insgesamt 6.081 Patienten randomisiert wurden, nachgewiesen. Die Patienten waren 18 Jahre alt oder älter und wiesen in der Anamnese in den meisten Geschlechtsakten in den 6 Monaten vor Aufnahme der Studie EP auf. Die vorzeitige Ejakulation wurde gemäß DSM-IV-Diagnosekriterien definiert als: eine kurze Ejakulationszeit (eine in vier Studien durch eine Stoppuhr gemessene intravaginale Latenzzeit bis zur Ejakulation [Intravaginal Ejaculatory Latency Time, IELT; Zeit von der vaginalen Penetration bis zum Moment der intravaginalen Ejakulation] von ≤ 2 Minuten), unzureichende Kontrolle über die Ejakulation, deutlicher persönlicher Leidensdruck oder zwischenmenschliche Probleme als Folge des Zustandes. Patienten mit anderen sexuellen Dysfunktionen, einschließlich erektiler Dysfunktion, oder Patienten, die andere Pharmakotherapien zur Behandlung von EP anwendeten, wurden von allen Studien ausgeschlossen.

Die Ergebnisse aller randomisierten Studien waren übereinstimmend. Die Wirksamkeit wurde nach einer Behandlung über 12 Wochen gezeigt. Eine Studie mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen schloss sowohl Patienten innerhalb als auch außerhalb der EU ein. In dieser Studie wurden 1.162 Patienten randomisiert, 385 erhielten Placebo, 388 erhielten Priligy 30 mg nach Bedarf und 389 erhielten Priligy 60 mg nach Bedarf. Die mittlere und die mediane durchschnittliche IELT am Studienende sind in Tabelle 2 und die kumulative Verteilung der Probanden, die mindestens ein bestimmtes Niveau der durchschnittlichen IELT am Studienende erreichten, sind in Tabelle 3 auf Seite 7 dargestellt. Andere Studien und die gepoolte Analyse der Daten in Woche 12 ergaben konsistente Ergebnisse.

Das Ausmaß der IELT-Verlängerung wurde ausgehend von der Baseline-IELT gemessen und variierte bei den einzelnen Patienten. Die klinische Relevanz der Wirkung der Priligy-Therapie wurde anhand der von den vielen Patienten berichteten Zielparameter und einer Responderanalyse gezeigt.

Als Responder wurde ein Patient definiert, bei dem mindestens eine 2-Kategorienerhöhung bei der Kontrolle über die Ejakulation plus mindestens eine 1-Kategorienreduzierung beim ejakulationsbedingten Leidensdruck erzielt wurde. Ein im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größerer Prozentsatz der Patienten sprach in den beiden Priligy-Gruppen versus Placebo auf die Therapie am Studienende in Woche 12

Tabelle 2: Angepasster Mittelwert und mediane durchschnittliche IELT am Studienende*

Durchschnittliche IELT	Placebo	Priligy 30 mg	Priligy 60 mg
Median	1,05 min	1,72 min	1,91 min
Unterschied gegenüber Placebo [95 % KI]		0,6 min** [0,37; 0,72]	0,9 min** [0,66; 1,06]
angepasster Mittelwert	1,7 min	2,9 min	3,3 min
Unterschied gegenüber Placebo [95 % KI]		1,2 min** [0,59; 1,72]	1,6 min** [1,02; 2,16]

* fortgeführter Baseline-Wert für Probanden ohne Daten nach Baseline

** Unterschied war statistisch signifikant (p -Wert $\leq 0,001$).


Tabelle 3: Probanden, die mindestens ein bestimmtes Niveau bei der durchschnittlichen IELT am Studienende erreichten*

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

* fortgeführter Baseline-Wert für Probanden ohne Daten nach Baseline

oder 24 an. Es gab im Vergleich zur Placebogruppe in Woche 12 (gepoolte Analyse) einen höheren Prozentsatz Responder in der 30-mg-Gruppe (11,1 % – 95 % KI [7,24; 14,87]) und 60-mg-Gruppe (16,4 % – 95 % KI [13,01; 19,75]).

Die klinische Relevanz der Behandlungseffekte von Priligy wird pro Behandlungsgruppe durch die von den Patienten berichteten Zielparame- ter „Clinical Global Impression Change“ (CGIC) gezeigt, in denen die Patienten gebeten werden, ihre vorzeitige Ejakulation im Studienverlauf mit den Antwortmöglichkeiten von „viel besser“ bis „viel schlechter“ zu bewerten. Am Studienende (Woche 24) bewerteten 28,4 % (30-mg-Gruppe) und 35,5 % (60-mg-Gruppe) der Patienten ihren Zustand als „besser“ oder „viel besser“, gegenüber 14 % bei Placebo, während 53,4 % bzw. 65,6 % der mit 30 mg Dapoxetin bzw. 60 mg behandelten Patienten ihren Zustand als mindestens „etwas besser“ im Vergleich zu 28,8 % bei Placebo bewerteten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Dapoxetin wird rasch resorbiert mit einer maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) innerhalb von ca. 1–2 Stunden nach Einnahme der Tablette. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 42 % (Schwankungsbereich 15–76 %). Es wurde ein dosisabhängiger Anstieg der Exposition (AUC und C_{max}) zwischen den 30 und 60 mg Dosisstärken beobachtet. Die AUC-Werte für Dapoxetin und den aktiven Metaboliten Desmethyl- dapoxetin (DED) steigen nach Mehrfachdosen um ca. 50 %, im Vergleich zu den AUC-Werten nach einer Einzeldosis.

Die Einnahme einer fettreichen Mahlzeit reduzierte leicht C_{max} (um 10 %) und erhöhte leicht die AUC (um 12 %) von Dapoxetin und verzögerte geringfügig die Zeit bis zur höchsten Konzentration von Dapoxetin. Diese Veränderungen sind klinisch nicht bedeutsam. Priligy kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Mehr als 99 % von Dapoxetin ist *in vitro* an humane Serumproteine gebunden. Der aktive Metabolit Desmethyl- dapoxetin (DED) ist zu 98,5 % Protein-gebunden. Dapoxetin hat

ein mittleres Steady-State-Verteilungsvolumen von 162 l.

Biotransformation

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Dapoxetin durch zahlreiche Enzymsysteme in der Leber und den Nieren, hauptsächlich CYP2D6, CYP3A4 und Flavin-abhängige Monooxygenase (FMO1), abgebaut wird. Nach oralen Dosisgaben von ¹⁴C-Dapoxetin wurde Dapoxetin weitgehend zu zahlreichen Metaboliten hauptsächlich über die folgenden biotransformatorischen Prozesse verstoffwechselt: N-Oxidation, N-Demethylierung, Naphthylhydroxylierung, Glukuronidierung und Sulfatierung. Es gab keine Hinweise auf einen präsystemischen First-Pass-Metabolismus nach oraler Verabreichung.

Intaktes Dapoxetin und Dapoxetin-N-oxid waren die hauptsächlich zirkulierenden Substanzen im Plasma. *In-vitro*-Bindungs- und Transporterstudien zeigen, dass Dapoxetin-N-oxid inaktiv ist. Zu den weiteren Metaboliten gehören Desmethyl- dapoxetin und Didesmethyl- dapoxetin, die weniger als 3 % der gesamten zirkulierenden arzneimittelbedingten Substanzen im Plasma ausmachen. *In-vitro*-Bindungsstudien weisen darauf hin, dass DED genauso wirksam ist wie Dapoxetin und Didesmethyl- dapoxetin ca. 50 % der Wirksamkeit von Dapoxetin besitzt. Die ungebundenen Fraktionen (AUC und C_{max}) von DED betragen im Vergleich zur ungebundenen Fraktion von Dapoxetin ca. 50 % und 23 %.

Elimination

Die Metaboliten von Dapoxetin wurden vor allem als Konjugate über den Urin ausgeschieden. Unveränderter Wirkstoff wurde nicht im Urin gefunden. Nach oraler Einnahme hat Dapoxetin eine initiale (Disposition) Halbwertszeit von ca. 1,5 h mit Plasmakonzentrationen von weniger als 5 % der Spitzenkonzentrationen 24 Stunden nach Einnahme und einer terminalen Halbwertszeit von ca. 19 Stunden. Die terminale Halbwertszeit von DED beträgt ungefähr 19 Stunden nach oraler Gabe.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Der Metabolit DED trägt zu dem pharmakologischen Effekt von Priligy bei, vor allem, wenn der Spiegel von DED erhöht ist. Im Folgenden wird die Erhöhung der Parameter der aktiven Fraktion in einigen Patienten-

gruppen dargestellt. Dies ist die Summe der ungebundenen Fraktionen von Dapoxetin und DED. DED ist äquipotent zu Dapoxetin. Die Bewertung beruht auf der Annahme einer gleichwertigen Verteilung von DED im ZNS, es ist jedoch unbekannt, ob dies der Fall ist.

Ethnische Gruppen

Analysen klinischer Pharmakologiestudien in Bezug auf Einzeldosen von 60 mg Dapoxetin belegten, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Kaukasiern, Schwarzen, Hispanoamerikanern und Asiaten bestanden. Eine klinische Studie, in der die Pharmakokinetik von Dapoxetin bei japanischen und kaukasischen Patienten untersucht wurde, zeigte erhöhte Plasmaspiegel (AUC und Spitzenkonzentration) von Priligy um 10 bis 20 % bei den japanischen Patienten auf Grund des niedrigeren Körpergewichts. Es ist nicht zu erwarten, dass der leicht höhere Spiegel eine bedeutende klinische Wirkung hat.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Analysen einer klinischen Einzeldosis-Pharmakologiestudie mit 60 mg Dapoxetin zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen gesunden älteren, männlichen Patienten und gesunden jüngeren, männlichen Patienten bezüglich der pharmakokinetischen Parameter (C_{max} , AUC_{inf}, T_{max}). Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde in dieser Population nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Eine klinische Einzeldosis-Pharmakologiestudie mit Dosierungen von 60-mg-Dapoxetin wurde bei Probanden mit leichter (CrCl 50 bis 80 ml/min), mäßiger (CrCl 30 bis < 50 ml/min) und schwerer (CrCl < 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung sowie bei Probanden mit normaler Nierenfunktion (CrCl > 80 ml/min) durchgeführt. Es wurde kein eindeutiger Hinweis für einen Anstieg der Dapoxetin-AUC mit abnehmender Nierenfunktion beobachtet. Die AUC bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung war ca. 2-fach höher als die von Probanden mit normaler Nierenfunktion, allerdings liegen nur begrenzte Daten für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor. Die Pharmakokinetik von Dapoxetin wurde bei Dialysepatienten nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist die C_{max} von ungebundenem Dapoxetin um 28 % vermindert und die AUC des ungebundenen Dapoxetins unverändert. Die C_{max} und AUC der ungebundenen aktiven Fraktion (Summe der Exposition aus ungebundenem Dapoxetin und Desmethyl- dapoxetin) waren um 30 % bzw. 5 % erniedrigt. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung ist die C_{max} von ungebundenem Dapoxetin im Grunde unverändert (Abnahme um 3 %) und die AUC des ungebundenen Arzneistoffs ist um 66 % erhöht. Die C_{max} und AUC der ungebundenen aktiven Fraktion waren im Grunde unverändert bzw. verdoppelt.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung war die C_{max} von ungebundenem Dapoxetin um 42 % erniedrigt, jedoch war die AUC des ungebundenen Arzneistoffs etwa um 223 % erhöht. C_{max} und AUC der aktiven Fraktion wiesen vergleichbare Veränderungen auf (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

CYP2D6-Polymorphismus

In einer klinischen Einzeldosis-Pharmakologiestudie mit 60-mg-Dapoxetin waren die Plasmakonzentrationen bei CYP2D6-Langsammetabolisierern höher als bei CYP2D6-Schnellmetabolisierern (ca. 31 % höher für C_{max} und 36 % für AUC_{inf} von Dapoxetin und 98 % höher für C_{max} und 161 % höher für AUC_{inf} von Desmethyldapoxetin). Die aktive Fraktion von Priligy kann um ca. 46 % für C_{max} und um ca. 90 % für AUC erhöht sein. Der Anstieg kann zu einer höheren Inzidenz und Schwere dosisabhängiger unerwünschter Ereignisse führen (siehe Abschnitt 4.2). Die Sicherheit von Priligy ist bei CYP2D6-Langsammetabolisierern insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Arzneimittel, die den Metabolismus von Dapoxetin hemmen können, wie z.B. moderate und potente CYP3A4-Hemmer, zu berücksichtigen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine vollständige Beurteilung zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität, Karzinogenität, Abhängigkeits-/Entzugsanfälligkeit, Phototoxizität und entwicklungsbezogenen Reproduktionstoxizität von Dapoxetin wurde an präklinischen Spezies (Maus, Ratte, Kaninchen, Hund und Affe) bis zu maximalen verträglichen Dosierungen für jede Spezies durchgeführt. Aufgrund der, verglichen mit dem Menschen, schnelleren biologischen Umwandlung bei präklinischen Spezies, näherten sich in einigen Studien die pharmakokinetischen Expositionsparameter (C_{max} und $AUC_{0-24\text{ h}}$) bei den maximal tolerierten Dosen den beim Menschen beobachteten Werten. Dennoch waren die Körpergewichtsnormierten-Dosen um das 100-Fache erhöht. In keiner dieser Studien ergaben sich klinisch bedeutsame Sicherheitsrisiken.

In Studien an Ratten mit oraler Verabreichung war Dapoxetin bei täglicher Verabreichung über ca. zwei Jahre bei Dosen von bis zu 225 mg/kg/Tag nicht karzinogen, wobei es zu einer doppelt so hohen Exposition (AUC) wie bei Männern führte, denen die beim Menschen empfohlene Höchstdosis (Maximum Recommended Human Dose, MRHD) von 60 mg Dapoxetin verabreicht wurde. Dapoxetin verursachte auch bei Tg.rasH₂-Mäusen keine Tumore, wenn ihnen die mögliche Höchstdosis von 100 mg/kg über 6 Monate und 200 mg/kg über 4 Monate verabreicht wurde. Die Steady-State-Spiegel von Dapoxetin waren bei Mäusen nach 6-monatiger oraler Verabreichung von 100 mg/kg/Tag geringer als die klinisch beobachteten Spiegel nach Gabe einer Einzeldosis von 60 mg.

Es gab keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit, das Reproduktionsverhalten oder die Morphologie der Geschlechtsorgane bei männlichen oder weiblichen Ratten und

keine Hinweise auf Embryotoxizität oder Fetotoxizität bei Ratten oder Kaninchen. Die Reproduktionstoxizitätsstudien schlossen keine Studien zur Beurteilung des Risikos der Nebenwirkungen nach Exposition während der peri-/postnatalen Phase ein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Tablettenfilm:

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Triacetin
Eisen(II, III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindersichere PVC-PE-PVDC/Alu-Blisterpackung in mehrfach faltbaren Packungen zur Verbesserung der Einhaltung der korrekten Anwendung zu 1, 2, 3 und 6 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel soll nicht über das Abwasser oder den Hausmüll entsorgt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Deutschland
Telefon: (030) 67 07-0 (Zentrale)
Telefax: (030) 67 07-2120
www.berlin-chemie.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Priligy 30 mg Filmtabletten: 71669.00.00
Priligy 60 mg Filmtabletten: 71670.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. April 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21. Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt