

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PLOTIS 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
PLOTIS 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει υδροχλωρική δαποξετίνη που ισοδυναμεί με 30 mg ή 60 mg δαποξετίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: λακτόζη μονοϋδρική.

Κάθε δισκίο των 30 mg περιέχει 46.75 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Κάθε δισκίο των 60 mg περιέχει 93.501 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

#### PLOTIS 30 mg

Κιτρινόχροα, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, ανάγλυφα 'MC' στην μία πλευρά με διάμετρο πυρήνα 6.5 mm.

#### PLOTIS 60 mg

Γκριζα, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, απλά και στις δύο πλευρές με διάμετρο πυρήνα 8,0 mm.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Plotis ενδείκνυται για τη θεραπεία της πρόωρης εκσπερμάτισης σε ενήλικες άνδρες ηλικίας 18 έως 64 ετών.

Το Plotis πρέπει να συνταγογραφείται μόνο σε ασθενείς που πληρούν όλα τα ακόλουθα κριτήρια:

- Ενδοκοιλιακός λανθάνων χρόνος εκσπερμάτισης κάτω των δύο λεπτών, και
- Εμμένουσα ή επανεμφανιζόμενη εκσπερμάτιση με ελάχιστη σεξουαλική διέγερση πριν από, κατά τη διάρκεια ή σύντομα μετά από τη διείσδυση και πριν θελήσει να εκσπερματώσει ο ασθενής και
- Σημαντική προσωπική δυσφορία ή δυσκολία στις διαπροσωπικές σχέσεις ως συνέπεια της πρόωρης εκσπερμάτισης και
- Κακός έλεγχος της εκσπερμάτισης, και
- Ιστορικό πρόωρης εκσπερμάτισης στην πλειοψηφία των προσπαθειών συνεύρεσης κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 6 μηνών.

Το Plotis πρέπει να χορηγείται μόνο ως κατ' επίκληση θεραπεία πριν από την αναμενόμενη σεξουαλική δραστηριότητα. Το Plotis δεν πρέπει να συνταγογραφείται για την καθυστέρηση της εκσπερμάτισης σε άνδρες που δεν έχουν διαγνωστεί με πρόωρη εκσπερμάτιση.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

*Ενήλικες άνδρες (ηλικίας 18 έως 64 ετών)*

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για όλους τους ασθενείς είναι τα 30 mg, λαμβανόμενα ανάλογα με τις ανάγκες περίπου 1 έως 3 ώρες πριν από τη σεξουαλική δραστηριότητα. Η θεραπεία με το Plotis δεν πρέπει να αρχίζει με τη δόση των 60 mg.

Το Plotis δεν προορίζεται για συνεχή ημερήσια χρήση. Το Plotis πρέπει να λαμβάνεται μόνο όταν αναμένεται ότι θα ακολουθήσει σεξουαλική δραστηριότητα. Το Plotis δεν πρέπει να λαμβάνεται συχνότερα από μία φορά κάθε 24 ώρες.

Αν η ανταπόκριση του ατόμου στα 30 mg είναι ανεπαρκής και ο ασθενής δεν έχει παρουσιάσει μέτριες ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή πρόδρομα συμπτώματα που παραπέμπουν σε συγκοπή, η δόση μπορεί να αυξηθεί στη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 60 mg, λαμβανόμενη σύμφωνα με τις ανάγκες περίπου 1 έως 3 ώρες πριν από τη σεξουαλική δραστηριότητα. Η επίπτωση και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι υψηλότερες με τη δόση των 60 mg.

Αν ο ασθενής εμφάνισε ορθοστατικές αντιδράσεις με τη δόση έναρξης, δεν πρέπει να γίνεται κλιμάκωση της δόσης στα 60 mg (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ο γιατρός πρέπει να αξιολογεί προσεκτικά το ατομικό προφίλ οφέλους-κινδύνου του Plotis μετά από τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες της θεραπείας (ή τουλάχιστον μετά από 6 δόσεις θεραπείας) για να καθοριστεί αν είναι κατάλληλο να συνεχιστεί η θεραπεία με το Plotis.

Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της δαποξετίνης πέραν των 24 εβδομάδων είναι περιορισμένα. Η κλινική ανάγκη για τη συνέχιση της θεραπείας και η ισορροπία οφέλους κινδύνου κατά τη θεραπεία με το Plotis πρέπει να επαναξιολογούνται τουλάχιστον κάθε έξι μήνες.

#### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δαποξετίνης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της δαποξετίνης σ' αυτόν τον πληθυσμό στην ένδειξη της πρόωρης εκσπερμάτισης.

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν συνιστάται η χρήση του Plotis σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Το Plotis αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Β και C κατά Child-Pugh) (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2).

#### *Ασθενείς που είναι γνωστό ότι είναι πτωχοί μεταβολιστές του CYP2D6 ή ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6*

Συνιστάται προσοχή σε περίπτωση αύξησης της δόσης στα 60 mg σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν πτωχό μεταβολικό γονότυπο του CYP2D6 ή σε ασθενείς που ακολουθούν ταυτόχρονα θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6 (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

#### *Ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4*

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 αντενδείκνυται. Η δόση πρέπει να περιορίζεται στα 30 mg στους ασθενείς που ακολουθούν παράλληλα θεραπεία με μέτριους αναστολείς του CYP3A4 και συνιστάται προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα για να αποφευχθεί η πικρή γεύση. Συνιστάται τα δισκία να λαμβάνονται με τουλάχιστον ένα γεμάτο ποτήρι νερό. Το Plotis μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2).

*Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τη χρήση ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος*

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, βλέπε παράγραφο 4.4 σχετικά με την ορθοστατική υπόταση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σημαντικές παθολογικές καρδιακές παθήσεις όπως είναι:

- Καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας II-IV κατά NYHA).
- Διαταραχές αγωγιμότητας όπως ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός και το σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου
- Σημαντική ισχαιμική καρδιοπάθεια
- Σημαντική βαλβιδοπάθεια
- Ιστορικό συγκοπής.

Ιστορικό μανίας ή σοβαρής κατάθλιψης.

Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) ή σε διάστημα 14 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με ΜΑΟ. Αντίστοιχα, δεν πρέπει να χορηγηθούν αναστολείς της ΜΑΟ σε διάστημα 7 ημερών μετά από τη διακοπή του Plotis (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη θεραπεία με θειοριδαζίνη ή εντός 14 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με θειοριδαζίνη. Αντίστοιχα, δεν πρέπει να χορηγείται θειοριδαζίνη σε διάστημα 7 ημερών μετά από τη διακοπή του Plotis (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης [εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI), αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης (SNRI), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (ΤΚΑ)] ή άλλα φαρμακευτικά/φυτικά προϊόντα με σεροτονεργική δράση [π.χ. L-τροπτοφάνη, τριπτάνες, τραμαδόλη, λινεζολίδη, λίθιο, υπερίκο/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*)] ή σε διάστημα 14 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με αυτά τα φαρμακευτικά/φυτικά προϊόντα. Αντίστοιχα, αυτά τα φαρμακευτικά/φυτικά προϊόντα δεν πρέπει να χορηγούνται σε διάστημα 7 ημερών μετά από τη διακοπή του Plotis (βλέπε παράγραφο 4.5).

Παράλληλη θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 όπως είναι η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, η ριτοναβίρη, η σακουιναβίρη, η τελιθρομυκίνη, η νεφαζοδόνη, η νελφίναβιρη, η αταζαναβίρη κ.λπ. (βλέπε παράγραφο 4.5).

Μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Γενικές συστάσεις

Το Plotis ενδείκνυται μόνο για άνδρες με πρόωρη εκσπερμάτιση, οι οποίοι πληρούν όλα τα κριτήρια που αναφέρονται στις παραγράφους 4.1 και 5.1. Το Plotis δεν πρέπει να συνταγογραφείται σε άνδρες που δεν έχουν διαγνωστεί με πρόωρη εκσπερμάτιση. Η ασφάλεια δεν έχει τεκμηριωθεί και δεν υπάρχουν δεδομένα για τη δράση επιβράδυνσης της εκσπερμάτισης σε ασθενείς χωρίς πρόωρη εκσπερμάτιση.

#### Άλλες μορφές σεξουαλικής δυσλειτουργίας

Πριν από τη θεραπεία, τα άτομα με άλλες μορφές σεξουαλικής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της στυτικής δυσλειτουργίας, πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά από ιατρούς. Το Plotis δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε άνδρες με στυτική δυσλειτουργία που χρησιμοποιούν αναστολείς της PDE5 (βλέπε παράγραφο 4.5).

### Ορθοστατική υπόταση

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιηθεί προσεκτική εξέταση από τον ιατρό, συμπεριλαμβανομένης της λήψης ιστορικού ορθοστατικών επεισοδίων. Πρέπει να πραγματοποιηθεί ορθοστατική δοκιμασία πριν από την έναρξη της θεραπείας (αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα σε ύπτια και όρθια θέση). Σε περίπτωση ιστορικού τεκμηριωμένης ή πιθανολογούμενης ορθοστατικής αντίδρασης, πρέπει να αποφεύγεται η θεραπεία με το Plotis.

Ορθοστατική υπόταση έχει αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές. Ο συνταγογράφων ιατρός πρέπει να συμβουλεύσει εκ των προτέρων τον ασθενή ότι, εάν εμφανίσει πιθανά πρόδρομα συμπτώματα, όπως είναι η ελαφριά ζάλη αμέσως μόλις σηκωθεί, πρέπει να ξαπλώσει αμέσως σε θέση όπου το κεφάλι του θα βρίσκεται σε χαμηλότερο σημείο από το υπόλοιπο σώμα του ή πρέπει να καθίσει τοποθετώντας το κεφάλι του ανάμεσα στα γόνατά του μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Ο συνταγογράφων ιατρός πρέπει, επίσης, να ενημερώσει τον ασθενή ότι δεν πρέπει να σηκωθεί απότομα μετά από παρατεταμένη παραμονή σε ύπτια ή καθιστή θέση.

### Αυτοκτονία/αυτοκτονικές σκέψεις

Τα αντικαταθλιπτικά, συμπεριλαμβανομένων των SSRI, αύξησαν τον κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων και αυτοκτονικών τάσεων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε βραχυχρόνιες μελέτες σε παιδιά και ενήλικες με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και άλλες ψυχιατρικές διαταραχές. Οι βραχυχρόνιες μελέτες δεν έδειξαν αύξηση στον κίνδυνο των αυτοκτονικών τάσεων με τα αντικαταθλιπτικά συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε ενήλικες ηλικίας άνω των 24 ετών. Στις κλινικές δοκιμές της δαποξετίνης για τη θεραπεία της πρόωρης εκπερμάτισης, δεν υπήρξαν σαφείς ενδείξεις αυτοκτονικών τάσεων λόγω της θεραπείας κατά την αξιολόγηση των πιθανώς σχετιζόμενων με την αυτοκτονία ανεπιθύμητων ενεργειών που αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τον Αλγόριθμο Ταξινόμησης της Εκτίμησης για Αυτοκτονία του Columbia (C-CASA), την Κλίμακα Βαθμολόγησης της Κατάθλιψης Montgomery-Asberg ή το Ερωτηματολόγιο του Beck για την κατάθλιψη-II.

### Συγκοπή

Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται ώστε να αποφύγουν καταστάσεις, οι οποίες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε τραυματισμό, συμπεριλαμβανομένης της οδήγησης ή του χειρισμού επικίνδυνων μηχανημάτων σε περίπτωση εμφάνισης συγκοπής ή των πρόδρομων συμπτωμάτων της συγκοπής, όπως είναι η ζάλη ή η ελαφριά ζάλη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Πιθανά πρόδρομα συμπτώματα όπως είναι η ναυτία, η ζάλη/ελαφριά ζάλη και η έντονη εφίδρωση αναφέρθηκαν συχνότερα μεταξύ των ασθενών που ακολούθησαν θεραπεία με δαποξετίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Στις κλινικές δοκιμές, τα περιστατικά συγκοπής που χαρακτηρίζονται ως απώλεια της συνείδησης με βραδυκαρδία ή φλεβοκομβική ανακοπή που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έφεραν καταγραφείς Holter, θεωρήθηκαν αγγειοπνευμονογαστρικής αιτιολογίας και η πλειοψηφία τους εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 ωρών μετά από τη χορήγηση της δόσης, μετά από την πρώτη δόση ή σχετίζονταν με διαδικασίες της μελέτης σε κλινικές συνθήκες (όπως είναι η λήψη αίματος και οι ορθοστατικοί χειρισμοί και οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης). Πιθανά πρόδρομα συμπτώματα, όπως είναι η ναυτία, η ζάλη, η ελαφριά ζάλη, το αίσθημα παλμών, η εξασθένιση, η σύγχυση και η έντονη εφίδρωση σε γενικές γραμμές εμφανίστηκαν στο διάστημα των πρώτων 3 ωρών μετά από τη δόση και συχνά προηγούνταν της συγκοπής. Οι ασθενείς πρέπει να έχουν ενημερωθεί ότι μπορεί να εμφανίσουν συγκοπή οποιαδήποτε στιγμή, με ή χωρίς πρόδρομα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους με το Plotis. Οι συνταγογραφούντες ιατροί πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς για τη σημασία της διατήρησης επαρκούς ενυδάτωσης και για τον τρόπο αναγνώρισης των πρόδρομων σημείων και συμπτωμάτων ώστε να μειωθεί η πιθανότητα σοβαρού τραυματισμού από πτώση εξαιτίας της απώλειας των αισθήσεων. Εάν ο ασθενής εμφανίσει πιθανά πρόδρομα συμπτώματα, πρέπει να ξαπλώσει αμέσως σε θέση στην οποία το κεφάλι του θα είναι σε χαμηλότερο σημείο σε σχέση με το υπόλοιπο το σώμα του ή να καθίσει τοποθετώντας το κεφάλι του ανάμεσα στα γόνατά του μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα και να προσέξει ώστε να αποφύγει καταστάσεις οι οποίες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε τραυματισμό, συμπεριλαμβανομένης της οδήγησης ή του χειρισμού

επικίνδυνων μηχανημάτων, σε περίπτωση που συμβεί συγκοπή ή άλλη επίδραση στο ΚΝΣ (βλέπε παράγραφο 4.7).

#### Ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου

Τα άτομα με υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές Φάσης 3. Ο κίνδυνος ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών εκβάσεων από τη συγκοπή (καρδιακή συγκοπή και συγκοπή από άλλα αίτια) είναι αυξημένος σε ασθενείς με υποκείμενη δομική καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. τεκμηριωμένη απόφραξη του χώρου εκροής, καρδιακή βαλβιδοπάθεια, στένωση καρωτίδας και στεφανιαία νόσο). Τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να προσδιοριστεί αν ο αυξημένος αυτός κίνδυνος εκτείνεται σε αγγειοπνευμονογαστρική συγκοπή σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο.

#### Χρήση με ευφορικά φάρμακα

Πρέπει να δοθεί στους ασθενείς η οδηγία να μην χρησιμοποιούν το Plotis σε συνδυασμό με ευφορικά φάρμακα.

Τα ευφορικά φάρμακα με σεροτονεργική δράση όπως είναι η κεταμίνη, η μεθυλενεδιοξυμεθαμφεταμίνη (MDMA) και η διαιθυλαμίδη του λυσεργικού οξέος (LSD) μπορεί να οδηγήσουν σε πιθανώς σοβαρές αντιδράσεις αν συνδυαστούν με το Plotis. Στις αντιδράσεις αυτές περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, η αρρυθμία, η υπερθερμία και το σεροτονινεργικό σύνδρομο. Η χρήση του Plotis με ευφορικά φάρμακα με κατασταλτικές ιδιότητες, όπως είναι τα ναρκωτικά και οι βενζοδιαζεπίνες μπορεί να αυξήσει περαιτέρω την υπνηλία και τη ζάλη.

#### Αιθανόλη

Πρέπει να δοθεί στους ασθενείς η οδηγία να μην χρησιμοποιούν το Plotis σε συνδυασμό με αλκοόλη.

Ο συνδυασμός αλκοόλης με το Plotis μπορεί να αυξήσει τις σχετιζόμενες με την αλκοόλη νευροδιανοητικές επιδράσεις και μπορεί, επίσης, να ενισχύσει τις νευροκαρδιογενείς ανεπιθύμητες ενέργειες όπως είναι η συγκοπή, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο τον κίνδυνο τυχαίου τραυματισμού. Επομένως, οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευόμαστε να αποφεύγουν την αλκοόλη ενώ λαμβάνουν το Plotis (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.7).

#### Φαρμακευτικά προϊόντα με αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες

Το Plotis πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα με αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες (όπως είναι οι ανταγωνιστές των άλφα αδρενεργικών υποδοχέων και τα νιτρώδη) λόγω της πιθανώς μειωμένης ορθοστατικής ανοχής (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4

Συνιστάται προσοχή στους ασθενείς που λαμβάνουν μέτριους αναστολείς του CYP3A4 και η δόση περιορίζεται στα 30 mg (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

#### Ισχυροί αναστολείς του CYP2D6

Συνιστάται προσοχή στην περίπτωση αύξησης της δόσης στα 60 mg σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6 ή στην περίπτωση αύξησης της δόσης στα 60 mg σε ασθενείς με γνωστό πτωχό μεταβολικό γονότυπο του CYP2D6, καθώς μπορεί να αυξηθούν τα επίπεδα έκθεσης, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερη επίπτωση και σοβαρότητα των δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.5 και 5.2).

#### Μανία

Το Plotis δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ιστορικό μανίας/υπομανίας ή διπολικής διαταραχής και πρέπει να διακόπτεται στους ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα αυτών των διαταραχών.

#### Σπασμοί

Λόγω της δυνατότητας των SSRI να μειώσουν τον ουδό των σπασμών, το Plotis πρέπει να διακόπτεται στους ασθενείς που εμφανίζουν σπασμούς και να αποφεύγεται στους ασθενείς με ασταθή επιληψία. Οι ασθενείς με ελεγχόμενη επιληψία πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή.

### Κατάθλιψη και/ή ψυχιατρικές διαταραχές

Οι άνδρες με υποκείμενα σημεία και συμπτώματα κατάθλιψης πρέπει να αξιολογούνται πριν από τη θεραπεία με το Plotis για να αποκλειστούν οι μη διαγνωσμένες καταθλιπτικές διαταραχές. Η παράλληλη χορήγηση του Plotis με αντικαταθλιπτικά, συμπεριλαμβανομένων των SSRI και SNRI, αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Δεν συνιστάται διακοπή της θεραπείας για τη συνεχιζόμενη κατάθλιψη ή το άγχος προκειμένου να ξεκινήσει η χορήγηση του Plotis για τη θεραπεία της πρόωρης εκπερμάτισης. Το Plotis δεν ενδείκνυται για ψυχιατρικές διαταραχές και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε άνδρες με διαταραχές αυτού του είδους όπως είναι η σχιζοφρένεια ή σε άνδρες που πάσχουν από συννοσηρή κατάθλιψη, καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί η επιδείνωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την κατάθλιψη. Αυτό θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα της υποκείμενης ψυχιατρικής διαταραχής ή αποτέλεσμα της θεραπείας με το φαρμακευτικό προϊόν. Οι ιατροί πρέπει να ενθαρρύνουν τους ασθενείς να αναφέρουν καταθλιπτικές σκέψεις ή αισθήματα οποιαδήποτε στιγμή και εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα κατάθλιψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το Plotis πρέπει να διακόπτεται.

### Αιμορραγία

Έχουν υπάρξει αναφορές αιμορραγικών ανωμαλιών με τους SSRI. Συνιστάται προσοχή στους ασθενείς που λαμβάνουν Plotis, ειδικά κατά την παράλληλη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (π.χ. άτυπα αντιψυχωσικά και φαινοθειαζίνες, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα [ΜΣΑΦ], αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες) ή αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), καθώς και σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών ή διαταραχών της πηκτικότητας (βλέπε παράγραφο 4.5).

### Νεφρική δυσλειτουργία

Το Plotis δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

### Συμπτώματα απόσυρσης

Η απότομη διακοπή των χρόνια χορηγούμενων SSRI που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των χρόνιων καταθλιπτικών διαταραχών έχει αναφερθεί ότι οδηγεί στα ακόλουθα συμπτώματα: δυσφορική συναισθηματική διάθεση, ευερεθιστότητα, διέγερση, ζάλη, αισθητικές διαταραχές (π.χ. παραισθησίες όπως αίσθηση ηλεκτρικού σοκ), άγχος, σύγχυση, κεφαλαλγία, λήθαργος, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία και υπομανία.

Μία διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε άτομα με πρόωρη εκπερμάτιση, η οποία σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τις επιδράσεις απόσυρσης στις 62 ημέρες με ημερήσια δόση 60 mg δαποξετίνης ή δόση 60 mg δαποξετίνης ανάλογα με τις ανάγκες κατέδειξε ήπια συμπτώματα απόσυρσης με ελαφρώς υψηλότερη επίπτωση στην αϋπνία και τη ζάλη σε άτομα που μεταφέρθηκαν στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο μετά από καθημερινή χορήγηση (βλέπε παράγραφο 5.1).

### Οφθαλμικές διαταραχές

Η χρήση του Plotis μπορεί να σχετιστεί με επιδράσεις στους οφθαλμούς όπως είναι η μυδρίαση και ο πόνος του οφθαλμού. Το Plotis πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή σε όσους διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Plotis δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 18 ετών.

### Δυσανεξία στη λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου ανά δισκίου, ουσιαστικά είναι σαν να λέμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

#### *Πιθανότητα αλληλεπίδρασης με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης*

Σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRI σε συνδυασμό με αναστολέα της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ), έχουν υπάρξει αναφορές σοβαρών, μερικές φορές θανατηφόρων αντιδράσεων, στις οποίες περιλαμβάνεται η υπερθερμία, η ακαμψία, ο μυόκλωνος, η αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος με πιθανές ταχείες διακυμάνσεις των ζωτικών σημείων και οι αλλαγές της νοητικής κατάστασης, στις οποίες περιλαμβάνεται η ακραία διέγερση που εξελίσσεται σε παραλήρημα και κώμα. Οι αντιδράσεις αυτές έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν διακόψει πρόσφατα τη λήψη SSRI και έχουν ξεκινήσει να λαμβάνουν αναστολέα ΜΑΟ. Ορισμένα περιστατικά παρουσίασαν χαρακτηριστικά που μοιάζουν με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο. Τα δεδομένα σε ζώα για τις επιδράσεις της συνδυασμένης χρήσης SSRI και αναστολέα ΜΑΟ υποδεικνύουν ότι τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να δράσουν συνεργικά για να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση και να προκαλέσουν συμπεριφορά διέγερσης. Επομένως, το Plotis δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αναστολέα ΜΑΟ ή σε διάστημα 14 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με αναστολέα ΜΑΟ. Αντίστοιχα, ο αναστολέας ΜΑΟ δεν πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 7 ημερών μετά από τη διακοπή του Plotis (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### *Πιθανότητα αλληλεπίδρασης με τη θειοριδαζίνη*

Η χορήγηση θειοριδαζίνης και μόνο οδηγεί σε παράταση του διαστήματος QTc, η οποία σχετίζεται με σοβαρές κοιλιακές αρρυθμίες. Φαρμακευτικά προϊόντα όπως είναι το Plotis, τα οποία αναστέλλουν το ισοένζυμο CYP2D6, φαίνεται να αναστέλλουν τον μεταβολισμό της θειοριδαζίνης και τα αυξημένα επίπεδα θειοριδαζίνης που προκύπτουν αναμένεται να αυξήσουν την παράταση του διαστήματος QTc. Το Plotis δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με θειοριδαζίνη ή σε διάστημα 14 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με θειοριδαζίνη. Αντίστοιχα, η θειοριδαζίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 7 ημερών μετά από τη διακοπή του Plotis (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### *Φαρμακευτικά/φυτικά προϊόντα με σεροτονεργικές δράσεις*

Όπως και με άλλους SSRI, η συγχορήγηση με φαρμακευτικά/φυτικά προϊόντα με σεροτονεργική δράση (συμπεριλαμβανομένων αναστολέων ΜΑΟ, L-τροπτοφάνης, τριπτανών, τραμαδόλης, λινεζολιδης, SSRI, SNRI, λιθίου και υπερικού/βαλσαμόχορτου (*Hypericum perforatum*)) μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση ενεργειών σχετιζόμενων με τη σεροτονίνη. Το Plotis δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους SSRI, αναστολείς ΜΑΟ ή άλλα φαρμακευτικά/φυτικά προϊόντα με σεροτονεργική δράση ή εντός 14 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με αυτά τα φαρμακευτικά/φυτικά προϊόντα. Αντίστοιχα, αυτά τα φαρμακευτικά/φυτικά προϊόντα δεν πρέπει να χορηγούνται σε διάστημα 7 ημερών μετά από τη διακοπή του Plotis (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα με δράση στο ΚΝΣ*

Η χρήση του Plotis σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα με δράση στο ΚΝΣ (π.χ. αντιεπιληπτικά, αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αγχολυτικά, κατασταλτικά υπνωτικά) δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά σε ασθενείς με πρόωρη εκσπερμάτιση. Επομένως, συνιστάται προσοχή, εάν απαιτείται παράλληλη χορήγηση του Plotis με τέτοιου είδους φαρμακευτικά προϊόντα.

### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

#### *Επιδράσεις των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της δαποξετίνης*

*In vitro* μελέτες σε ανθρώπινα ηπατικά, νεφρικά και εντερικά μικροσωμάτια υποδεικνύουν ότι η δαποξετίνη μεταβολίζεται κυρίως από τα CYP2D6, CYP3A4 και τη μονοοξυγενάση 1 της φλαβίνης (FMO1). Επομένως, οι αναστολείς αυτών των ενζύμων μπορεί να μειώσουν την κάθαρση της δαποξετίνης.

#### *Αναστολείς του CYP3A4*

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4. Η χορήγηση κετοκοναζόλης (200 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες) αύξησε τη  $C_{max}$  και την  $AUC_{inf}$  της δαποξετίνης (μεμονωμένη δόση 60 mg) κατά 35% και 99%, αντιστοίχως. Λαμβάνοντας υπόψη τη συμβολή της μη δεσμευμένης δαποξετίνης και δεσμεθυλδαποξετίνης, η  $C_{max}$  του δραστικού κλάσματος μπορεί να αυξηθεί κατά περίπου 25% και η  $AUC$  του δραστικού κλάσματος μπορεί να διπλασιαστεί, εάν ληφθεί με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4.

Οι αυξήσεις στη  $C_{max}$  και την AUC του δραστικού κλάσματος μπορεί να αυξηθούν σημαντικά σε ένα τμήμα του πληθυσμού με έλλειψη του λειτουργικού ενζύμου CYP2D6, δηλ. με πτωχό μεταβολισμό στο CYP2D6 ή σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6.

Ως εκ τούτου, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση Plotis και ισχυρών αναστολέων CYP3A4, όπως κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, νελφίναβιρη αταζαναβίρη. Ο χυμός γκρέιπφρουτ είναι επίσης ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και θα πρέπει να αποφεύγεται εντός 24 ωρών πριν από τη λήψη του Plotis (βλέπε παράγραφο 4.3).

Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4. Η ταυτόχρονη θεραπεία με μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, αμπρεναβίρη, φουσαμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη) μπορεί να οδηγήσει επίσης σε σημαντικά αυξημένη έκθεση της δαποξετίνης και της δεσμεθυλδαποξετίνης, ειδικά στα άτομα με πτωχό μεταβολισμό στο CYP2D6. Η μέγιστη δόση του Plotis πρέπει να είναι 30 mg, εάν το Plotis συνδυάζεται με οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και παρακάτω).

Τα δύο αυτά μέτρα ισχύουν για όλους τους ασθενείς, εκτός εάν ο ασθενής έχει επιβεβαιωμένο εκτενή μεταβολικό γονότυπο ή φαινότυπο του CYP2D6. Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο εκτενή μεταβολισμό στο CYP2D6, συνιστάται η μέγιστη δόση των 30 mg, εάν το Plotis συνδυάζεται με ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 και συνιστάται προσοχή, εάν το Plotis στη δόση των 60 mg λαμβάνεται παράλληλα με μέτριο αναστολέα του CYP3A4.

#### *Ισχυροί αναστολείς του CYP2D6*

Η  $C_{max}$  και  $AUC_{inf}$  της δαποξετίνης (μεμονωμένη δόση 60 mg) αυξήθηκαν κατά 50% και 88%, αντίστοιχα, παρουσία φλουξετίνης (60 mg/ημέρα για 7 ημέρες). Λαμβάνοντας υπόψη τη συμβολή της μη δεσμευμένης δαποξετίνης και της δεσμεθυλδαποξετίνης, η  $C_{max}$  του δραστικού κλάσματος μπορεί να αυξηθεί κατά περίπου 50% και η AUC του δραστικού κλάσματος μπορεί να διπλασιαστεί εάν ληφθεί με ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6. Οι αυξήσεις αυτές στη  $C_{max}$  και την AUC του δραστικού κλάσματος είναι παρόμοιες με αυτές που αναμένονται για τους πτωχούς μεταβολιστές του CYP2D6 και μπορεί να οδηγήσουν σε υψηλότερη επίπτωση και σοβαρότητα των δόσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Αναστολείς της PDE5*

Το Plotis δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της PDE5 λόγω της πιθανώς μειωμένης ορθοστατικής ανοχής (βλέπε παράγραφο 4.4). Η φαρμακοκινητική της δαποξετίνης (60 mg) σε συνδυασμό με τη τανταλαφίλη (20 mg) και τη σιλντεναφίλη (100 mg) αξιολογήθηκαν σε μία διασταυρούμενη μελέτη μονής δόσης. Η τανταλαφίλη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της δαποξετίνης. Η σιλντεναφίλη προκάλεσε μικρές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της δαποξετίνης (22% αύξηση στην  $AUC_{inf}$  και 4% αύξηση στη  $C_{max}$ ), οι οποίες δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικές.

Η ταυτόχρονη χρήση του Plotis με αναστολείς της PDE5 μπορεί να οδηγήσει σε ορθοστατική υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δαποξετίνης σε ασθενείς με πρόωρη εκσπερμάτιση και στυτική δυσλειτουργία που ακολουθούν παράλληλα αγωγή με δαποξετίνη και αναστολείς της PDE5 δεν έχουν τεκμηριωθεί.

#### *Επιδράσεις της δαποξετίνης στη φαρμακοκινητική συγχρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων Ταμσουλοσίνη*

Η παράλληλη χορήγηση μίας ή πολλαπλών δόσεων 30 mg ή 60 mg δαποξετίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ημερήσιες δόσεις ταμσουλοσίνης δεν οδήγησαν σε αλλαγές στη φαρμακοκινητική της ταμσουλοσίνης. Η προσθήκη της δαποξετίνης στην ταμσουλοσίνη δεν οδήγησε σε αλλαγή στο προφίλ της ορθοστατικής υπότασης και δεν υπήρξαν διαφορές στις επιδράσεις της ορθοστατικής υπότασης ανάμεσα στην ταμσουλοσίνη σε συνδυασμό με 30 ή 60 mg δαποξετίνης και την ταμσουλοσίνη ως μονοθεραπεία. Ωστόσο, το Plotis πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές των άλφα αδρενεργικών υποδοχέων λόγω της πιθανώς μειωμένης ορθοστατικής ανοχής (βλέπε παράγραφο 4.4).



#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2D6*

Οι πολλαπλές δόσεις της δαποξετίνης (60 mg/ημέρα για 6 ημέρες) ακολουθούμενες από μονή δόση των 50 mg δεσιπραμίνης αύξησαν τη μέση  $C_{max}$  και  $AUC_{inf}$  της δεσιπραμίνης κατά περίπου 11% και 19%, αντίστοιχα, συγκριτικά με τη δεσιπραμίνη χορηγούμενη ως μονοθεραπεία. Η δαποξετίνη μπορεί να οδηγεί σε παρόμοια αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP2D6. Ο κλινικός συσχετισμός πιθανώς να είναι μικρός.

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4*

Οι πολλαπλές δόσεις της δαποξετίνης (60 mg/ημέρα για 6 ημέρες) μείωσαν την  $AUC_{inf}$  της μιδαζολάμης (μεμονωμένη δόση 8 mg) κατά περίπου 20% (εύρος -60 έως +18%). Ο κλινικός συσχετισμός της επίδρασης στη μιδαζολάμη είναι πιθανό να είναι μικρός στους περισσότερους ασθενείς. Η αύξηση στη δραστηριότητα του CYP3A μπορεί να είναι κλινικά σχετική σε ορισμένα άτομα που ακολουθούν ταυτόχρονα θεραπεία με φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A και το οποίο διαθέτει στενό θεραπευτικό παράθυρο.

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C19*

Οι πολλαπλές δόσεις της δαποξετίνης (60 mg/ημέρα για 6 ημέρες) δεν ανέστειλαν το μεταβολισμό μίας μεμονωμένης δόσης 40 mg ομεπραζόλης. Δεν είναι πιθανόν να επηρεάζει η δαποξετίνη τη φαρμακοκινητική άλλων υποστρωμάτων του CYP2C19.

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C9*

Οι πολλαπλές δόσεις της δαποξετίνης (60 mg/ημέρα για 6 ημέρες) δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακοδυναμική της μίας δόσης των 5 mg γλυβουρίδης. Δεν είναι πιθανόν να επηρεάζει η δαποξετίνη τη φαρμακοκινητική άλλων υποστρωμάτων του CYP2C9.

#### *Βαρφαρίνη και φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την πηκτικότητα και/ή τη λειτουργία των αιμοπεταλίων*

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αξιολογούν την επίδραση της χρόνιας χρήσης της βαρφαρίνης με τη δαποξετίνη. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η δαποξετίνη χρησιμοποιείται σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη για μεγάλο χρονικό διάστημα (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη, η δαποξετίνη (60 mg/ημέρα για 6 ημέρες) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακοδυναμική (PT ή INR) της βαρφαρίνης μετά από μία δόση των 25 mg.

Έχουν υπάρξει αναφορές αιμορραγικών ανωμαλιών με τους SSRI (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Αιθανόλη*

Η συγχορήγηση μίας δόσης αιθανόλης, στα 0,5 g/kg (περίπου 2 ποτά), δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της δαποξετίνης (μεμονωμένη δόση 60 mg). Ωστόσο, η δαποξετίνη σε συνδυασμό με αιθανόλη αύξησε την υπνηλία και μείωσε σημαντικά την αυτο-αξιολογούμενη εγρήγορση. Οι φαρμακοδυναμικές μετρήσεις της διαταραγμένης νοητικής λειτουργίας (Digit Vigilance Speed, Digit Symbol Substitution Test) έδειξαν επίσης πρόσθετη επίδραση, όταν η δαποξετίνη συγχορηγήθηκε με αιθανόλη. Η παράλληλη χρήση αλκοόλης και Plotis αυξάνει την πιθανότητα ή τη σοβαρότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων όπως είναι η ζάλη, η υπνηλία, τα αργά αντανακλαστικά ή η επηρεασμένη κρίση. Ο συνδυασμός αλκοόλης με με δαποξετίνη μπορεί να αυξήσει τις σχετιζόμενες με την αλκοόλη επιδράσεις και μπορεί επίσης να ενισχύσει τα νευροκαρδιογενή ανεπιθύμητα συμβάντα, όπως είναι η συγκοπή, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο τον κίνδυνο τυχαίου τραυματισμού. Επομένως, οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται να αποφεύγουν την αλκοόλη ενώ λαμβάνουν το Plotis (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.7).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στη γονιμότητα, την κύηση ή την ανάπτυξη του εμβρύου/νεογνού (βλέπε παράγραφο 5.3).

### Κύηση

Το Plotis δεν ενδείκνυται για χρήση από γυναίκες.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δαποξετίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Plotis έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ζάλη, διαταραχή της προσοχής, συγκοπή, θολή όραση και υπνηλία αναφέρθηκαν στα άτομα που έλαβαν δαποξετίνη σε κλινικές δοκιμές. Επομένως οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται να αποφεύγουν καταστάσεις στις οποίες θα μπορούσε να προκύψει τραυματισμός, συμπεριλαμβανομένης της οδήγησης ή του χειρισμού επικίνδυνων μηχανημάτων.

Ο συνδυασμός αλκοόλης με δαποξετίνη μπορεί να αυξήσει τη σχετιζόμενη με την αλκοόλη νευρονοητική δράση και μπορεί, επίσης, να ενισχύσει τις νευροκαρδιογενείς ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως είναι η συγκοπή, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο τον κίνδυνο τυχαίου τραυματισμού. Επομένως, οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να αποφεύγουν την αλκοόλη ενώ λαμβάνουν Plotis (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Συγκοπή και ορθοστατική υπόταση έχουν αναφερθεί στις κλινικές δοκιμές (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών Φάσης 3 και ήταν δόσοεξαρτώμενες: ναυτία (11,0% και 22,2% στα 30 mg και 60 mg σύμφωνα με τις ανάγκες στις ομάδες της δαποξετίνης, αντίστοιχα), ζάλη (5,8% και 10,9%), κεφαλαλγία (5,6% και 8,8%), διάρροια (3,5% και 6,9%), αϋπνία (2,1% και 3,9%) και κόπωση (2,0% και 4,1%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή ήταν η ναυτία (2,2% των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με δαποξετίνη) και η ζάλη (1,2% των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με δαποξετίνη).

##### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Η ασφάλεια της δαποξετίνης αξιολογήθηκε σε 4.224 άτομα με πρόωρη εκσπερμάτιση, τα οποία συμμετείχαν σε πέντε διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Από τα 4.224 άτομα, τα 1.616 έλαβαν 30 mg δαποξετίνη σύμφωνα με τις ανάγκες και 2.608 έλαβαν 60 mg, είτε σύμφωνα με τις ανάγκες είτε μία φορά την ημέρα.

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί.

**Πίνακας 1: Συχνότητα Ανεπιθύμητων Ενεργειών (MedDRA)**

| Κατηγορία οργανικού συστήματος | Πολύ συχνές (>1/10) | Συχνές (≥1/100 έως <1/10)  | Όχι συχνές (≥1/1000 έως <1/100)  | Σπάνιες (≥1/10000 έως <1/1000) |
|--------------------------------|---------------------|--|--|--------------------------------|
| Ψυχιατρικές διαταραχές         |                     | Άγχος, διέγερση, ανησυχία, αϋπνία, ανώμαλα όνειρα, μειωμένη γενετήσια ορμή | Κατάθλιψη, καταθλιπτική διάθεση, ευφορική συναισθηματική κατάσταση, μεταβολή της διάθεσης, νευρική κατάσταση, αδιαφορία, απάθεια, συγχυτική κατάσταση, αποπροσανατολισμός, ανώμαλη σκέψη, υπερεπαγρύπνιση, διαταραχή ύπνου, αϋπνία |                                |

| <i>Κατηγορία οργανικού συστήματος</i>   | <i>Πολύ συχνές (&gt;1/10)</i> | <i>Συχνές (≥1/100 έως &lt;1/10)</i>   | <i>Όχι συχνές (≥1/1000 έως &lt;1/100)</i>  | <i>Σπάνιες (≥1/10000 έως &lt;1/1000)</i> |
|---|-------------------------------|---|--|--|
|   |                               |   | κατά την έλευση του ύπνου, αϋπνία κατά το μέσο του ύπνου, εφιάλτης, τριγμός των οδόντων, απώλεια της γενετήσιας ορμής, ανοργασμία                |  |
| <i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>                                       | Ζάλη, Κεφαλαλγία              | Υπνηλία, διαταραχή στην προσοχή, τρόμος, παραισθησία  | Συγκοπή, αγγειοπνευμονογαστρική συγκοπή, ζάλη θέσης, ακαθησία, δυσγευσία, υπερβολικός ύπνος, λήθαργος, καταστολή, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης | Ζάλη προσπάθειας, αιφνίδια έναρξη ύπνου  |
| <i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>  |                               | Θολή όραση  | Μυδρίαση (βλέπε παράγραφο 4.4), πόνος του οφθαλμού, οπτική διαταραχή   |  |
| <i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>                                   |                               | Εμβοές  | Ίλιγγος  |  |
| <i>Καρδιακές διαταραχές</i>   |                               |   | Φλεβοκομβική ανακοπή, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, ταχυκαρδία   |  |
| <i>Αγγειακές διαταραχές</i>   |                               | Έξαψη   | Υπόταση, συστολική υπέρταση, εξάψεις   |  |
| <i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</i> |                               | Συμφόρηση κόλπων του προσώπου, χασμουρητό   |  |  |
| <i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>                                 | Ναυτία                        | Διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσπεψία, μετεωρισμός, δυσφορία του στομάχου, διάταση της κοιλίας, ξηροστομία | Κοιλιακή δυσφορία, επιγαστρική δυσφορία  | Επιτακτική αφόδευση                      |
| <i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>                          |                               | Υπεριδρωσία   | Κνησμός, κρύος ιδρώτας   |  |
| <i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>                  |                               | Στυτική δυσλειτουργία   | Αποτυχία εκσπερμάτισης, οργασμική διαταραχή του άρρενος  |  |

| Κατηγορία οργανικού συστήματος                        | Πολύ συχνές (>1/10) | Συχνές (≥1/100 έως <1/10) | Όχι συχνές (≥1/1000 έως <1/100)   | Σπάνιες (≥1/10000 έως <1/1000) |
|---|---------------------|---------------------------|---|--------------------------------|
|   |                     |                           | παραίσθησία γεννητικών οργάνων του άρρενος  |                                |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης |                     | Κόπωση, ευερεθιστότητα    | Εξασθένιση, αίσθηση θερμού, αίσθηση εκνευρισμού, μη φυσιολογική αίσθηση, αίσθηση μέθης                |                                |
| Παρακλινικές εξετάσεις                                |                     | Αυξημένη αρτηριακή πίεση  | Αυξημένος καρδιακός ρυθμός, αυξημένη διαστολική αρτηριακή πίεση, αυξημένη ορθοστατική αρτηριακή πίεση |                                |

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη μακροχρόνια ανοιχτή μελέτη επέκτασης διάρκειας 9 μηνών ήταν συνεπείς με αυτές που αναφέρθηκαν στις διπλά τυφλές μελέτες και δεν αναφέρθηκαν πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε κλινικές δοκιμές έχει αναφερθεί συγκοπή που χαρακτηρίζεται από απώλεια των αισθήσεων, με βραδυκαρδία ή φλεβοκομβική ανακοπή σε ασθενείς που έφεραν καταγραφείς Holter και θεωρείται ότι σχετίζεται με το φαρμακευτικό προϊόν. Η πλειοψηφία των περιστατικών εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 ωρών μετά από τη χορήγηση της δόσης, μετά από τη χορήγηση της πρώτης δόσης ή συνδέθηκε με σχετιζόμενες με τη μελέτη διαδικασίες σε κλινικές συνθήκες (όπως είναι η λήψη αίματος, οι εξετάσεις για τη διαπίστωση ορθοστατικής υπότασης και οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης). Τα πρόδρομα συμπτώματα συχνά προηγούνταν της συγκοπής (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η εμφάνιση συγκοπής και πιθανών πρόδρομων συμπτωμάτων φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη όπως καταδείχθηκε από την υψηλότερη επίπτωση σε ασθενείς που λάμβαναν υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3.

Σε κλινικές μελέτες έχει αναφερθεί ορθοστατική υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.4). Η συχνότητα της συγκοπής που χαρακτηρίζεται από απώλεια των αισθήσεων στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης της δαποξετίνης ποικίλει ανάλογα με τον υπό μελέτη πληθυσμό και κυμάνθηκε από 0,06% (30 mg) έως 0,23% (60 mg) για τα άτομα που εντάχθηκαν στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές Φάσης 3 σε 0,64% (όλοι οι συνδυασμοί δόσεων) για τις μελέτες Φάσης 1 με υγιείς εθελοντές χωρίς πρόωρη εκσπερμάτιση.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Συνιστάται προσοχή αν αυξηθεί η δόση στα 60 mg σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6 ή αν αυξηθεί η δόση στα 60 mg σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν πτωχό μεταβολικό γονότυπο για το CYP2D6 (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.2).

#### Αντιδράσεις απόσυρσης

Η απότομη διακοπή των χρόνια χορηγούμενων SSRI που χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία των χρόνιων καταθλιπτικών διαταραχών έχει αναφερθεί ότι οδηγεί στα ακόλουθα συμπτώματα: δυσφορική συναισθηματική διάθεση, ευερεθιστότητα, διέγερση, ζάλη, αισθητηριακές διαταραχές (π.χ. παραισθησίες όπως αίσθηση ηλεκτρικού σοκ), άγχος, σύγχυση, κεφαλαλγία, λήθαργος, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία και υπομανία.

Τα αποτελέσματα από μία μελέτη ασφάλειας έδειξαν μία ελαφρώς υψηλότερη επίπτωση των συμπτωμάτων απόσυρσης της ήπιας ή μέτριας αϋπνίας και ζάλης στα άτομα που άλλαξαν σε εικονικό φάρμακο μετά από 62 ημέρες καθημερινής χορήγησης.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό υπερδοσολογίας.

Δεν υπήρξαν μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στη μελέτη κλινικής φαρμακολογίας της δαποξετίνης με ημερήσιες δόσεις έως και 240 mg (δύο δόσεις των 120 mg χορηγούμενες σε απόσταση 3 ωρών). Σε γενικές γραμμές, τα συμπτώματα υπερδοσολογίας με τους SSRI περιλαμβάνουν επαγόμενες από τη σεροτονίνη ανεπιθύμητες ενέργειες όπως είναι η υπνηλία, γαστρεντερικές διαταραχές όπως είναι η ναυτία και ο έμετος, ταχυκαρδία, τρόμο, διέγερση και ζάλη.

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμόζονται τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα όπως απαιτείται. Λόγω της υψηλής δέσμησης με πρωτεΐνες και του μεγάλου όγκου κατανομής της υδροχλωρικής δαποξετίνης, η αναγκαστική διούρηση, η αιμοδιύλιση, η αιμοδιήθηση και η αφαιμαζομετάγγιση είναι απίθανο να έχουν όφελος. Δεν είναι γνωστά συγκεκριμένα αντίδοτα για τη δαποξετίνη.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ουρογεννητικό σύστημα και ορμόνες του φύλου, ουρολογικά, Λοιπά ουρολογικά, Κωδικός ATC: G04BX14.

#### Μηχανισμός δράσης

Η δαποξετίνη είναι ένας ισχυρός εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) με IC<sub>50</sub> 1,12 nM, ενώ οι κύριοι μεταβολίτες του στον άνθρωπο, δεσμεθυλδαποξετίνη (IC<sub>50</sub> < 1,0 nM) και διδεδεσμεθυλδαποξετίνη (IC<sub>50</sub> = 2,0 nM) είναι ισοδύναμοι ή λιγότερο δραστικοί (N-οξειδίο δαποξετίνης (IC<sub>50</sub> = 282 nM)).

Η εκσπερμάτιση στον άνθρωπο διαμεσολαβείται κυρίως από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Η οδός εκσπερμάτισης ξεκινά από το νωτιαίο αντανεκλαστικό κέντρο και διαμεσολαβείται από το στέλεχος του εγκεφάλου, το οποίο επηρεάζεται αρχικά από πλήθος πυρήνων στον εγκέφαλο (έσω προοπτικοί και παρακοιλιακοί πυρήνες).

Ο μηχανισμός δράσης της δαποξετίνης στην πρόωρη εκσπερμάτιση θεωρείται ότι σχετίζεται με την αναστολή της νευρωνικής επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και την επακόλουθη ενίσχυση της δράσης των νευροδιαβιβαστών στους προσυναπτικούς και μετασυναπτικούς υποδοχείς.

Στους αρουραίους, η δαποξετίνη αναστέλλει το αντανεκλαστικό της έκκρισης σπέρματος δρώντας σε υπερνωτιαίο επίπεδο εντός του πλευρικού παραγιγαντοκυτταρικού πυρήνα (LPGi). Οι μεταγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες που νευρώνουν τη σπερματοδόχο κύστη, τον σπερματικό πόρο, τον προστάτη, τους βολβουρηθρικούς μυς και τον αυχένα της κύστης προκαλούν τη συντονισμένη συστολή τους προκειμένου να επιτευχθεί η εκσπερμάτιση. Η δαποξετίνη ρυθμίζει αυτό το συγκεκριμένο αντανεκλαστικό της εκσπερμάτισης στους αρουραίους.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της δαποξετίνης στη θεραπεία της πρόωρης εκσπερμάτισης έχει τεκμηριωθεί σε πέντε διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, στις οποίες τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 6.081 άτομα. Τα άτομα ήταν ηλικίας 18 ετών και άνω και είχαν ιστορικό πρόωρης εκσπερμάτισης στην πλειοψηφία των περιπτώσεων απόπειρας συνεύρεσης στην εξαμήνη περίοδο που προηγήθηκε της ένταξης. Η πρόωρη εκσπερμάτιση ορίστηκε σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια κατά DSM-IV: βραχύς χρόνος εκσπερμάτισης (ενδοκολπικός λανθάνων χρόνος εκσπερμάτισης [IELT, χρόνος από τη διείσδυση στον κόλπο έως την ενδοκολπική εκσπερμάτιση]  $\leq 2$  λεπτών, ο οποίος μετρήθηκε με χρονόμετρο σε τέσσερις μελέτες), κακός έλεγχος της εκσπερμάτισης, σημαντική δυσφορία και δυσκολία στις διαπροσωπικές σχέσεις λόγω της κατάστασης.

Τα άτομα με άλλες μορφές σεξουαλικής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της στυτικής δυσλειτουργίας ή αυτά που χρησιμοποιούσαν άλλες μορφές φαρμακοθεραπείας για τη θεραπεία της πρόωρης εκσπερμάτισης αποκλείστηκαν από όλες τις μελέτες.

Τα αποτελέσματα όλων των τυχαιοποιημένων μελετών ήταν σύμφωνα. Αποτελεσματικότητα καταδείχθηκε μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας. Σε μία μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς τόσο εκτός όσο και εντός της Ε.Ε. και έλαβαν θεραπεία διάρκειας 24 εβδομάδων. Στη συγκεκριμένη μελέτη, τυχαιοποιήθηκαν 1.162 άτομα, εκ των οποίων τα 385 σε εικονικό φάρμακο, τα 388 σε 30 mg δαποξετίνη σύμφωνα με τις ανάγκες και τα 389 σε 60 mg δαποξετίνη σύμφωνα με τις ανάγκες. Ο μέσος όρος του μέσου και του διάμεσου IELT στο τέλος της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 στη συνέχεια και η συγκεντρωτική κατανομή των ατόμων που πέτυχαν τουλάχιστον ένα συγκεκριμένο επίπεδο στο μέσο όρο του IELT στο τέλος της μελέτης παρουσιάζεται στον Πίνακα 3 στη συνέχεια. Άλλες μελέτες και συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων την εβδομάδα 12 έδωσαν συμβατά αποτελέσματα.

Πίνακας 2: Μέσος όρος μέσου και διάμεσου IELT με τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων στο τέλος της μελέτης\*

| <i>Μέσος όρος IELT</i>                      | <i>Εικονικό φάρμακο</i> | <i>Dapoxetine 30 mg</i> | <i>Dapoxetine 60 mg</i> |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Διάμεση τιμή                                | 1.05 min                | 1.72 min                | 1.91 min                |
| Διαφορά από το εικονικό φάρμακο [95% CI]    |                         | 0.6 min** [0.37, 0.72]  | 0.9 min** [0.66, 1.06]  |
| Μέση τιμή με τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων | 1.7 min                 | 2.9 min                 | 3.3 min                 |
| Διαφορά από το εικονικό φάρμακο [95% CI]    |                         | 1.2 min** [0.59, 1.72]  | 1.6 min** [1.02, 2.16]  |

\*Η αρχική τιμή μεταφέρθηκε για τα άτομα που δεν έχουν δεδομένα μετά την αρχή.

\*\* Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική (p-value  $\leq 0.001$ ).

Πίνακας 3: Άτομα που πέτυχαν τουλάχιστον ένα συγκεκριμένο επίπεδο στο μέσο όρο του IELT στο τέλος της μελέτης\*

| <i>IELT (mins)</i> | <i>Εικονικό φάρμακο %</i> | <i>Dapoxetine 30 mg %</i> | <i>Dapoxetine 60 mg %</i> |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| $\geq 1.0$         | 51.6                      | 68.8                      | 77.6                      |
| $\geq 2.0$         | 23.2                      | 44.4                      | 47.9                      |
| $\geq 3.0$         | 14.3                      | 26.0                      | 37.4                      |
| $\geq 4.0$         | 10.4                      | 18.4                      | 27.6                      |
| $\geq 5.0$         | 7.6                       | 14.3                      | 19.6                      |
| $\geq 6.0$         | 5.0                       | 11.7                      | 14.4                      |
| $\geq 7.0$         | 3.9                       | 9.1                       | 9.8                       |
| $\geq 8.0$         | 2.9                       | 6.5                       | 8.3                       |

\* Η αρχική τιμή μεταφέρθηκε για τα άτομα που δεν έχουν δεδομένα μετά την αρχή.

Το μέγεθος της παράτασης του IELT σχετίστηκε με τον αρχικό IELT και ποίκιλε μεταξύ των ατόμων. Η κλινική σχέση των επιδράσεων της θεραπείας με της δαποξετίνης καταδείχθηκε περαιτέρω στο πλαίσιο διαφόρων αναφερόμενων από τον ασθενή μέτρων έκβασης και στην ανάλυση των ασθενών που ανταποκρίθηκαν.

Ως ανταποκριθείς ορίστηκε το άτομο με αύξηση κατά τουλάχιστον 2 κατηγορίες σε σχέση με τον έλεγχο της εκσπερμάτισης συν μείωση κατά τουλάχιστον 1 κατηγορία στη δυσφορία που σχετίζεται με την εκσπερμάτιση. Ένα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων ανταποκρίθηκε σε κάθε μία από τις ομάδες της δαποξετίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου στο τέλος της εβδομάδας 12 ή 24 της μελέτης. Υπήρξε υψηλότερο ποσοστό ανταποκριθέντων στις ομάδες των 30 mg (11,1% - 95% ΔΕ [7,24, 14,87]) και 60 mg (16,4% - 95% ΔΕ [13,01, 19,75]) δαποξετίνης συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου στην εβδομάδα 12 (συγκεντρωτική ανάλυση).

Η κλινική συσχέτιση των επιδράσεων της θεραπείας με δαποξετίνη παρουσιάζεται ανά ομάδα θεραπείας σύμφωνα με τη μέτρηση έκβασης της κλινικής συνολικής εντύπωσης μεταβολής του ατόμου (Clinical Global Impression of Change, CGIC), στην οποία ζητείται από τους ασθενείς να συγκρίνουν την πρόωρη εκσπερμάτισή τους από την έναρξη της μελέτης με επιλογές απάντησης που ποικίλουν από την πολύ καλύτερη (ανταπόκριση) έως την πολύ χειρότερη. Στο τέλος της μελέτης (εβδομάδα 24), το 28,4% (ομάδα των 30 mg) και το 35,5% (ομάδα των 60 mg) των ατόμων ανέφεραν την κατάστασή τους ως «καλύτερη» ή «πολύ καλύτερη» συγκριτικά με το 14% για το εικονικό φάρμακο, ενώ το 53,4% και 65,6% των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με 30 mg και 60 mg δαποξετίνης αντίστοιχα, ανέφεραν την κατάστασή τους ως τουλάχιστον «ελαφρώς καλύτερη», συγκριτικά με το 28,8% για το εικονικό φάρμακο.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η δαποξετίνη απορροφάται ταχέως με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) να επιτυγχάνονται περίπου 1-2 ώρες μετά από τη λήψη του δισκίου. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 42% (εύρος 15–76%) και παρατηρήθηκαν αναλογικές προς τη δόση αυξήσεις στην έκθεση (AUC και  $C_{max}$ ) μεταξύ των περιεκτικοτήτων των 30 και 60 mg. Μετά από πολλαπλές δόσεις, οι τιμές της AUC τόσο για τη δαποξετίνη όσο και για το δραστικό μεταβολίτη, τη δεσμεθυλδαποξετίνη (DED) αυξάνονται κατά περίπου 50% συγκριτικά με τις τιμές της AUC για τη μία δόση.

Η πέψη υψηλού σε λιπαρά γεύματος μείωσε μετρίως τη  $C_{max}$  (κατά 10%), αύξησε μετρίως την AUC (κατά 12%) της δαποξετίνης και επιβράδυνε ελαφρά το χρόνο για την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων της δαποξετίνης. Οι μεταβολές αυτές δεν είναι κλινικά σημαντικές. Η δαποξετίνη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

### Κατανομή

Περισσότερο από το 99% της δαποξετίνης δεσμεύεται *in vitro* με τις πρωτεΐνες ορού στον άνθρωπο. Ο δραστικός μεταβολίτης, δεσμεθυλδαποξετίνη (DED), δεσμεύεται κατά 98,5% με πρωτεΐνες. Η δαποξετίνη έχει μέσο όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 162 L.

### Βιομετασχηματισμός

*In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η κάθαρση της δαποξετίνης γίνεται από πολλαπλά συστήματα ενζύμων στο ήπαρ και τους νεφρούς, κυρίως μέσω του CYP2D6, του CYP3A4 και της μονοοξυγενάσης της φλαβίνης (FMO1). Μετά από την από στόματος χορήγηση 14C-δαποξετίνης, η δαποξετίνη μεταβολίστηκε εκτενώς σε πολλούς μεταβολίτες κυρίως μέσω των ακόλουθων οδών βιομετατροπής: N-οξειδωση, N-απομεθυλίωση, ναφθυλοϋδροξυλίωση, γλυκουρονιδίωση και σουλφούρωση. Υπήρχαν στοιχεία προσυστηματικού μεταβολισμού πρώτης δόσης μετά από την από στόματος χορήγηση.

Η αμετάβλητη δαποξετίνη και το N-οξείδιο-δαποξετίνης ήταν τα κύρια κυκλοφορούντα μοριακά τμήματα στο πλάσμα. *In vitro* μελέτες δέσμευσης και μεταφοράς δείχνουν ότι το N-οξείδιο-δαποξετίνης είναι ανενεργό. Οι πρόσθετοι μεταβολίτες, συμπεριλαμβανομένης της δεσμεθυλδαποξετίνης και της διδεσμεθυλδαποξετίνης, αποτελούν λιγότερο από το 3% των συνολικών

κυκλοφορούντων στο πλάσμα ουσιών που σχετίζονται με το φάρμακο. *In vitro* μελέτες δέσμευσης υποδεικνύουν ότι η DED είναι εξίσου δραστική με τη δαποξετίνη και η διδεσμεθυλδαποξετίνη είναι κατά 50% εξίσου δραστική με τη δαποξετίνη (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι μη δεσμευμένες εκθέσεις (AUC και  $C_{max}$ ) της DED είναι περίπου 50% και 23%, αντιστοίχως, της μη δεσμευμένης έκθεσης της δαποξετίνης.

#### Αποβολή

Οι μεταβολίτες της δαποξετίνης απεκκρίνονταν κυρίως στα ούρα ως συζευγμένες ενώσεις. Αμετάβλητη δραστική ουσία δεν εντοπίστηκε στα ούρα. Μετά από την από στόματος χορήγηση, η δαποξετίνη έχει αρχική (διάθεση) ημιπερίοδο ζωής περίπου 1,5 ώρες με τα επίπεδα πλάσματος να είναι κάτω από το 5% των μέγιστων συγκεντρώσεων στις 24 ώρες μετά από τη χορήγηση και τελική ημίσεια ζωή διάρκειας περίπου 19 ωρών. Η τελική ημιπερίοδος ζωής της DED είναι περίπου 19 ώρες.

#### Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

Ο μεταβολίτης DED συμβάλλει στη φαρμακολογική δράση της δαποξετίνης, ειδικά όταν η έκθεση στη DED είναι αυξημένη. Παρουσιάζεται στη συνέχεια η αύξηση στις παραμέτρους του δραστικού κλάσματος σε ορισμένους πληθυσμούς. Πρόκειται για το άθροισμα της μη δεσμευμένης έκθεσης της δαποξετίνης και της DED. Η DED είναι εξίσου δραστική με τη δαποξετίνη. Η εκτίμηση υποθέτει ίση κατανομή της DED στο ΚΝΣ, αλλά δεν είναι γνωστό εάν αυτό ισχύει.

#### Φυλή

Οι αναλύσεις των μελετών κλινικής φαρμακολογίας μίας δόσης, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν τα 60 mg δαποξετίνης δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα άτομα με Καυκάσια, Αφροαμερικανική, Ισπανική και Ασιατική καταγωγή. Η κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε για τη σύγκριση της φαρμακοκινητικής της δαποξετίνης σε άτομα Ιαπωνικής και Καυκάσιας καταγωγής έδειξε 10% έως 20% υψηλότερα επίπεδα πλάσματος (AUC και κορυφαία συγκέντρωση) της δαποξετίνης στα άτομα Ιαπωνικής καταγωγής λόγω του μικρότερου σωματικού τους βάρους. Η ελαφρώς υψηλότερη έκθεση δεν αναμένεται να έχει ουσιαστική κλινική δράση.

#### Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Οι αναλύσεις της μελέτης κλινικής φαρμακολογίας μίας δόσης, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν 60 mg δαποξετίνης δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους ( $C_{max}$ ,  $AUC_{inf}$ ,  $T_{max}$ ) μεταξύ των υγιών ηλικιωμένων αρρένων και των υγιών νεαρών ενηλίκων αρρένων. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτό τον πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Πραγματοποιήθηκε μία μελέτη κλινικής φαρμακολογίας μίας δόσης, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν 60 mg δαποξετίνης σε άτομα με ήπια (CrCL 50 έως 80 mL/λεπτό), μέτρια (CrCL 30 έως < 50 mL/λεπτό) και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL < 30 mL/min) και σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCL > 80 mL/λεπτό). Δεν παρατηρήθηκε σαφής τάση αύξησης της AUC της δαποξετίνης με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η AUC στα άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ήταν περίπου διπλάσια συγκριτικά με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αν και τα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα. Η φαρμακοκινητική της δαποξετίνης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν σε νεφρική αιμοδιύλιση (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, η μη δεσμευμένη  $C_{max}$  της δαποξετίνης μειώνεται κατά 28% και η μη δεσμευμένη AUC μένει αμετάβλητη. Η μη δεσμευμένη  $C_{max}$  και η AUC του ενεργού κλάσματος (το ποσό της μη δεσμευμένης έκθεσης της δαποξετίνης και της δεσμεθυλδαποξετίνης) μειώθηκαν κατά 30% και 5%, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η μη δεσμευμένη  $C_{max}$  της δαποξετίνης είναι ουσιαστικά αμετάβλητη (μείωση κατά 3%) και η μη δεσμευμένη AUC αυξάνεται κατά 66%. Η μη δεσμευμένη  $C_{max}$  και AUC του δραστικού κλάσματος ήταν ουσιαστικά αμετάβλητη και διπλάσια, αντίστοιχα.



Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η μη δεσμευμένη  $C_{max}$  της δαποξετίνης μειώθηκε κατά 42% αλλά η μη δεσμευμένη AUC αυξήθηκε κατά 223% περίπου. Η  $C_{max}$  και η AUC του δραστικού κλάσματος είχαν παρόμοιες αλλαγές (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3).

#### *Πολυμορφισμός του CYP2D6*

Σε μία μελέτη κλινικής φαρμακολογίας μίας δόσης, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν 60 mg δαποξετίνης, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε άτομα με πτωχό μεταβολισμό του CYP2D6 ήταν υψηλότερες συγκριτικά με αυτές στα άτομα με εκτενή μεταβολισμό του CYP2D6 (περίπου 31% υψηλότερα για τη  $C_{max}$  και 36% υψηλότερα για τη AUC<sub>inf</sub> της δαποξετίνης και 98% υψηλότερα για τη  $C_{max}$  και 161% υψηλότερα για την AUC<sub>inf</sub> της δεσμεθυλδαποξετίνης). Το δραστικό κλάσμα της δαποξετίνης μπορεί να αυξηθεί κατά περίπου 46% στη  $C_{max}$  και κατά περίπου 90% στην AUC. Η αύξηση αυτή μπορεί να οδηγήσει στην υψηλότερη επίπτωση και σοβαρότητα των δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.2). Η ασφάλεια της δαποξετίνης στους πτωχούς μεταβολιστές του CYP2D6 προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία με την παράλληλη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αναστείλουν το μεταβολισμό της δαποξετίνης, όπως είναι οι μέτριοι και ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Πραγματοποιήθηκε πλήρης αξιολόγηση της δαποξετίνης όσον αφορά στη φαρμακολογική ασφάλεια, τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητα, καρκινογένεση, πιθανότητα εξάρτησης/απόσυρσης, φωτοτοξικότητα και τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη στα προκλινικά είδη (ποντικός, αρουραίος, κόνικλος, σκύλος και πίθηκος) έως τη μέγιστη ανεκτή δόση σε κάθε είδος. Λόγω της ταχύτερης βιομετατροπής στα προκλινικά είδη σε σχέση με τον άνθρωπο, οι δείκτες φαρμακοκινητικής έκθεσης ( $C_{max}$  και AUC<sub>0-24 hr</sub>) στις μέγιστες ανεκτές δόσεις σε ορισμένες μελέτες προσέγγισαν αυτές που παρατηρήθηκαν στον άνθρωπο. Ωστόσο, τα κανονικοποιημένα προς το σωματικό βάρος πολλαπλάσια της δόσης ήταν περισσότερο από 100 φορές μεγαλύτερα. Δεν εντοπίστηκαν κλινικά σχετικοί κίνδυνοι ασφάλειας σε κάποια από αυτές τις μελέτες.

Σε μελέτες με από στόματος χορήγηση, η δαποξετίνη δεν προκάλεσε καρκινογένεση στους αρουραίους, όταν χορηγήθηκε καθημερινά για περίπου δύο χρόνια σε δόσεις έως 225 mg/kg/ημέρα, οδηγώντας σε περίπου διπλάσια έκθεση (AUC) σε σχέση με αυτή που παρατηρήθηκε σε άρρενες ανθρώπους που έλαβαν τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους των 60 mg. Επίσης, η δαποξετίνη δεν προκάλεσε όγκους στα ποντίκια Tg.rasH2 όταν χορηγήθηκε στη μέγιστη δυνατή δόση των 100 mg/kg για 6 μήνες και των 200 mg/kg για 4 μήνες. Οι εκθέσεις σταθερής κατάστασης της δαποξετίνης στα ποντίκια μετά από 6 μήνες από στόματος χορήγησης στα 100 mg/kg/ημέρα ήταν μικρότερες από τις εκθέσεις σε μία μεμονωμένη δόση που παρατηρήθηκαν κλινικά στα 60 mg.

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα, την αναπαραγωγική ικανότητα ή τη μορφολογία των αναπαραγωγικών οργάνων σε άρρενες ή θήλειες αρουραίους και δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητα σημεία εμβρυοτοξικότητας σε αρουραίους και κόνικλους. Οι μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας δεν περιελάμβαναν μελέτες αξιολόγησης του κινδύνου ανεπιθύμητων επιδράσεων μετά από την έκθεση κατά τη διάρκεια της περινεογνικής-μετανεογνικής περιόδου.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Πυρίτιο, κolloειδές άνυδροοϊdal anhydrous

Μαγνήσιο στεατικό

#### Επικάλυψη δισκίου:

*Opadry II White 32K280000:*

- ΗΡΜC 2910/Υπρομελλόζη
- Λακτόζη μονοϋδρική
- Διοξειδίο του τιτανίου
- Τριακετίνη

Σιδήρου οξειδίο μέλαν (E-172)

Σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E-172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Λευκού χρώματος κυψέλες (blister) από PVC/PE/PVDC-Alu που συσκευάζονται σε χάρτινα κουτιά.

Μεγέθη συσκευασιών: 2, 3, 4, ή 6 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασιών.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Medochemie Hellas A.E., Παστέρ 6, 115 21, Αθήνα

Τηλ: 2106413160, Φαξ: 2106445375, E-mail: greece@medochemie.com

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο]

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

[Συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο]

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

01/2020