

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Priligy 30 mg comprimidos revestidos por película
Priligy 60 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém cloridrato de dapoxetina equivalente a 30 mg ou 60 mg de dapoxetina.

Excipiente com efeito conhecido:

Lactose Cada comprimido de 30 mg contém 45,88 mg de lactose. Cada comprimido de 60 mg contém 91,75 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Os comprimidos revestidos por película de 30 mg são cinzentos-claros, redondos, convexos, com aproximadamente 6,5 mm de diâmetro e com "30" gravado no interior de um triângulo numa das faces.

Os comprimidos revestidos por película de 60 mg são cinzentos, redondos, convexos, com aproximadamente 8 mm de diâmetro e com "60" gravado no interior de um triângulo numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Priligy é indicado para o tratamento da ejaculação prematura (EP) em homens adultos com idades entre os 18 e 64 anos.

Priligy deverá ser prescrito apenas a doentes que satisfaçam na totalidade, os seguintes critérios:

Um tempo de latência ejaculatória intravaginal (TLEI) inferior a dois minutos; e
Ejaculação persistente ou recorrente com estimulação sexual mínima antes, durante ou pouco depois da penetração e antes de o doente o desejar; e
Sofrimento pessoal pronunciado ou dificuldade interpessoal em consequência da EP;
e
Fraco controlo sobre a ejaculação; e
História de ejaculação precoce na maioria das tentativas de relações sexuais nos 6 meses anteriores

Priligy deverá ser administrado apenas quando necessário e antecipadamente à atividade sexual. Priligy não deve ser prescrito para retardar a ejaculação em homens a quem não foi diagnosticada EP.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Homens adultos (com idades entre os 18 e 64 anos)

A dose inicial recomendada para todos os doentes é de 30 mg, tomada conforme necessário aproximadamente 1 a 3 horas antes da atividade sexual.

O tratamento com Priligy não deve ser iniciado com a dose de 60 mg.

Priligy não é destinado a um uso diário contínuo. Priligy deve ser tomado apenas quando é expectável uma relação sexual. Priligy não deve ser tomado mais do que uma vez a cada 24 horas.

Se a resposta individual a 30 mg for insuficiente e o doente não tiver apresentado reações adversas moderadas a graves ou sintomas prodómicos sugestivos de síncope, a dose poderá ser aumentada para a dose máxima recomendada de 60 mg, tomada se necessário aproximadamente 1 a 3 horas antes da atividade sexual. A incidência e gravidade dos acontecimentos adversos são superiores com a dose de 60 mg.

Se o doente teve reações ortostáticas na dose inicial, não deve ser feito nenhum aumento de dose para 60 mg (ver secção 4.4).

Deve ser feita uma avaliação individual cuidadosa dos riscos e benefícios de Priligy pelo médico após as primeiras quatro semanas de tratamento (ou pelo menos, após 6 doses de tratamento) para determinar se é apropriado continuar o tratamento com Priligy.

Os dados relacionados com a eficácia e segurança de Priligy acima de 24 semanas são limitados. A necessidade clínica de continuação e a relação risco-benefício do tratamento com Priligy deve ser reavaliada pelo menos a cada seis meses.

Idosos (65 anos de idade ou mais)

A eficácia e segurança de Priligy não foram estabelecidas em doentes com 65 anos de idade ou mais (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Priligy nesta população na indicação de ejaculação precoce.

Doentes com compromisso renal

É aconselhada precaução em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. A utilização de Priligy não é recomendada em doentes com compromisso renal grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Doentes com compromisso hepático

A utilização de Priligy é contraindicada em doentes com compromisso hepático moderado e grave (Classe Child-Pugh B e C) (ver secções 4.3 e 5.2).

Doentes conhecidos como fracos metabolizadores CYP2D6 ou doentes tratados com inibidores potentes CYP2D6

É recomendada precaução no caso de um aumento da dose para 60 mg em doentes conhecidos como possuindo genótipo de metabolizadores fracos de CYP2D6 ou doentes a serem tratados concomitantemente com inibidores potentes CYP2D6 (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

Doentes tratados com inibidores moderados ou potentes de CYP3A4

É contraindicada a utilização concomitante com inibidores potentes de CYP3A4. É recomendada precaução e restrição da dose a 30 mg em doentes em tratamento concomitante com inibidores moderados de CYP3A4 (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

Modo de administração

Para uso oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros para evitar o sabor amargo.

Recomenda-se que os comprimidos sejam tomados com pelo menos um copo cheio de água.

Priligy pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Antes de iniciar o tratamento, consulte a secção 4.4 relativamente à hipotensão ortostática.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Situações cardíacas patológicas significativas, tais como:

Insuficiência cardíaca (classe II-IV da Associação do Coração de Nova Iorque (NYHA))

Anomalias de condução tais como bloqueio AV ou síndrome do nódulo sinusal.

Doença cardíaca isquémica significativa

Doença valvular significativa

História de síncope.

História de mania ou depressão grave.

Tratamento concomitante com inibidores da monoaminoxidase (IMAO) ou nos 14 dias após suspender o tratamento com um IMAO. De forma semelhante, não se deverá administrar um IMAO nos 7 dias após ter interrompido Priligy (ver secção 4.5).

Tratamento concomitante com tioridazina ou nos 14 dias após suspensão do tratamento com tioridazina. De uma forma semelhante, não se deverá administrar tioridazina nos 7 dias após a suspensão de Priligy (ver secção 4.5).

Tratamento concomitante com inibidores da recaptação da serotonina [inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRSs), inibidores da recaptação da serotonina-noradrenalina (IRSNs), antidepressivos tricíclicos (ADTs)] ou outros medicamentos/produtos à base de plantas com efeitos serotoninérgicos [por ex., L-triptofano, triptanos, tramadol, linezolida, lítio, Erva de S. João (*Hypericum perforatum*)] ou nos 14 dias após suspensão do tratamento com estes medicamentos/produtos à base de plantas. De um modo semelhante, estes medicamentos/produtos à base de plantas não deverão ser administrados nos 7 dias após Priligy ter sido suspenso (ver secção 4.5).

Tratamento concomitante com inibidores potentes do CYP3A4, tais como cetoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazadona, nefinavir, atazanavir, etc. (ver secção 4.5).

Compromisso hepático moderado e grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Recomendações Gerais

Priligy só é indicado em homens com Ejaculação Precoce que se enquadrem em todos os critérios listados nas secções 4.1 e 5.1. Priligy não deve ser prescrito a homens a quem não foi diagnosticada Ejaculação Precoce. Não foi estabelecida a segurança e não existem dados sobre os efeitos de retardamento da ejaculação em homens sem Ejaculação Precoce.

Outras formas de disfunção sexual

Antes do tratamento, doentes com outras formas de disfunção sexual, incluindo disfunção erétil, devem ser cuidadosamente avaliados pelo médico. Priligy não deve ser usado em homens com disfunção erétil que estão a utilizar inibidores da PDE5 (ver secção 4.5).

Hipotensão ortostática

Antes do início do tratamento, deve ser feita pelo médico, uma avaliação cuidadosa que inclua também a história de acontecimentos ortostáticos. Deverá ser realizado um teste ortostático antes de iniciar a terapia (pressão arterial e frequência do pulso, em decúbito dorsal e de pé). No caso de história documentada ou suspeita de reação ortostática, o tratamento com Priligy deverá ser evitado.

Foi notificada hipotensão ortostática em ensaios clínicos. O médico deverá alertar antecipadamente o doente de que se ele sentir possíveis sintomas prodrómicos, tais como sensação de desmaio após se colocar em pé, deverá imediatamente deitar-se de modo que a sua cabeça fique numa posição inferior ao do resto do seu corpo ou sentar-se com a sua cabeça entre os seus joelhos até que os sintomas passem. O médico deverá também aconselhar o doente a não se levantar rapidamente após períodos prolongados na posição de deitado ou sentado.

Suicídio/pensamentos suicidas

Os antidepressivos, incluindo os ISRS, aumentaram o risco de pensamentos suicidas e de suicídio em comparação com o placebo em estudos de curta duração em crianças e adolescentes com Perturbação Depressiva Grave e outras perturbações do foro psiquiátrico. Os estudos de curta duração não mostraram um aumento do risco de suicídio com antidepressivos em comparação com placebo em adultos com mais de 24 anos. Em ensaios clínicos com Priligy para o tratamento da ejaculação precoce, não se verificou uma indicação clara de suicídio emergente com o tratamento aquando da avaliação da possibilidade de relação de suicídios como acontecimentos adversos pela Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, ou Beck Depression Inventory-II.

Síncope

Os doentes devem ser advertidos para evitar situações que possam originar lesões, incluindo conduzir ou operar máquinas perigosas, uma vez que poderão ocorrer síncope ou sintomas prodrómicos tais como tonturas ou sensação de desmaio (ver secção 4.8).

Os possíveis sintomas prodrómicos, tais como náuseas, tonturas/sensação de desmaio e diaforese, foram notificados mais frequentemente nos doentes tratados com Priligy em comparação com placebo.

Os casos de síncope observados nos ensaios clínicos, caracterizados como perda de consciência, com bradicardia ou paragem sinusal observada em doentes utilizando um monitor Holter, foram considerados de etiologia vasovagal e na maioria dos casos ocorreram durante as primeiras 3 horas após a toma, após a primeira administração ou associados com procedimentos relacionados com o estudo em ambiente clínico (tais como colheita de sangue, manobras ortostáticas e medições da pressão arterial). Os possíveis sintomas prodrómicos, tais como náuseas, tonturas, sensação de desmaio, palpitações, astenia, confusão e diaforese, geralmente ocorreram nas primeiras 3 horas após a toma e frequentemente precederam a síncope. Os doentes têm de ser alertados de que poderão sofrer uma síncope em qualquer altura, com ou sem sintomas prodrómicos, durante o seu tratamento com Priligy.

Os médicos deverão alertar os doentes sobre a importância de manterem uma hidratação adequada e sobre como reconhecer os sinais e sintomas prodrómicos de forma a diminuir a probabilidade de lesões graves associadas com quedas devido a perda de consciência. Se o doente sentir possíveis sintomas prodrómicos deverá imediatamente deitar-se de modo que a sua cabeça fique numa posição inferior à do resto do seu corpo ou sentar-se com a sua cabeça entre os seus joelhos até que os sintomas passem, devendo ainda ser avisado para evitar situações das quais possam resultar lesões caso ocorra síncope ou outros efeitos a nível do SNC, incluindo conduzir ou utilizar máquinas perigosas (ver secção 4.7).

Doentes com fatores de risco cardiovascular

Os indivíduos com doença cardiovascular subjacente foram excluídos dos ensaios clínicos de Fase 3. O risco de resultados adversos cardiovasculares relacionados com a síncope (síncope cardíaca e síncope devido a outras causas) está aumentado em doentes com doença cardiovascular estrutural subjacente (por ex., obstrução

documentada do fluxo de saída, doença cardíaca valvular, estenose carotídea e doença arterial coronária). Os dados existentes são insuficientes para determinar se em doentes com doença cardiovascular subjacente, este risco aumentado se estende à síncope vasovagal.

Utilização com drogas utilizadas com fins recreativos

Os doentes deverão ser aconselhados a não utilizarem Priligy em associação com drogas recreativas.

As drogas utilizadas com fins recreativos que possuam atividade serotoninérgica, tais como cetamina, metilendioximetanfetamina (MDMA) e dietilamida do ácido lisérgico (LSD), poderão levar a reações potencialmente graves se associadas com Priligy. Estas reações incluem, embora não se limitem a arritmia, hipertermia e síndrome serotoninérgica. A utilização de Priligy com drogas com propriedades sedativas, tais como os narcóticos e as benzodiazepinas, poderá aumentar ainda mais a sonolência e as tonturas.

Etanol

Os doentes deverão ser aconselhados a não utilizarem Priligy em associação com álcool.

A associação de álcool com dapoxetina poderá aumentar os efeitos neurocognitivos relacionados com o álcool e poderá também aumentar os acontecimentos adversos neurocardiogénicos, tais como a síncope, aumentando desse modo o risco de lesões acidentais. Como tal os doentes devem ser informados para evitar o consumo de álcool enquanto estiverem a tomar Priligy (ver secções 4.5 e 4.7).

Medicamentos com propriedades vasodilatadoras

Priligy deverá ser prescrito com precaução a doentes que estão a tomar medicamentos com propriedades vasodilatadoras (tais como antagonistas dos recetores alfa adrenérgicos e nitratos) devido a possível tolerância ortostática reduzida (ver secção 4.5).

Inibidores moderados do CYP3A4

É aconselhada precaução em doentes que estão a tomar inibidores moderados do CYP3A4 e a dose nestes doentes deverá ser restrita a 30 mg (ver secções 4.2 e 4.5).

Inibidores potentes do CYP2D6

É aconselhada precaução em doentes com aumento de dose para 60 mg que estão a tomar inibidores potentes do CYP2D6 ou caso se aumente a dose para 60 mg em doentes conhecidos como possuindo um genótipo de metabolizador fraco do CYP2D6, pois isso pode aumentar os níveis de exposição, o que poderá resultar numa maior incidência e gravidade dos acontecimentos adversos dependentes da dose (ver secções 4.2, 4.5 e 5.2).

Mania

Priligy não deverá ser utilizado em doentes com uma história de mania/hipomania ou doença bipolar, devendo ser suspenso em qualquer doente que desenvolva sintomas destas perturbações.

Convulsões

Devido ao potencial dos ISRS para diminuir o limiar convulsivo, Priligy deverá ser suspenso em qualquer doente que desenvolva convulsões e evitado em doentes com epilepsia instável. Os doentes com epilepsia controlada deverão ser alvo de uma monitorização cuidadosa.

População pediátrica

Priligy não deverá ser utilizado em indivíduos com menos de 18 anos de idade.

Depressão e/ou perturbações do foro psiquiátrico

Os homens com sinais e sintomas subjacentes de depressão deverão ser avaliados antes do tratamento com Priligy para excluir perturbações depressivas não diagnosticadas. É contraindicado o tratamento concomitante de Priligy com antidepressivos, incluindo ISRSs e IRSNs (ver secção 4.3). Não é recomendada a suspensão do tratamento para a depressão ou ansiedade em curso, para iniciar Priligy para o tratamento da EP. Priligy não é indicado para perturbações do foro psiquiátrico e não deverá ser utilizado em homens com essas perturbações, tais como esquizofrenia, ou nos que sofrem de depressão comórbida, pois não se pode excluir o agravamento dos sintomas associados com a depressão nestes doentes. Isto poderá ser o resultado de uma perturbação psiquiátrica subjacente ou poderá ser um resultado da terapêutica medicamentosa. Os médicos deverão encorajar os doentes a comunicarem quaisquer pensamentos ou sentimentos perturbadores em qualquer altura e, caso se desenvolvam sinais e sintomas de depressão durante o tratamento, Priligy deverá ser suspenso.

Hemorragia

Ocorreram notificações de anomalias hemorrágicas com os ISRSs. É aconselhada precaução em doentes que estão a tomar Priligy, especialmente na utilização concomitante com medicamentos conhecidos por afetarem a função plaquetária [por ex., antipsicóticos atípicos e fenotiazinas, ácido acetilsalicílico, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), agentes antiplaquetários] ou anticoagulantes (por ex., varfarina), bem como em doentes com antecedentes de perturbações hemorrágicas ou da coagulação (ver secção 4.5).

Compromisso renal

A utilização de Priligy não é recomendada em doentes com compromisso renal grave e é aconselhada precaução em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secções 4.2 e 5.2).

Efeitos de abstinência

Foi descrito que a suspensão de ISRSs administrados cronicamente e utilizados para tratar perturbações depressivas crónicas resultou nos seguintes sintomas: humor

disfórico, irritabilidade, agitação, tonturas, perturbações sensoriais (por ex, parestesias, tais como sensações de choque elétrico), ansiedade, confusão, cefaleias, letargia, instabilidade emocional, insónia e hipomania.

Um ensaio clínico em dupla ocultação em indivíduos com EP desenhado para avaliar os efeitos de abstinência de 62 dias de tomas diárias ou tomas quando necessário com 60 mg de Priligy, mostrou sintomas ligeiros de abstinência com uma incidência ligeiramente superior de insónias e tonturas em indivíduos em que a medicação foi substituída por placebo após tomas diárias (ver secção 5.1).

Afeções oculares

O uso de Priligy tem sido associado a efeitos oculares como midríase e dor ocular. Priligy deve ser utilizado com precaução em doentes com aumento da pressão intraocular ou aqueles em risco de glaucoma de ângulo fechado.

Intolerância à lactose

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase total ou má absorção glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Potencial para interação com inibidores da monoaminoxidase

Nos doentes que estão a receber um ISRS em associação com um inibidor da monoaminoxidase (IMAO), houve notificações de reações graves, por vezes fatais, incluindo hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonómica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais e alterações do estado mental, que incluem agitação extrema que progride para delírio e coma. Estas reações foram também notificadas em doentes que suspenderam recentemente um ISRS e iniciaram um tratamento com um IMAO. Alguns casos apresentaram-se com características que se assemelham com o síndrome maligno dos neurolépticos. Os dados em animais sobre os efeitos da utilização combinada de um ISRS e IMAO sugerem que estes medicamentos poderão atuar sinergicamente de modo a aumentarem a pressão arterial e a suscitarem excitação comportamental. Portanto, Priligy não deverá ser utilizado em associação com um IMAO nem nos 14 dias após suspender o tratamento com um IMAO. De um modo semelhante, um IMAO não deverá ser administrado nos 7 dias após Priligy ter sido suspenso (ver secção 4.3).

Potencial para interação com tioridazina

A administração de tioridazina só por si provoca prolongamento do intervalo QTc, o que está associado com arritmias ventriculares graves. Os medicamentos, como Priligy, que inibem a isoenzima CYP2D6 parecem inibir o metabolismo da tioridazina e prevê-se que os resultantes níveis elevados de tioridazina aumentem o prolongamento do intervalo QTc. O Priligy não deverá ser utilizado em associação

com tioridazina nem nos 14 dias após suspender o tratamento com tioridazina. De um modo semelhante, a tioridazina não deverá ser administrada nos 7 dias após Priligy ter sido suspenso (ver secção 4.3).

Medicamentos/produtos à base de plantas com efeitos serotoninérgicos

Tal como com outros ISRS, a administração concomitante com medicamentos/produtos à base de plantas serotoninérgicos [incluindo IMAO, L-triptofano, triptanos, tramadol, linezolida, ISRS, IRSN, lítio e preparações de Erva de São João (*Hypericum perforatum*)] poderá levar a uma incidência de efeitos associados com a serotonina. Priligy não deverá ser utilizado em associação com outros ISRS, IMAO ou outros medicamentos/produtos à base de plantas serotoninérgicos nem nos 14 dias após suspender o tratamento com estes medicamentos/produtos à base de plantas. De um modo semelhante, estes medicamentos/produtos à base de plantas não deverão ser administrados nos 7 dias após Priligy ter sido suspenso (ver secção 4.3).

Medicamentos ativos a nível do SNC

A utilização de Priligy em associação com medicamentos ativos a nível do SNC (p. ex. antiepiléticos, antidepressivos, antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos sedativos) não foi avaliada de um modo sistemático em doentes com ejaculação precoce. Consequentemente, é aconselhada precaução caso seja necessária a administração concomitante de Priligy com esses medicamentos.

Interações farmacocinéticas

Efeitos de medicamentos administrados concomitantemente na farmacocinética da dapoxetina

Os estudos *in vitro* em microsomas do fígado, rim e intestino do ser humano indicam que a dapoxetina é metabolizada principalmente pelos CYP2D6, CYP3A4 e flavina monooxigenase 1 (FMO1). Portanto, os inibidores destas enzimas poderão reduzir a depuração da dapoxetina.

Inibidores do CYP3A4

Inibidores potentes do CYP3A4

A administração de cetoconazol (200 mg duas vezes por dia durante 7 dias) aumentou a $C_{máx}$ e a AUC_{inf} da dapoxetina (dose única de 60 mg) em 35% e 99%, respetivamente. Considerando a contribuição tanto da dapoxetina como da desmetildapoxetina não ligadas às proteínas, a $C_{máx}$ da fração ativa poderá ser aumentada aproximadamente 25% e a AUC da fração ativa poderá ser duplicada caso a toma seja efetuada conjuntamente com inibidores potentes do CYP3A4.

Os aumentos da $C_{máx}$ e da AUC da fração ativa poderão ser ainda mais significativos numa parte da população que tem falta da enzima funcional CYP2D6, isto é metabolizadores fracos do CYP2D6 ou na associação com inibidores potentes do CYP2D6.

Assim sendo, a utilização concomitante de Priligy e de inibidores potentes do CYP3A4, tais como cetoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazodona, nelfinavir e atazanavir é contraindicada. O sumo de toranja também é

um inibidor potente do CYP3A4 e deve ser evitado durante 24 horas antes de tomar Priligy.(ver secção 4.3).

Inibidores moderados do CYP3A4

O tratamento concomitante com inibidores moderados do CYP3A4 (por ex. eritromicina, claritromicina, fluconazol, amprenavir, fosamprenavir, aprepitante, verapamilo, diltiazem) pode também provocar um aumento significativo da exposição da dapoxetina e desmetildapoxetina, especialmente em metabolizadores fracos do CYP2D6. Se a dapoxetina for associada a um destes medicamentos, a dose máxima da dapoxetina deve ser 30 mg (ver secções 4.2, 4.4 e em baixo).

Estas duas medidas aplicam-se a todos os doentes exceto aqueles que sejam metabolizadores extensos por geno- ou fenotipagem. Nos doentes que sejam metabolizadores extensos do CYP2D6 e em que a dapoxetina seja associada a um inibidor potente do CYP3A4, é aconselhada uma dose máxima de 30 mg e é necessária precaução se for administrada 60 mg de dapoxetina concomitantemente com um inibidor moderado do CYP3A4.

Inibidores potentes do CYP2D6

A $C_{máx}$ e a AUC_{inf} da dapoxetina (dose única de 60 mg) aumentaram 50% e 88%, respetivamente, na presença de fluoxetina (60 mg/dia durante 7 dias). Considerando a contribuição tanto da dapoxetina como da desmetildapoxetina não ligadas às proteínas, a $C_{máx}$ da fração ativa poderá ser aumentada aproximadamente 50% e a AUC da fração ativa poderá ser duplicada caso a toma seja efetuada concomitantemente com inibidores potentes do CYP2D6. Estes aumentos da $C_{máx}$ e da AUC da fração ativa são semelhantes aos esperados para os metabolizadores fracos do CYP2D6 e poderão resultar numa maior incidência e gravidade de acontecimentos adversos dependentes da dose (ver secção 4.4).

Inibidores da PDE5

Priligy não deve ser utilizado em doentes que utilizem inibidores da PDE5 devido a possível redução da tolerância ortostática (ver secção 4.4). A farmacocinética da dapoxetina (60 mg) em associação com tadalafil (20 mg) e sildenafil (100 mg) foi avaliada num estudo cruzado de dose única. O tadalafil não afetou a farmacocinética da dapoxetina. O sildenafil provocou alterações ligeiras na farmacocinética da dapoxetina (aumento de 22% da AUC_{inf} e aumento de 4% da $C_{máx}$), que não se prevê que sejam clinicamente significativos.

O uso concomitante de Priligy com inibidores da PDE5 pode resultar em hipotensão ortostática (ver secção 4.4). A eficácia e a segurança de Priligy em doentes com ejaculação precoce e disfunção erétil concomitantemente tratados com Priligy e inibidores da PDE5 não foram estabelecidas.

Efeitos da dapoxetina na farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente

Tansulosina

A administração concomitante de uma dose única ou de doses múltiplas de 30 mg ou 60 mg de dapoxetina a doentes que estão a receber doses diárias de tansulosina não

resultam em alterações na farmacocinética da tansulosina. A adição de dapoxetina a tansulosina não resultou numa alteração do perfil ortostático e não se verificaram diferenças nos efeitos ortostáticos entre a tansulosina associada a 30 ou 60 mg de dapoxetina e a tansulosina isoladamente; contudo, Priligy deverá ser prescrito com precaução em doentes que utilizam antagonistas dos recetores alfa adrenérgicos devido a uma possível redução da tolerância ortostática (ver secção 4.4).

Medicamentos metabolizados pelo CYP2D6

Tomas múltiplas de dapoxetina (60 mg/dia durante 6 dias) seguidas por uma dose única de 50 mg de desipramina aumentaram a $C_{máx}$ e a AUC_{inf} médias da desipramina em aproximadamente 11% e 19%, respetivamente, em comparação com a desipramina administrada isoladamente. A dapoxetina poderá originar um aumento semelhante das concentrações plasmáticas de fármacos metabolizados pelo CYP2D6. É provável que a relevância clínica seja pequena.

Medicamentos metabolizados pelo CYP3A4

Tomas múltiplas de dapoxetina (60 mg/dia durante 6 dias) diminuíram a AUC_{inf} do midazolam (dose única de 8 mg) em aproximadamente 20% (intervalo -60 a +18%). É provável que a relevância clínica do efeito sobre o midazolam seja pequena na maioria dos doentes. O aumento da atividade do CYP3A4 poderá ser clinicamente relevante nalguns indivíduos tratados concomitantemente com um medicamento metabolizado principalmente pelo CYP3A4 e com uma janela terapêutica estreita.

Medicamentos metabolizados pelo CYP2C19

Tomas múltiplas de dapoxetina (60 mg/dia durante 6 dias) não inibiram o metabolismo de uma dose única de 40 mg de omeprazol. É improvável que a dapoxetina afete a farmacocinética de outros substratos do CYP2C19.

Medicamentos metabolizados pelo CYP2C9

Tomas múltiplas de dapoxetina (60 mg/dia durante 6 dias) não afetaram a farmacocinética nem a farmacodinâmica de uma dose única de 5 mg de glibenclamida. É improvável que a dapoxetina afete a farmacocinética de outros substratos do CYP2C9.

Varfarina e medicamentos conhecidos por afetar a coagulação e/ou a função plaquetar

Não existem dados que avaliem o efeito da utilização crónica de varfarina com dapoxetina; conseqüentemente, é aconselhada precaução quando a dapoxetina é utilizada em doentes que tomam varfarina cronicamente (ver secção 4.4). Num estudo farmacocinético, a dapoxetina (60 mg/dia durante 6 dias) não afetou a farmacocinética ou a farmacodinâmica (TP ou INR) da varfarina após uma dose única de 25 mg.

Existem relatos de alterações hemorrágicas associadas com ISRS (ver secção 4.4).

Etanol

A administração concomitante de uma dose única de etanol, 0,5 g/kg (aproximadamente 2 bebidas), não afetou a farmacocinética da dapoxetina (dose única de 60 mg); no entanto, a dapoxetina em associação com etanol aumentou a sonolência e diminuiu significativamente a vigilância, tal como classificada pelos próprios doentes. As medidas farmacodinâmicas do défice cognitivo (Rapidez de Vigilância de Dígitos, Teste de Substituição de Dígitos por Símbolos) também demonstraram um efeito aditivo quando a dapoxetina foi administrada concomitantemente com etanol. A utilização concomitante de álcool e dapoxetina aumenta a probabilidade ou a gravidade de reações adversas, tais como tonturas, sonolência, reflexos lentos ou julgamento alterado. A associação de álcool com a dapoxetina poderá aumentar estes efeitos relacionados com o álcool e poderá também aumentar os acontecimentos neurocardiogénicos adversos, como a síncope, aumentando desse modo o risco de lesões acidentais; como tal, os doentes devem ser alertados para evitar o consumo de álcool enquanto estão em tratamento com Priligy (ver secções 4.4 e 4.7).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Priligy não é indicado para utilização por mulheres.

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez ou ao desenvolvimento embrionário/fetal (ver secção 5.3).

Não se sabe se a dapoxetina ou os seus metabolitos são excretados no leite materno do ser humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Priligy apresenta uma influência pequena ou moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram notificadas tonturas, perturbação da atenção, síncope, visão turva e sonolência em indivíduos que receberam dapoxetina em ensaios clínicos. Portanto, os doentes deverão ser alertados para evitar situações que possam resultar lesões, incluindo conduzir ou utilizar máquinas perigosas.

A associação de álcool com a dapoxetina pode aumentar os efeitos neurocognitivos relacionados com o álcool e poderá também aumentar os acontecimentos neurocardiogénicos adversos, tais como síncope, aumentando desse modo o risco de lesões acidentais; como tal, os doentes devem ser alertados para evitar o consumo de álcool enquanto estão em tratamento com Priligy (ver secções 4.4 e 4.5).

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

Síncope e hipotensão ortostática foram notificados em ensaios clínicos (ver secção 4.4).

Durante a fase 3 dos ensaios clínicos, as seguintes reações adversas medicamentosas foram notificadas mais frequentemente e foram relacionadas com a dose: náusea (11,0% e 22,2% em grupos de 30 mg e 60 mg de dapoxetina, respetivamente), tonturas (5,8% e 10,9%), cefaleias (5,6% e 8,8%), diarreia (3,5%

e 6,9%), insónias (2,1% e 3,9%) e fadiga (2,0% e 4,1%). Os acontecimentos adversos mais frequentes que levaram à suspensão foram náuseas (2,2% dos indivíduos em tratamento com Priligy) e tonturas (1,2% dos indivíduos em tratamento com Priligy).

Tabela com lista de reações adversas

A segurança de Priligy foi avaliada em 4224 indivíduos com ejaculação precoce que participaram em cinco ensaios clínicos em dupla ocultação, controlados com placebo. Dos 4224 indivíduos, 1616 receberam Priligy 30 mg, conforme necessário, e 2608 receberam 60 mg, conforme necessário ou uma vez por dia.

A Tabela 1 apresenta as reações adversas que foram notificadas.

Tabela 1: Frequência de Reações Adversas (MedDRA)

Classe de Sistema de Órgãos	Muito frequentes (> 1/10)	Frequentes (³ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (³ 1/1000, < 1/100)	Raras (³ 1/10 000, < 1/1000)
Perturbações do foro psiquiátrico		Ansiedade, Agitação, Agitação motora, Insónia, Sonhos anormais, Diminuição da libido	Depressão, Humor deprimido, Humor eufórico, Humor alterado, Nervosismo, Indiferença, Apatia, Estado confusional, Desorientação, Pensamento anormal, Hipervigilância, Perturbações do sono, Insónia inicial, Insónia intermédia, Pesadelos, Bruxismo, Perda da libido, Anorgasmia	
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, Cefaleia	Sonolência, Perturbação da atenção, Tremor, Parestesias	Síncope, Síncope vasovagal, Tonturas posturais, Acatisia, Disgeusia, Hipersónia, Letargia, Sedação, Nível de consciência deprimido	Tonturas com o exercício físico, Adormecimento súbito
Afeções oculares		Visão turva	Midríase (ver secção 4.4), Dor ocular, Perturbação visual	
Afeções do ouvido e do labirinto		Acufenos	Vertigem	
Cardiopatias			Paragem sinusal, Bradicardia sinusal, Taquicardia	

Vasculopatias		Rubor	Hipotensão, Hipertensão sistólica, Afrontamento	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Congestão dos seios paranasais, Bocejos		
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Diarreia, Vômitos, Obstipação, Dor abdominal, Dor abdominal superior, Dispepsia, Flatulência, Mal-estar do estômago, Distensão abdominal, Boca seca	Mal-estar abdominal, Mal-estar epigástrico	Urgência de defecação
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Hiperidrose	Prurido, Suores frios	
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Disfunção erétil	Falha de ejaculação, Perturbação do orgasmo masculino, Parestesia genital masculina,	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga, Irritabilidade	Astenia, Sensação de calor, Sentir-se trémulo, Sentir-se estranho, Sensação de embriaguez	
Exames complementares de diagnóstico		Pressão arterial aumentada	Frequência cardíaca aumentada, Pressão arterial diastólica aumentada, Pressão arterial ortostática aumentada	

As reações adversas medicamentosas notificadas no ensaio de 9 meses de extensão, sem ocultação, de longa duração foram consistentes com as notificadas nos estudos em dupla ocultação e não foram notificadas reações adversas medicamentosas adicionais.

Descrição das reações adversas selecionadas

Síncope caracterizada como perda de consciência, com bradicardia ou paragem sinusal observada em doentes que utilizam monitores Holter, foi notificada em

ensaios clínicos e considera-se relacionada com o medicamento. A maioria dos casos ocorreu durante as primeiras 3 horas depois de tomar a dose, depois da primeira dose ou associados com procedimentos dos estudos relacionados com a prática clínica (como retirar sangue, testes ortostáticos e determinação da pressão arterial). Sintomas prodómicos frequentemente precederam a síncope (ver secção 4.4).

A ocorrência de síncope e possibilidade de sintomas prodómicos parecem ser dependentes da dose como demonstrado pela maior incidência entre doentes tratados com dose superior à recomendada nos ensaios clínicos de fase 3.

Hipotensão ortostática foi notificada em ensaios clínicos (ver secção 4.4). A frequência de síncope caracterizada como perda de consciência no programa de desenvolvimento clínico de Priligy, varia dependendo da população estudada e encontra-se entre 0,06% (30 mg) e 0,23% (60 mg) para doentes envolvidos nos ensaios clínicos de fase 3 controlados com placebo, a 0,64% (todas as doses combinadas) para a estudos de fase 1 em voluntários saudáveis sem ejaculação precoce.

Outras populações especiais

Aconselha-se precaução se aumentar a dose para 60 mg em doentes que tomem inibidores potentes do CYP2D6 ou se aumentar a dose para 60 mg em doentes conhecidos por terem genótipo CYP2D6 de fraca metabolização (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.2).

Efeitos de abstinência

Foi descrito que a suspensão abrupta de ISRSs administrados cronicamente e utilizados para tratar perturbações depressivas crónicas resultou nos seguintes sintomas: humor disfórico, irritabilidade, agitação, tonturas, perturbações sensoriais (por ex, parestesias, tais como sensações de choque elétrico), ansiedade, confusão, cefaleias, letargia, instabilidade emocional, insónia e hipomania.

Resultados de um estudo de segurança demonstraram uma incidência ligeiramente superior de sintomas de abstinência como insónia leve e moderada e tonturas em indivíduos que mudaram para placebo, após 62 dias de dose diária.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

Ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não foi notificado nenhum caso de sobredosagem.

Não se verificaram acontecimentos adversos inesperados num estudo de farmacologia clínica de Priligy com doses diárias até 240 mg (duas doses de 120 mg administradas com um intervalo de 3 horas). Em geral, os sintomas de sobredosagem com ISRSs incluem reações adversas mediadas pela serotonina, tais como sonolência, perturbações gastrointestinais, tais como náuseas e vômitos, taquicardia, tremor, agitação e tonturas.

Nos casos de sobredosagem deverão ser adotadas medidas de suporte padrão conforme necessário. Devido à elevada ligação às proteínas e ao elevado volume de distribuição do cloridrato de dapoxetina, é improvável que a diurese forçada, a diálise, a hemoperfusão e a transfusão sejam benéficas. Não se conhecem antídotos específicos para Priligy.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 7.4 Aparelho geniturinário. Outros medicamentos usados em disfunções geniturinárias Outros Medicamentos Urológicos, código ATC: G04BX14

Mecanismo de ação

A dapoxetina é um potente inibidor seletivo da recaptção de serotonina (ISRS) com um IC₅₀ de 1,12 nM, enquanto os principais metabolitos humanos, desmetildapoxetina (IC₅₀ < 1,0 nM) e a didesmetildapoxetina (IC₅₀ = 2,0 nM) são equivalentes ou menos potentes (dapoxetina-N-óxido (IC₅₀ = 282 nM)).

A ejaculação humana é mediada principalmente pelo sistema nervoso simpático. A via ejaculatória parte de um centro reflexo espinal, mediado pelo tronco cerebral, que é influenciado inicialmente por um conjunto de núcleos no cérebro (núcleos mediais pré-óticos e núcleos paraventriculares).

Presume-se que o mecanismo de ação da dapoxetina na ejaculação precoce esteja associado à inibição da recaptção neuronal de serotonina e à subsequente potenciação da ação do neurotransmissor em recetores pré-sinápticos e pós-sinápticos.

No rato, a dapoxetina inibe o reflexo ejaculatório de expulsão atuando a um nível supraespinal no núcleo lateral paragigantocelular (LPGi). As fibras pós-ganglionares simpáticas que inervam as vesículas seminais, os vasos deferentes, a próstata, os músculos bulbouretrais e o colo da bexiga provocam a sua contração de um modo coordenado para ocorrer a ejaculação. A dapoxetina modula este reflexo ejaculatório em ratos.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Priligy no tratamento da ejaculação precoce foi estabelecida em cinco ensaios clínicos em dupla ocultação e controlados com placebo, nos quais foram aleatorizados no total 6081 indivíduos. Os indivíduos tinham 18 ou mais anos de idade e tinham uma história de EP na maioria das experiências de relações sexuais no período de 6 meses antes do recrutamento. A ejaculação precoce foi definida de acordo com os critérios de diagnóstico DSM-IV: curto tempo de ejaculação, tempo de latência ejaculatória intravaginal ([TLEI; tempo desde a penetração vaginal até ao momento da ejaculação intravaginal] \leq 2 minutos medidos utilizando um cronómetro, em quatro estudos), fraco controlo sobre a ejaculação, sofrimento pessoal pronunciado ou dificuldade interpessoal em consequência da sua condição. Os indivíduos com outras formas de disfunção sexual, incluindo disfunção erétil ou os que utilizavam outras formas de farmacoterapia para o tratamento da EP foram excluídos de todos os estudos.

Os resultados de todos os estudos aleatorizados foram consistentes. A eficácia foi demonstrada após 12 semanas de tratamento. Um estudo envolveu doentes fora e dentro da União Europeia e teve um tratamento com a duração de 24 semanas. Neste estudo foram aleatorizados 1162 indivíduos, 385 para placebo, 388 para Priligy 30 mg, conforme necessário, e 389 para Priligy 60 mg, conforme necessário. A média e mediana dos TLEI no final do estudo estão presentes abaixo na tabela 2 e a distribuição cumulativa de indivíduos que alcançaram pelo menos um nível específico na Média TLEI no final do estudo está representada abaixo na tabela 3. Outros estudos e análises agrupadas de dados à Semana 12 revelaram resultados consistentes.

Tabela 2: Método dos mínimos quadrados e TLEI Mediano no final do estudo*

TLEI médio	Placebo	Priligy 30 mg	Priligy 60 mg
Mediana	1,05 min	1,72 min	1,91 min
Diferença do placebo [95% CI]		0,6 min** [0,37, 0,72]	0,9 min** [0,66, 1,06]
Método dos mínimos quadrados	1,7 min	2,9 min	3,3 min
Diferenças do placebo [95% CI]		1,2 min** [0,59, 1,72]	1,6 min** [1,02, 2,16]

* Valores basais extrapolados para indivíduos sem dados pós-basais.

**Diferença foi estatisticamente significativa (p-valor \leq 0,001).

Tabela 3: Indivíduos que alcançaram pelo menos um nível específico na Média de TLEI no final do estudo*

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

*Valores basais extrapolados para indivíduos sem dados pós-basais.

A magnitude do prolongamento do TLEI foi relacionada com os valores base de TLEI e revelou-se variável entre os indivíduos. A relevância dos efeitos clínicos do tratamento com Priligy, foi adicionalmente demonstrada através de diversas notificações de medições de resultados por parte de doentes e uma análise de respondedor.

Um respondedor foi definido como um indivíduo que teve pelo menos um aumento de 2 categorias do controlo sobre a ejaculação acrescido de pelo menos uma diminuição de 1 categoria do sofrimento relacionado com a ejaculação. Uma maior percentagem de indivíduos, estatisticamente significativa respondeu em cada um dos grupos de Priligy versus placebo no fim do estudo na Semana 12 ou 24. Houve uma percentagem superior de respondedores com a dapoxetina 30 mg (11,1% - 95% IC [7,24; 14,87]) e 60 mg (16,4% - 95% IC [13,01; 19,75]) quando comparados com os grupos de placebo na Semana 12 (análise agrupada).

A relevância clínica do tratamento com Priligy é representada por grupo de tratamento pela Clinical Global Impression of Change (CGIC), onde foi pedido aos doentes para comparar a sua ejaculação precoce no início do estudo, com opções de resposta que variam de muito melhor a muito pior. No final do estudo (Semana 24), 28,4% (grupo com 30 mg) e 35,5% (grupo com 60 mg) dos indivíduos relataram a sua condição como "melhor" ou "muito melhor", comparada com 14% para o placebo, enquanto 53,4% e 65,6% dos indivíduos tratados com dapoxetina 30 mg e 60 mg, respetivamente, relataram a sua condição como pelo menos "ligeiramente melhor", comparado com 28,8% para o placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A dapoxetina é rapidamente absorvida com as concentrações plasmáticas máximas (C_{máx}) a ocorrerem aproximadamente 1-2 horas após a ingestão do comprimido. A biodisponibilidade absoluta é de 42% (intervalo 15-76%), e um aumento proporcional à exposição da dose (AUC e C_{max}) é observado entre as dosagens de 30 e 60 mg. Após múltiplas doses, os valores de AUC para a dapoxetina e o metabolito ativo desmetildapoxetina (DED) aumenta aproximadamente 50% quando comparada com valores de AUC para uma dose única.

A ingestão de uma refeição rica em gorduras reduziu modestamente a C_{máx} (em 10%), aumentou modestamente a AUC (em 12%) da dapoxetina e aumentou ligeiramente o tempo para a dapoxetina atingir as concentrações máximas. Estas alterações não são clinicamente significativas. Priligy pode ser tomado com ou sem alimentos.

Distribuição

Mais de 99% da dapoxetina encontra-se ligada in vitro às proteínas séricas no ser humano. O metabolito ativo desmetildapoxetina (DED) liga-se às proteínas plasmáticas numa percentagem de 98,5%. A dapoxetina tem um volume médio em estado estacionário de 162 l.

Biotransformação

Os estudos in vitro sugerem que a dapoxetina é eliminada por múltiplos sistemas enzimáticos no fígado e nos rins, principalmente CYP2D6, CYP3A4 e flavina monooxigenase (FMO1). Após toma oral de ¹⁴C-dapoxetina, a dapoxetina foi extensamente metabolizada em vários metabolitos, principalmente através das seguintes vias de biotransformação: N-oxidação, N-desmetilação, hidroxilação do grupo naftilo, glucuronidação e sulfatação. Houve indícios de metabolismo de primeira passagem pré-sistêmico após administração oral.

A dapoxetina intacta e a dapoxetina-N-óxido foram os principais compostos em circulação no plasma. Os estudos de ligação e transporte in vitro mostraram que a dapoxetina-N-óxido é inativa. Outros metabolitos adicionais incluem desmetildapoxetina e didesmetildapoxetina, sendo responsáveis por menos de 3% do total de compostos relacionados com o medicamento em circulação no plasma. Os estudos de ligação in vitro indicam que a DED é equipotente à dapoxetina e a didesmetildapoxetina tem aproximadamente 50% da potência da dapoxetina (ver secção 5.1). A exposição de DED não ligada (AUC e C_{max}) é de aproximadamente 50% e 23%, respetivamente, à exposição da dapoxetina não ligada.

Eliminação

Os metabolitos da dapoxetina foram eliminados principalmente na urina, na forma de metabolitos conjugados. Não foi detetada substância ativa inalterada na urina. Após administração oral, a dapoxetina tem uma (disposição) semivida inicial de aproximadamente 1,5 horas, com os níveis plasmáticos a menos de 5% das concentrações máximas por 24 horas pós-dose, e semivida terminal de aproximadamente 19 horas. A semivida terminal da DED é de aproximadamente 19 horas.

Farmacocinética em populações especiais

O metabolito DED contribui para o efeito farmacológico de Priligy, principalmente quando se aumenta a exposição de DED. Conforme demonstrado em baixo, nalgumas populações está presente um aumento nos parâmetros da fração ativa. Isto é a soma da exposição da dapoxetina não ligada às proteínas e DED. DED é equivalente à dapoxetina na potência. Assume-se por estimativa que há uma igual distribuição de DED no Sistema Nervoso Central (SNC), mas é desconhecido se será esse o caso.

Raça

As análises de estudos de farmacologia clínica de dose única que utilizaram 60 mg de dapoxetina não indicaram diferenças estatisticamente significativas entre caucasianos, negros, hispânicos e asiáticos. Um estudo clínico efetuado para comparar a farmacocinética da dapoxetina em indivíduos japoneses e caucasianos demonstrou níveis plasmáticos 10% a 20% superiores (AUC e concentração máxima) da dapoxetina nos indivíduos japoneses devido a um menor peso corporal. Não se espera que a exposição ligeiramente mais elevada tenha um efeito clínico significativo.

Idosos (idade de 65 anos ou mais)

As análises de um estudo de farmacologia clínica de dose única que utilizou 60 mg de dapoxetina não indicaram diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos ($C_{\text{máx}}$, AUC_{inf} , $T_{\text{máx}}$) entre homens idosos saudáveis e homens jovens adultos saudáveis. A eficácia e segurança não foram estabelecidas nesta população (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Um estudo de farmacologia clínica de dose única que utilizou 60 mg de dapoxetina foi conduzido em indivíduos com compromisso renal ligeiro ($CrCL$ 50 a 80 ml/min), moderado ($CrCL$ 30 a < 50 ml/min), e grave ($CrCL$ <30 ml/min) e em indivíduos com uma função renal normal ($CrCL$ > 80 ml/min). Nenhuma tendência clara de aumento da AUC de dapoxetina com diminuição da função renal foi observada. A AUC em indivíduos com compromisso renal grave foi aproximadamente duas vezes a dos indivíduos com função renal normal, no entanto há dados limitados em doentes com compromisso renal grave. A farmacocinética da dapoxetina não foi avaliada em doentes que requerem hemodiálise (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro, a C_{max} de dapoxetina não ligada às proteínas diminuiu em 28% e AUC não ligada às proteínas permanece inalterada. A C_{max} não ligada às proteínas e AUC da fração ativa (soma da dapoxetina não ligada às proteínas exposta e desmetildapoxetina) foram reduzidos em 30 % e 5%, respetivamente. Em doentes com compromisso hepático moderado, C_{max} de dapoxetina não ligada às proteínas permanece inalterada (diminuição de 3%) e AUC não ligada às proteínas aumenta 66%. A $C_{\text{máx}}$ não ligada às proteínas e a AUC da fração ativa permaneceram essencialmente inalteradas e duplicada, respetivamente.

Em doentes com compromisso hepático grave, a $C_{\text{máx}}$ da dapoxetina não ligada às proteínas diminuiu 42% mas a AUC não ligada às proteínas aumentou aproximadamente 223%. A C_{max} e AUC da fração ativa tiveram alterações semelhantes (ver secções 4.2 e 4.3).

Polimorfismo do CYP2D6

Num estudo de farmacologia clínica de dose única que utilizou 60 mg de dapoxetina, as concentrações plasmáticas em metabolizadores fracos do CYP2D6 foram mais elevadas do que em metabolizadores extensos do CYP2D6 (aproximadamente 31% mais elevadas para a $C_{\text{máx}}$ e 36% mais elevadas para a AUC_{inf} da dapoxetina e 98% mais elevadas para a $C_{\text{máx}}$ e 161% mais elevadas para a AUC_{inf} da desmetildapoxetina). A fração ativa de Priligy poderá aumentar em aproximadamente 46% no que respeita a $C_{\text{máx}}$ e em aproximadamente 90% no que respeita a AUC. Este aumento poderá resultar numa maior incidência e gravidade dos acontecimentos adversos dependentes da dose (ver secção 4.2). A segurança de Priligy em metabolizadores fracos do CYP2D6 é de particular preocupação com a administração concomitante de outros medicamentos que podem inibir o metabolismo da dapoxetina, tais como os inibidores moderados e potentes do CYP3A4 (ver secções 4.2 e 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Uma avaliação completa da farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, carcinogenicidade, suscetibilidade para a dependência/abstinência, fototoxicidade e toxicologia de desenvolvimento reprodutivo da dapoxetina foi levada a cabo em espécies pré-clínicas (rato, ratazana, coelho, cão e macaco), até à dose máxima tolerada para cada espécie. Devido a uma mais rápida bioconversão nas espécies pré-clínicas do que no ser humano, os índices de exposição farmacocinética (C_{máx} e AUC_{0-24h}) às doses máximas toleradas nalguns estudos aproximaram-se dos observados no ser humano. No entanto, os múltiplos da dose normalizados para o peso corporal foram 100 vezes superiores. Não foram identificados nestes estudos perigos de segurança clinicamente relevantes.

Em estudos com administração oral, a dapoxetina não foi carcinogénica para ratos quando administrada diariamente durante aproximadamente dois anos em doses até 225 mg/kg/dia, que originam exposições (AUC) de aproximadamente o dobro das observadas em homens aos quais foi administrada a Dose Máxima Recomendada para Seres Humanos (MRHD) de 60 mg. A dapoxetina também não provocou tumores em ratinhos Tg.rasH2 quando administrada nas doses máximas possíveis de 100 mg/kg durante 6 meses e 200 mg/kg durante 4 meses. As exposições no estado estacionário à dapoxetina em ratinhos após 6 meses de administração oral a 100 mg/kg/dia foram inferiores às exposições de dose única observadas clinicamente a 60 mg.

Não houve efeitos na fertilidade, no desempenho reprodutivo ou na morfologia dos órgãos reprodutivos em ratos machos ou fêmeas e nenhum sinal adverso de embriotoxicidade ou fetotoxicidade no rato ou no coelho. Os estudos de toxicidade reprodutiva não incluíram estudos para avaliar o risco de efeitos adversos após exposição durante o período peri- e pós-natal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Lactose mono-hidratada
Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Triacetina
Óxido de ferro negro (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters PVC-PE-PVDC/Alu à prova de crianças, em embalagens de 1, 2, 3 e 6 comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Este medicamento não deve ser eliminado na canalização ou no lixo doméstico. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A. Menarini Portugal - Farmacêutica, S.A.
Quinta da Fonte, Edifício D. Manuel I, Piso 2-A
Rua dos Malhões, 1
2770-071 Paço de Arcos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo n.º 5178215 - 3 comprimidos revestidos por película, 30 mg, blister PVC-PE-PVDC/Alu

Registo n.º 5178223 - 6 comprimidos revestidos por película, 30 mg, blister PVC-PE-PVDC/Alu

Registo n.º 5178231 - 3 comprimidos revestidos por película, 60 mg, blister PVC-PE-PVDC/Alu

Registo n.º 5178249 - 6 comprimidos revestidos por película, 60 mg, blister PVC-PE-PVDC/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de fevereiro de 2009

Data da última renovação: 30 de janeiro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO