ANSM - Mis à jour le : 01/12/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PRILIGY 30 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate de dapoxétine, équivalent à 30 mg de dapoxétine.

Excipient à effet notoire : Lactose. Chaque comprimé de 30 mg contient 45.88 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés gris clair, ronds, convexes, d'environ 6.5 mm de diamètre avec sur une face la mention « 30 » marquée dans un triangle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PRILIGY est indiqué dans le traitement de l'éjaculation précoce (EP) chez les hommes adultes âgés de 18 à 64 ans.

PRILIGY doit uniquement être prescrit aux patients regroupant tous les critères suivants :

- Temps de latence d'éjaculation intravaginale (IELT) inférieur à deux minutes ; et
- Ejaculation qui, de façon permanente ou récurrente, survient avec une stimulation sexuelle minimale, avant, pendant ou peu de temps après la pénétration et avant que le patient ne le souhaite ; et
- Souffrance personnelle importante ou difficultés interpersonnelles comme conséquence de l'EP ; et
- Mauvais contrôle de l'éjaculation ; et
- Des antécédents d'éjaculation précoce dans la majorité des rapports sexuels au cours des 6 derniers mois.

PRILIGY doit être administré uniquement comme traitement à la demande avant une activité sexuelle prévue.

PRILIGY ne doit pas être prescrit pour retarder l'éjaculation chez les hommes qui n'ont pas été diagnostiqués avec une EP.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Hommes adultes (âgés de 18 à 64 ans)

La dose initiale recommandée pour tous les patients est de 30 mg, prise suivant les besoins environ 1 à 3 heures avant l'activité sexuelle. Le traitement par PRILIGY ne doit pas être initié à la dose de 60 mg.

PRILIGY n'est pas destiné à une utilisation quotidienne en continu. PRILIGY doit être pris seulement lorsqu'une activité sexuelle est prévue. PRILIGY ne doit pas être pris plus d'une fois par 24 heures.

Si la réponse individuelle à 30 mg est insuffisante et si le patient n'a pas subi d'effets indésirables modérés ou graves ou de symptômes précurseurs potentiels évocateurs d'une syncope, la dose pourrait être augmentée à une dose maximale recommandée de 60 mg, prise selon les besoins environ 1 à 3 heures avant l'activité sexuelle. L'incidence et la sévérité des évènements indésirables sont plus élevées avec la dose de 60 mg.

Si le patient a présenté des réactions orthostatiques à la dose initiale, aucune augmentation de dose à 60 mg ne doit être réalisée (voir rubrique 4.4).

Une évaluation minutieuse du bénéfice risque individuel de PRILIGY doit être effectuée par le médecin après les quatre premières semaines de traitement (ou au moins après 6 doses de traitement) pour déterminer si la poursuite du traitement par PRILIGY est appropriée.

Les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de PRILIGY au-delà de 24 semaines sont limitées. Le besoin clinique de poursuivre et l'équilibre du bénéfice-risque du traitement par PRILIGY doivent être réévalués au moins tous les six mois.

Sujets âgés (65 ans et plus)

L'efficacité et la sécurité de PRILIGY n'ont pas été établies chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de PRILIGY dans la population pédiatrique dans l'indication de l'éjaculation précoce.

Patients insuffisants rénaux

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'utilisation de PRILIGY n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients insuffisants hépatiques

PRILIGY est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère (Child Pugh – Classe B et C) (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Métaboliseurs lents connus du CYP2D6 ou patients traités par des inhibiteurs puissants du CYP2D6

La prudence est recommandée si la dose est augmentée à 60 mg chez les patients connus comme ayant un génotype de métaboliseur lent du CYP2D6 ou chez les patients traités en concomitance par des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

Patients traités par des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée. Chez les patients traités en concomitance par des inhibiteurs modérés du CYP3A4, la dose doit être limitée à 30 mg et la prudence est recommandée (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers pour éviter leur goût amer. Il est recommandé de prendre les comprimés avec au moins un grand verre d'eau. PRILIGY peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Avant d'instaurer le traitement, voir rubrique 4.4 concernant l'hypotension orthostatique.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Affections cardiaques pathologiques significatives telles que :
  - Insuffisance cardiaque (NYHA classe II-IV),
  - Anomalies de la conduction telles que bloc auriculo-ventriculaire ou dysfonctionnement sinusal,
  - Cardiopathie ischémique significative,
  - Valvulopathie significative,
  - Un antécédent de syncope.
- Antécédent de manie ou de dépression sévère.
- Traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO. De même, aucun IMAO ne doit être administré dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par PRILIGY (voir rubrique 4.5).
- Traitement concomitant par la thioridazine, ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par la thioridazine. De même, la thioridazine ne doit pas être administrée dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par PRILIGY (voir rubrique 4.5).
- Traitement concomitant par des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine [inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

et de la noradrénaline (IRSN), antidépresseurs tricycliques (ATC)] ou par d'autres médicaments/produits à base de plantes ayant des effets sérotoninergiques [par exemple, L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, lithium, millepertuis (*Hypericum perforatum*)] ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par ces médicaments/produits à base de plantes. De même, ces médicaments/produits à base de plantes ne doivent pas être administrés dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par PRILIGY (voir rubrique 4.5).

- Traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine, la néfazodone, le nelfinavir, l'atazanavir, etc. (voir rubrique 4.5).

- Insuffisance hépatique modérée et sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Recommandations générales

PRILIGY est indiqué uniquement chez les hommes souffrant d'Ejaculation Précoce qui regroupent tous les critères listés en rubriques 4.1 et 5.1. PRILIGY ne doit pas être prescrit chez les hommes chez qui il n'a pas été diagnostiqué d'Ejaculation Précoce. La sécurité n'a pas été établie et il n'existe pas de données sur l'effet du délai éjaculatoire chez les hommes ne souffrant pas d'Ejaculation Précoce.

Autres formes de dysfonctionnement sexuel

Avant le traitement, les sujets qui ont d'autres formes de dysfonctionnement sexuel, y compris la dysfonction érectile, doivent être soigneusement examinés par les médecins. PRILIGY ne doit pas être utilisé chez les hommes avec une dysfonction érectile (DE) qui utilisent des inhibiteurs de la PDE5 (voir rubrique 4.5).

Hypotension Orthostatique

Avant l'instauration du traitement, un examen médical approfondi, incluant les antécédents d'événements orthostatiques, doit être effectué par le médecin. Un test orthostatique doit être réalisé avant d'instaurer le traitement (tension artérielle et pouls, allongé et debout). En cas d'antécédents documentés ou suspectés de réaction orthostatique, le traitement par PRILIGY doit être évité.

L'hypotension orthostatique a été rapportée dans les essais cliniques. Le médecin doit informer à l'avance le patient qu'en cas de symptômes précurseurs potentiels, tels que des étourdissements peu de temps après passage à la position debout, il doit immédiatement s'allonger de telle sorte que sa tête soit plus basse que le reste de son corps, ou s'asseoir avec la tête entre les genoux jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. Le médecin doit également informer le patient de ne pas se lever rapidement après avoir été longuement couché ou assis.

Suicide/pensées suicidaires

Dans les études à court terme menées chez des enfants et des adolescents souffrant d'un trouble dépressif majeur (TDM) et d'autres troubles psychiatriques, les antidépresseurs, y compris les ISRS, ont augmenté le risque d'idées et de tendances suicidaires comparé au groupe placebo. Les études à court terme n'ont pas montré de risque accru de tendance suicidaire chez des adultes de plus de 24 ans qui prenaient des antidépresseurs comparé au groupe placebo. Dans les essais cliniques sur PRILIGY utilisé comme traitement de l'éjaculation

précoce, aucune preuve manifeste de tendances suicidaires n'a été associée au traitement dans l'évaluation des événements indésirables liés aux tentatives de suicide évalué par le *Columbia Classification Algorhythm of Suicide Assessment (C-CASA), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, ou le Beck Depression Inventory-II.*

Syncope

Les patients doivent être avertis d'éviter des situations pouvant les exposer à une blessure, y compris la conduite ou l'utilisation de machines dangereuses, en cas de syncope ou de symptômes précurseurs tels que sensations vertigineuses ou étourdissements (voir rubrique 4.8).

Les symptômes précurseurs potentiels tels que nausées, sensations vertigineuses/étourdissements, et diaphorèse ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par PRILIGY en comparaison au groupe placebo.

Dans les essais cliniques, les cas de syncope, caractérisés comme une perte de conscience, avec bradycardie ou arrêt sinusal observés chez les patients portant des moniteurs Holter, ont été considérés comme d'étiologie vaso-vagale et la majorité des cas est survenue durant les 3 premières heures suivant la prise du médicament, après la première dose ou suite aux procédures liées à l'étude clinique (telles que prélèvements sanguins, manœuvres orthostatiques et mesures de la tension artérielle). Les symptômes précurseurs potentiels tels que nausées, sensations vertigineuses, étourdissements, palpitations, asthénie, confusion et diaphorèse sont généralement survenus durant les 3 premières heures suivant la prise du médicament, et ont souvent précédé la syncope. Les patients doivent être informés qu'ils peuvent à tout moment avoir une syncope avec ou sans symptômes précurseurs, pendant leur traitement par PRILIGY. Les prescripteurs doivent informer les patients de l'importance de maintenir une hydratation suffisante. Ils doivent aussi les informer sur la façon de reconnaître les signes et les symptômes précurseurs afin de diminuer la probabilité de blessure grave associée à une chute consécutive à une perte de conscience.

Si le patient présente des symptômes précurseurs potentiels, il doit immédiatement s'allonger de telle sorte que sa tête soit plus basse que le reste de son corps ou s'asseoir avec la tête entre les genoux jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. Le patient doit être averti de la nécessité d'éviter des situations pouvant l'exposer à une blessure en cas de syncope ou d'autres effets sur le SNC, y compris la conduite ou l'utilisation de machines dangereuses (voir rubrique 4.7).

Patients avec facteurs de risque cardiovasculaire

Les sujets ayant une maladie cardiovasculaire sous-jacente ont été exclus des essais cliniques de Phase 3. Le risque d'incidences indésirables cardiovasculaires d'une syncope (syncope cardiaque et syncope d'étiologie différente) est augmenté chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire structurelle sous-jacente (par exemple, obstruction de la voie d'éjection documentée, cardiopathie valvulaire, sténose carotidienne et maladie coronarienne). Il n'y a pas suffisamment de données pour déterminer si ce risque accru s'étend à la syncope vaso-vagale chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire sous-jacente.

Utilisation avec des drogues récréatives

Les patients doivent être informés de ne pas utiliser PRILIGY en association avec des drogues récréatives.

Les drogues récréatives ayant une activité sérotoninergique, comme la kétamine, la méthylène-dioxy-méthylamphétamine (MDMA) et l'acide lysergique diéthylamide (LSD) peuvent conduire à

des réactions potentiellement graves si elles sont associées à PRILIGY. Ces réactions incluent, entre autres, arythmie, hyperthermie, et syndrome sérotoninergique. L'utilisation de PRILIGY avec des drogues récréatives ayant des propriétés sédatives, comme les stupéfiants et les benzodiazépines, peut augmenter d'autant plus la somnolence et les sensations vertigineuses.

Ethanol

Les patients doivent être informés de ne pas utiliser PRILIGY en association avec de l'alcool.

L'association de l'alcool et de la dapoxétine peut augmenter les effets neurocognitifs liés à l'alcool et peut également augmenter les évènements indésirables neurocardiogéniques, tels qu'une syncope, augmentant ainsi le risque de blessure accidentelle ; par conséquent, les patients doivent être informés de la nécessité d'éviter l'alcool pendant leur traitement par PRILIGY (voir rubriques 4.5 et 4.7).

Médicaments ayant des propriétés vasodilatatrices

PRILIGY doit être prescrit avec précaution chez les patients prenant des médicaments aux propriétés vasodilatatrices (tels que les antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques et les nitrates) en raison de l'éventuelle diminution de la tolérance orthostatique (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs modérés du CYP3A4

La prudence est recommandée chez les patients prenant des inhibiteurs modérés du CYP3A4 et la dose est limitée à 30 mg (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Inhibiteurs puissants du CYP2D6

La prudence est recommandée en cas d'augmentation de la dose à 60 mg chez les patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP2D6 ou chez les patients connus pour être de génotype métaboliseur lent du CYP2D6, car cela peut augmenter les niveaux d'exposition, pouvant entraîner une incidence et une gravité plus élevées des effets indésirables dose-dépendant (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.2).

Manies

PRILIGY ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents de manie/hypomanie ou de troubles bipolaires, et doit être interrompu chez tout patient qui développe les symptômes de ces troubles.

Crises d'épilepsie

En raison du risque lié aux ISRS d'abaisser le seuil épileptogène, PRILIGY doit être interrompu chez tout patient qui développe des crises d'épilepsie et évité chez les patients présentant une épilepsie instable. Les patients dont l'épilepsie est contrôlée doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Population pédiatrique

PRILIGY ne doit pas être utilisé chez les personnes de moins de 18 ans.

Dépression et/ou troubles psychiatriques

Les hommes présentant des signes et des symptômes sous-jacents de dépression doivent être évalués avant qu'un traitement par PRILIGY ne leur soit prescrit, afin d'exclure des troubles dépressifs non diagnostiqués. Le traitement concomitant par PRILIGY et des antidépresseurs, incluant des ISRS et des IRSN, est contre-indiqué (voir rubrique 4.3). Il n'est pas recommandé d'interrompre le traitement en cours contre la dépression ou l'anxiété pour débuter PRILIGY dans le traitement d'une EP. PRILIGY n'est pas indiqué dans les troubles psychiatriques et ne doit pas être utilisé chez les hommes présentant ces troubles, tels que schizophrénie, ou chez ceux souffrant d'une dépression concomitante, car une aggravation des symptômes liés à la dépression ne peut être exclue. Cela pourrait résulter de troubles psychiatriques sous-jacents ou d'un traitement médicamenteux.

Les médecins doivent encourager les patients à signaler à tout moment toute pensée ou sentiment de souffrance, et si les signes et les symptômes d'une dépression se développent durant le traitement, PRILIGY doit être interrompu.

Hémorragie

Des cas de troubles hémorragiques ont été rapportés avec les ISRS. La prudence est recommandée chez les patients prenant PRILIGY, notamment en cas d'utilisation concomitante de médicaments connus pour affecter la fonction plaquettaire (par exemple, antipsychotiques atypiques et phénothiazines, acide acétylsalicylique, anti inflammatoires non stéroïdiens [AINS] et agents antiplaquettaires) ou avec des anticoagulants (par exemple, warfarine), de même que chez les patients ayant des antécédents d'hémorragie ou de troubles de la coagulation (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale

L'utilisation de PRILIGY n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère, et la prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Effets du sevrage

L'arrêt brutal d'ISRS administrés à long terme dans le traitement des troubles dépressifs chroniques, a montré qu'il provoquait les symptômes suivants : dysphorie, irritabilité, agitation, sensations vertigineuses, troubles sensoriels (par exemple, paresthésies telles que des sensations de choc électrique), anxiété, confusion, céphalée, léthargie, labilité émotionnelle, insomnie et hypomanie.

Une étude clinique en double aveugle menée chez des sujets souffrant d'EP et conçue pour évaluer les effets du sevrage après administration d'une dose de PRILIGY de 60 mg quotidienne ou suivant les besoins, pendant 62 jours, a révélé de légers symptômes de sevrage, avec une incidence légèrement supérieure des insomnies et des sensations vertigineuses chez les sujets passant d'une administration quotidienne au placebo (voir rubrique 5.1).

Troubles de la vue

L'utilisation de PRILIGY a été associée à des effets oculaires tels que mydriase et douleur oculaire. PRILIGY doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une pression intraoculaire élevée ou un risque de glaucome à angle fermé.

Intolérance au lactose

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c’est-à-dire qu’il est essentiellement ?sans sodium?.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Interaction potentielle avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase

Des cas de réactions sévères, parfois mortelles, ont été rapportés chez des patients prenant un ISRS en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). Ces réactions incluaient hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonomique avec possibles fluctuations rapides des signes vitaux, et changements de l'état mental, incluant une agitation extrême pouvant évoluer en délire et en coma. Ces réactions ont également été rapportées chez les patients ayant commencé à prendre un IMAO peu de temps après avoir arrêté de prendre un ISRS. Certains cas présentaient des caractéristiques semblables à celles d’un syndrome neuroleptique malin. Les données d’expérimentations animales relatives aux effets de l'association d'un ISRS et d’un IMAO indiquent que ces médicaments peuvent agir de façon synergique augmentant la tension artérielle et provoquant un comportement très agité. Par conséquent, PRILIGY ne doit pas être utilisé en association avec un IMAO ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO. De même, aucun IMAO ne doit être administré dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par PRILIGY (voir rubrique 4.3).

Interaction potentielle avec la thioridazine

L’administration seule de thioridazine provoque la prolongation de l'intervalle QTc, qui est associé à des arythmies ventriculaires graves. Les médicaments tels que PRILIGY, qui inhibent l'isoenzyme CYP2D6, semblent inhiber le métabolisme de la thioridazine. Il est attendu que les taux élevés de thioridazine résultants augmentent la prolongation de l'intervalle QTc. PRILIGY ne doit pas être utilisé en association avec la thioridazine ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par la thioridazine. De même, la thioridazine ne doit pas être administrée dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par PRILIGY (voir rubrique 4.3).

Médicaments/produits à base de plantes ayant des effets sérotoninergiques

Comme avec d'autres ISRS, la co-administration de médicaments/produits à base de plantes sérotoninergiques (y compris IMAO, L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, ISRS, IRSN, lithium et préparations à base de millepertuis (Hypericum perforatum)) peut donner lieu à des effets liés à la sérotonine. PRILIGY ne doit pas être utilisé en association avec d'autres ISRS, IMAO ou autres médicaments/produits à base de plantes sérotoninergiques ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par ces médicaments/produits à base de plantes. De même, ces médicaments/produits à base de plantes ne doivent pas être administrés dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par PRILIGY (voir rubrique 4.3).

Médicaments actifs sur le SNC

L'utilisation de PRILIGY en association avec médicaments actifs sur le SNC (par exemple, antiépileptiques, antidépresseurs, antipsychotiques, anxiolytiques, hypnotiques sédatifs) n'a pas été évaluée de façon systématique chez les patients souffrant d'éjaculation précoce. Par

conséquent, la prudence est recommandée si l'administration concomitante de PRILIGY et de ces médicaments est nécessaire.

Interactions pharmacocinétiques

Effets de médicaments coadministrés sur la pharmacocinétique de la dapoxétine

Des études in vitro menées sur des microsomes humains hépatiques, rénaux, et intestinaux indiquent que la dapoxétine est principalement métabolisée par le CYP2D6, CYP3A4 et la flavine monooxygénase (FMO1). Par conséquent, les inhibiteurs de ces enzymes peuvent réduire la clairance de la dapoxétine.

Inhibiteurs du CYP3A4

Inhibiteurs puissants du CYP3A4.

L'administration de kétoconazole (200 mg deux fois par jour pendant 7 jours) a augmenté la C_{max} et l'ASC_{inf} de la dapoxétine (60 mg en dose unique) de 35% et 99%, respectivement. Considérant la contribution de la dapoxétine non liée et de la desméthyldapoxétine, la C_{max} de la fraction active peut être augmentée d'environ 25% et l'ASC de la fraction active peut être doublée si des inhibiteurs puissants du CYP3A4 sont administrés concomitamment.

L'élévation de la C_{max} et de l'ASC de la fraction active peut être fortement augmentée dans le groupe de population présentant une absence du CYP2D6 fonctionnel, par exemple, les métaboliseurs lents du CYP2D6, ou en cas d'association à des inhibiteurs puissants du CYP2D6.

Par conséquent, l'utilisation concomitante de PRILIGY et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine, la néfazodone, le nelfinavir et l'atazanavir, est contre-indiquée. Le jus de pamplemousse est également un puissant inhibiteur du CYP3A4 et doit être évité durant les 24 heures qui précèdent la prise de Priligy (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs modérés du CYP3A4.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple érythromycine, clarithromycine, fluconazole, amprénavir, fosamprénavir, aprépitant, vérapamil, diltiazem) peut également donner lieu à une augmentation significative de l'exposition à la dapoxétine et à la desméthyldapoxétine, notamment chez les métaboliseurs lents du CYP2D6. Si la dapoxétine est associée à l'un de ces médicaments, la dose maximale de dapoxétine devra être de 30 mg (voir rubriques 4.2, 4.4 et ci-dessous).

Ces deux mesures s'appliquent à tous les patients, à moins d'avoir vérifié par l'analyse génotypique ou phénotypique que le patient soit un très bon métaboliseur du CYP2D6. Chez les patients dont on a vérifié qu'ils étaient de très bons métaboliseurs du CYP2D6, une dose maximale de 30 mg est recommandée si la dapoxétine est associée à un puissant inhibiteur du CYP3A4, et la prudence est recommandée si la dapoxétine en doses de 60 mg est prise concomitamment avec un inhibiteur modéré du CYP3A4.

Inhibiteurs puissants du CYP2D6

La C_{max} et l'ASC_{inf} de la dapoxétine (60 mg en dose unique) ont augmenté de 50% et 88%, respectivement, en présence de fluoxétine (60 mg/jour pendant 7 jours). Considérant la contribution de la dapoxétine non liée et de la desméthyldapoxétine, la C_{max} de la fraction active peut être augmentée d'environ 50% et l'ASC de la fraction active peut être doublée si des inhibiteurs puissants du CYP2D6 sont administrés concomitamment. Ces augmentations de la C_{max} et de l'ASC de la fraction active sont semblables à celles attendues chez les métaboliseurs

lents du CYP2D6 et peuvent entraîner une augmentation de l'incidence et de la sévérité des effets indésirables dose-dépendants (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs de la PDE5

PRILIGY ne doit pas être utilisé chez les patients utilisant des inhibiteurs de la PDE5 en raison de l'éventuelle diminution de la tolérance orthostatique (voir rubrique 4.4).

La pharmacocinétique de la dapoxétine (60 mg) en association avec le tadalafil (20 mg) et le sildénafil (100 mg) ont été évalués dans une étude croisée à dose unique. Le tadalafil n'affecte pas la pharmacocinétique de la dapoxétine. Le sildénafil provoque de légères variations de la pharmacocinétique de la dapoxétine (augmentation de 22% de l'ASC_{inf} et augmentation de 4% de la C_{max}), qui ne sont pas attendues pour être cliniquement significatives.

L'utilisation concomitante de PRILIGY avec des inhibiteurs de la PDE5 peut entraîner une hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4). L'efficacité et la sécurité de PRILIGY n'ont pas été établies chez les patients souffrant à la fois d'éjaculation précoce et de dysfonction érectile, traités simultanément par PRILIGY et par des inhibiteurs de la PDE5.

Effets de la dapoxétine sur la pharmacocinétique de médicaments co-administrés

Tamsulosine

L'administration concomitante de doses uniques ou multiples de 30 mg ou 60 mg de dapoxétine chez des patients recevant des doses quotidiennes de tamsulosine n'a pas entraîné de modifications de la pharmacocinétique de la tamsulosine. L'ajout de la dapoxétine à la tamsulosine n'a pas modifié le profil orthostatique et aucune différence des effets orthostatiques n'a été observée entre la tamsulosine associée à des doses de dapoxétine de 30 ou 60 mg et la tamsulosine administrée seule ; toutefois, PRILIGY doit être prescrit avec précaution chez les patients qui prennent des antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha, en raison de l'éventuelle diminution de la tolérance orthostatique (voir rubrique 4.4).

Médicaments métabolisés par le CYP2D6

Des doses multiples de dapoxétine (60 mg/jour pendant 6 jours) suivies par une dose unique de 50 mg de désipramine ont augmenté la C_{max} moyenne et l'ASC_{inf} de la désipramine d'environ 11% et 19%, respectivement, par rapport à la désipramine administrée seule. La dapoxétine peut donner lieu à une augmentation similaire des concentrations plasmatiques d'autres médicaments métabolisés par le CYP2D6. La signification clinique est probablement faible.

Médicaments métabolisés par le CYP3A4

Des doses multiples de dapoxétine (60 mg/jour pendant 6 jours) ont diminué l'ASC_{inf} du midazolam (8 mg en dose unique) d'environ 20% (intervalle de - 60 à + 18%). La signification clinique de l'effet sur le midazolam est probablement faible pour la majorité des patients. L'augmentation de l'activité du CYP3A peut être cliniquement significative chez certains individus traités concomitamment par un médicament métabolisé principalement par le CYP3A avec une fenêtre thérapeutique étroite.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19

Des doses multiples de dapoxétine (60 mg/jour pendant 6 jours) n'ont pas inhibé le métabolisme d'une dose unique de 40 mg d'oméprazole. Il n'est pas probable que la dapoxétine affecte la pharmacocinétique des autres substrats du CYP2C19.

Médicaments métabolisés par le CYP2C9

Des doses multiples de dapoxétine (60 mg/jour pendant 6 jours) n'ont pas affecté la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie d'une dose unique de 5 mg de glibenclamide. Il n’est pas probable que la dapoxétine affecte la pharmacocinétique d’autres substrats du CYP2C9.

Warfarine et médicaments connus pour modifier la coagulation et/ou la fonction plaquettaire

Il n'existe pas de données évaluant l'effet de l'utilisation chronique de warfarine avec la dapoxétine ; par conséquent, la prudence est recommandée lorsque la dapoxétine est utilisée chez les patients prenant de la warfarine de façon chronique (voir rubrique 4.4). Dans une étude pharmacocinétique, la dapoxétine (60 mg/jour pendant 6 jours) n'a pas affecté la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie (TP ou INR) de la warfarine après une dose unique de 25 mg.

Des saignements anormaux avec les ISRS ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Ethanol

La co-administration d'une dose unique d'éthanol, 0,5 g/kg (soit environ 2 verres de boisson alcoolisée), n'a pas affecté la pharmacocinétique de la dapoxétine (60 mg en dose unique) ; toutefois, la dapoxétine associée à de l’éthanol a augmenté la somnolence et a diminué de façon significative leur propre vigilance. Les mesures pharmacodynamiques de déficience cognitive (Digit Vigilance Speed, Digit Symbol Substitution Test) ont également montré un effet additif lorsque la dapoxétine était co-administré avec l'éthanol. L'utilisation concomitante d'alcool et de dapoxétine augmente le risque ou la gravité des effets indésirables tels que sensations vertigineuses, somnolence, réflexes lents ou altération du jugement. L’association d’alcool et de dapoxétine peut augmenter ces effets liés à l'alcool et peut également exacerber les effets indésirables neurocardiogéniques tels que syncope, augmentant ainsi le risque de blessure accidentelle ; par conséquent, les patients doivent être informés d’éviter l'alcool lorsqu’ils prennent PRILIGY (voir rubriques 4.4 et 4.7).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

L’utilisation de PRILIGY n’est pas indiquée chez les femmes.

Les études animales n’indiquent pas d’effets nocifs directs ou indirects sur la fertilité, la grossesse ou le développement embryonnaire ou fœtal (voir rubrique 5.3).

On ne sait pas si la dapoxétine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

PRILIGY a une influence mineure ou modérée sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses, des troubles de l’attention, une syncope, une vision trouble et une somnolence ont été rapportés chez des sujets ayant reçu de la dapoxétine dans les études cliniques. Les patients doivent donc être avertis d’éviter les situations pouvant les exposer à des blessures, y compris la conduite ou l’utilisation de machines dangereuses.

L’association de l’alcool et de la dapoxétine peut augmenter les effets neurocognitifs liés à l’alcool et peut également augmenter les effets indésirables neurocardiogéniques, tels que la syncope, augmentant ainsi le risque de blessure accidentelle ; par conséquent les patients doivent être informés d’éviter l'alcool pendant leur traitement par PRILIGY (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Syncope et hypotension orthostatique ont été rapportées dans les essais cliniques (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés le plus fréquemment dans les études cliniques de Phase 3 et ont été liés à la dose : nausées (11,0% et 22,2% pour des doses de 30 mg et 60 mg administrées à la demande, respectivement), sensations vertigineuses (5,8% et 10,9%), céphalées (5,6% et 8,8%), diarrhées (3,5% et 6,9%), insomnies (2,1% et 3,9%) et fatigue (2,0% et 4,1%). Les évènements indésirables les plus fréquents ayant entrainé un arrêt du traitement ont été les nausées (2,2% des sujets traités par PRILIGY) et les sensations vertigineuses (1,2% des sujets traités par PRILIGY).

Liste tabulée des effets indésirables

La tolérance de PRILIGY a été évaluée chez 4 224 sujets souffrant d'éjaculation précoce ayant participé à cinq études cliniques en double aveugle contrôlées versus placebo. Sur ces 4 224 sujets, 1 616 ont reçu une dose de PRILIGY 30 mg selon les besoins et 2 608 ont reçu une dose de PRILIGY 60 mg selon les besoins ou une fois par jour.

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés.

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables (MedDRA)

Classes de systèmes d'organes	**Très fréquent (>1/10)**	**Fréquent (≥1/100, 1/10)**	**Peu fréquent (≥1/1 000, 1/100)**	**Rare (≥1/10 000, 1/1 000)**

Affections psychiatriques		Anxiété, agitation, impatience, insomnie, rêves anormaux, diminution de la libido	Dépression, humeur dépressive, humeur euphorique, altération de l'humeur, nervosité, indifférence, apathie, état confusionnel, désorientation, pensées anormales, hypervigilance, troubles du sommeil, insomnie initiale, insomnie de milieu de nuit, cauchemars, bruxisme, perte de la libido, anorgasmie	
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses, céphalées	Somnolence, troubles de l'attention, tremblements, paresthésie	Syncope, syncope vaso-vagale, vertiges posturaux, akathisie, dysgueusie, hypersomnie, léthargie, sédation, niveau de conscience diminué	Vertiges d'effort, endormissement soudain
Affections oculaires		Vision trouble	Mydriase (voir rubrique 4.4), douleur oculaire, trouble visuel	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes	Vertiges	

Affections cardiaques			Arrêt sinusal, bradycardie sinusale, tachycardie	
Affections vasculaires		Flush	Hypotension, hypertension systolique, bouffées de chaleur	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Congestion sinusale, bâillements		
Affections gastro-intestinales	Nausées	Diarrhées, vomissements, constipation, douleur abdominale, douleur abdominale haute, dyspepsie, flatulences, gêne au niveau de l'estomac, distension abdominale, sécheresse buccale	Gêne abdominale, gêne épigastrique	Besoin urgent de déféquer
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Hyperhidrose	Prurit, sueurs froides	
Affections des organes de reproduction et du sein		Dysfonction érectile	Echec de l'éjaculation, trouble orgasmique masculin, paresthésie génitale masculine	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, irritabilité	Asthénie, sensation de chaleur, sensation d'énervement, sensation d'être anormal, sensation d'ivresse	

Investigations	Augmentation de la tension artérielle	Augmentation du rythme cardiaque, augmentation de la tension artérielle diastolique, augmentation de la tension artérielle orthostatique

Les effets indésirables rapportés au cours de l'étude d'extension à long terme de 9 mois en ouvert étaient cohérents avec ceux rapportés dans les études en double aveugle, et aucun autre effet indésirable n'a été rapporté.

Description de certains effets indésirables

La syncope, caractérisée comme une perte de conscience, avec bradycardie ou arrêt sinusal observés chez les patients portant des moniteurs Holter, ont été rapportés dans les essais cliniques et est considérée comme étant liée au médicament. La majorité des cas est survenue durant les 3 premières heures suivant la prise, après la première dose ou suite aux procédures liées à l'étude clinique (telles que prélèvements sanguins, manœuvres orthostatiques et mesures de la tension artérielle). Les symptômes précurseurs ont souvent précédé la syncope (voir rubrique 4.4).

La survenue d'une syncope et de symptômes précurseurs potentiels semble être dose-dépendante comme l'a démontré une incidence plus élevée chez les patients traités avec des doses plus élevées que celles recommandées dans les essais cliniques de Phase 3.

L'hypotension orthostatique a été rapportée dans les essais cliniques (voir rubrique 4.4). La fréquence des syncopes, caractérisées comme une perte de conscience dans le programme de développement clinique de PRILIGY, variait en fonction de la population étudiée et oscillait entre 0,06% (30 mg) et 0,23% (60 mg) chez les sujets recrutés dans les essais cliniques de Phase 3 contrôlés versus placebo, et 0,64% (toutes doses confondues) dans les études de Phase 1 menées chez des volontaires sains sans EP.

Autres populations particulières

La prudence est recommandée lors d'une augmentation de dose à 60 mg chez des patients prenant de puissants inhibiteurs du CYP2D6 ou lors d'une augmentation de dose à 60 mg chez des patients avec un génotype CYP2D6 métaboliseur lent (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.2).

Effets du sevrage

L'arrêt brutal d'ISRS administrés à long terme dans le traitement des troubles dépressifs chroniques, a montré qu'il provoquait les symptômes suivants : dysphorie, irritabilité, agitation, sensations vertigineuses, troubles sensoriels (par exemple, paresthésies telles que des sensations de choc électrique), anxiété, confusion, céphalée, léthargie, labilité émotionnelle, insomnie et hypomanie.

Les résultats d'une étude de sécurité ont révélé une incidence légèrement supérieure des symptômes de sevrage, tels que des insomnies légères ou modérées et de sensations vertigineuses chez les sujets passant d'une administration quotidienne pendant 62 jours au

placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Dans une étude clinique pharmacologique, aucun évènement indésirable inattendu n'est survenu avec des doses quotidiennes de PRILIGY allant jusqu'à 240 mg (deux doses de 120 mg administrées à 3 heures d'intervalle). En général, les symptômes d'un surdosage avec les ISRS incluent les effets indésirables liés à la sérotonine, tels que somnolence, troubles gastro-intestinaux comme des nausées et des vomissements, tachycardie, tremblement, agitation et sensation vertigineuse.

En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. En raison de la forte liaison aux protéines et du grand volume de distribution du chlorhydrate de dapoxétine, une diurèse forcée, une dialyse, une hémoperfusion et d'une exsanguino-transfusion ne sont probablement pas bénéfiques. Aucun antidote spécifique à PRILIGY n'est connu.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système urologique, code ATC : G04BX14.

Mécanisme d'action

La dapoxétine est un puissant inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), avec une CI_{50} de 1,12 nM, tandis que ses principaux métabolites humains, la desméthyldapoxétine (CI_{50} 1,0 nM) et la didesméthyldapoxétine (CI_{50} = 2,0 nM) sont équivalentes ou moins puissantes (dapoxétine-N-oxyde (CI_{50} = 282 nM)).

L'éjaculation humaine est principalement médiée par le système nerveux sympathique. Le processus éjaculatoire provient d'un réflexe spinal central, médié par le tronc cérébral, initialement influencé par un certain nombre de noyaux du cerveau (noyau préoptique médian et noyau paraventriculaire).

Le mécanisme d'action de la dapoxétine dans l'éjaculation précoce est présumé lié à l'inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine et à la potentialisation subséquente de l'action du neurotransmetteur au niveau des récepteurs pré- et post-synaptiques.

Chez le rat, la dapoxétine inhibe le réflexe d'expulsion éjaculatoire en agissant au niveau supraspinal dans le noyau paragigantocellulaire latéral (LPGi). Les fibres sympathiques post-ganglionnaires qui innervent les vésicules séminales, le canal déférent, la prostate, les muscles bulbo-urétraux et le col vésical provoquent la contraction de ces organes de façon coordonnée afin d'obtenir une éjaculation. La dapoxétine module ce réflexe éjaculatoire chez le rat.

Efficacité et sécurité clinique

L’efficacité de PRILIGY dans le traitement de l’éjaculation précoce a été établie dans cinq essais cliniques en double aveugle, contrôlés versus placebo, dans lesquels un total de 6 081 sujets ont été randomisés. Les patients étaient âgés de 18 ans ou plus et avaient eu des antécédents d'EP dans la majorité de leurs rapports sexuels au cours des 6 mois précédant le recrutement. L'éjaculation précoce a été définie selon les critères de diagnostic du DSM-IV : temps éjaculatoire court (temps de latence d’éjaculation intravaginale [IELT- délai entre la pénétration vaginale et l’éjaculation intravaginale] ? 2 minutes mesuré à l'aide d'un chronomètre dans les quatre études), un mauvais contrôle de l'éjaculation, une souffrance importante ou des difficultés interpersonnelles conséquentes à l’état de santé.

Les sujets présentant d’autres formes de dysfonctionnement sexuel, y compris une dysfonction érectile, ou ceux utilisant d’autres formes de pharmacothérapie pour le traitement de l’EP, ont été exclus de toutes les études.

Les résultats de toutes les études randomisées ont été cohérents. L'efficacité a été démontrée après 12 semaines de traitement. Une étude a recruté des patients en dehors et au sein de l'UE et a eu une durée de traitement de 24 semaines. Dans l’étude, 1 162 sujets ont été randomisés, 385 dans un groupe placebo, 388 dans un groupe recevant PRILIGY 30 mg selon les besoins et 389 dans un groupe recevant PRILIGY 60 mg selon les besoins. La valeur moyenne et médiane de l’IELT Moyen à la fin de l'étude est présentée dans le Tableau 2 ci-dessous et la distribution cumulative des sujets qui ont obtenu au moins un niveau spécifique dans l’IELT Moyen à la fin de l'étude sont présentés dans le Tableau 3 ci-dessous. D'autres études et analyses groupées des données à la Semaine 12 ont donné des résultats cohérents.

Tableau 2 : Valeur moyenne et médiane par moindres carrés de l’IELT Moyen à la fin de l'étude*

Moyenne IELT	Placebo	PRILIGY 30 mg	PRILIGY 60 mg
Médiane	1,05 min	1,72 min	1,91 min
Différence avec le placebo [IC 95%]		0,6 min** [0,37 ; 0,72]	0,9 min** [0,66 ; 1,06]
Moyenne par moindres carrés	1,7 min	2,9 min	3,3 min
Différence avec le placebo [IC 95%]		1,2 min** [0,59 ; 1,72]	1,6 min** [1,02 ; 2,16]

*Valeur initiale reportée pour les sujets ne présentant pas de donnée après le début de l’étude.

**La différence était statistiquement significative (valeur p?0,001).

Tableau 3 : Sujets atteignant au moins un niveau spécifique dans l’IELT Moyen à la fin de l'étude*

IELT (min)	Placebo %	PRILIGY 30 mg %	PRILIGY 60 mg %
?1,0	51,6	68,8	77,6
?2,0	23,2	44,4	47,9

?3,0	14,3	26,0	37,4
?4,0	10,4	18,4	27,6
?5,0	7,6	14,3	19,6
?6,0	5,0	11,7	14,4
?7,0	3,9	9,1	9,8
?8,0	2,9	6,5	8,3

*Valeur initiale reportée pour les sujets ne présentant pas de donnée après le début de l'étude.

Le degré d'allongement de l'IELT était lié à l'IELT initial et variait pour chaque sujet. La pertinence clinique des effets du traitement par PRILIGY est encore démontrée en termes de différentes mesures des résultats rapportés par des patients et une analyse des réponses.

Un répondeur est défini comme un sujet ayant eu une augmentation d'au moins de 2 catégories dans le contrôle de l'éjaculation et une réduction d'au moins une catégorie dans la souffrance liée à l'éjaculation. Un pourcentage significativement plus élevé de sujets ont répondu dans chacun des groupes PRILIGY comparé au groupe placebo à la fin de l'étude à la Semaine 12 ou 24. Il y eu un pourcentage plus élevé de patients répondeurs dans le groupe recevant de la dapoxétine à 30 mg (11,1% - IC 95% [7,24 ; 14,87]) et 60 mg (16,4% - IC 95% [13,01 ; 19,75]) par rapport au groupe placebo à la Semaine 12 (analyse groupée).

La pertinence clinique des effets du traitement par PRILIGY est représentée par groupe de traitement, selon l'échelle d'impression clinique globale de changement (Clinical Global Impression of Change – CGIC), selon laquelle les sujets ont comparé leur propre éjaculation précoce depuis le début de l'étude, les options de réponse allant de « Bien mieux » à « Bien pire ». À la fin de l'étude (Semaine 24), 28,4% (groupe recevant la dose de 30 mg) et 35,5% (groupe recevant la dose de 60 mg) des sujets ont signalé comme allant « mieux » ou « beaucoup mieux », comparé à 14% dans le groupe placebo, tandis que 53,4% et 65,6% des sujets traités avec les doses de dapoxétine à 30 mg et 60 mg, respectivement, ont déclaré comme allant au moins « un peu mieux », comparé à 28,8% dans le groupe placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La dapoxétine est rapidement absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) atteintes 1 à 2 heures environ après la prise du comprimé. La biodisponibilité absolue est de 42% (intervalle de 15 à 76%) et des augmentations de l'exposition proportionnelles à la dose (ASC et C_{max}) sont observées entre les dosages à 30 et 60 mg. Après des doses multiples, les valeurs de l'ASC pour la dapoxétine et le métabolite actif desméthyldapoxétine (DED) augmentent d'environ 50% par rapport aux valeurs de l'ASC d'une dose unique.

La consommation d'un repas riche en graisses a légèrement réduit la C_{max} de la dapoxétine (de 10%), a légèrement augmenté son ASC (de 12%) et a légèrement retardé le temps nécessaire à la dapoxétine pour atteindre les concentrations maximales. Ces variations ne sont pas cliniquement significatives. PRILIGY peut être pris avec ou sans nourriture.

Distribution

Plus de 99% de la dapoxétine se lie *in vitro* aux protéines sériques humaines. Le métabolite actif, la desméthyldapoxétine (DED) se lie aux protéines à 98,5%. La dapoxétine a un volume de distribution moyen à l'état d'équilibre de 162 L.

Biotransformation

Les études *in vitro* suggèrent que la dapoxétine est éliminée par de multiples systèmes enzymatiques dans le foie et les reins, principalement par le CYP2D6, le CYP3A4 et la flavine mono-oxygénase (FMO1). Après administration orale de dapoxétine marquée au ^{14}C, la dapoxétine a été largement métabolisée en de multiples métabolites, principalement par les voies de métabolisme suivantes : N-oxydation, N-déméthylation, hydroxylation naphthyle, glucuronidation et sulfatation. Après administration orale, des signes de métabolisme de premier passage présystémique ont été observés.

La dapoxétine inchangée et la dapoxétine-N-oxyde étaient les principales fractions circulantes dans le plasma. Des études *in vitro* de liaison et transportation montrent que la dapoxétine-N-oxyde est inactive. Les autres métabolites, incluant la desméthyldapoxétine et la didesméthyldapoxétine, représentent moins de 3% du total des dérivés circulants du médicament dans le plasma. Les études *in vitro* de liaison indiquent que la DED est équipotente à la dapoxétine et que la didesméthyldapoxétine présente approximativement 50% de la puissance de la dapoxétine (voir rubrique 5.1). Les expositions (ASC et C_{max}) de la DED non liée sont approximativement de 50% et 23%, respectivement, de l'exposition de la dapoxétine non liée.

Élimination

Les métabolites de la dapoxétine sont principalement éliminés dans l'urine sous forme conjuguée. La substance active inchangée n'a pas été détectée dans l'urine. Après administration orale, la dapoxétine a une demi-vie initiale (disposition) d'environ 1,5 heures, avec des niveaux de plasma de moins de 5% des concentrations maximales de 24 heures post-dose, et une demi-vie terminale d'environ 19 heures. La demi-vie terminale de la DED est d'environ 19 heures.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Le métabolite DED contribue à l'effet pharmacologique de PRILIGY, notamment lorsque l'exposition à la DED est augmentée. L'augmentation des paramètres de la fraction active dans certaines populations particulières est présentée ci-dessous. Il s'agit de la somme des expositions de dapoxétine et de DED non liées. La DED est équipotente à la dapoxétine. L'estimation suppose une distribution égale de DED dans le SNC, mais il n'est pas connu si c'est le cas.

Origine Ethnique

Les analyses d'études cliniques pharmacologiques de dose unique de 60 mg de dapoxétine n'ont pas montré de différences statistiquement significatives entre les populations caucasiennes, noires, hispaniques et asiatiques. Une étude clinique destinée à comparer la pharmacocinétique de la dapoxétine chez des sujets japonais et caucasiens a montré des taux plasmatiques de dapoxétine 10% à 20% supérieurs (ASC et pic de concentration) chez les sujets japonais, en raison d'un poids corporel moins élevé. Une exposition légèrement supérieure ne devrait pas avoir d'effet cliniquement significatif.

Sujets âgés (de 65 ans et plus)

Les analyses d'une étude clinique pharmacologique de dose unique de 60 mg de dapoxétine n'ont pas montré de différences significatives des paramètres pharmacocinétiques (C_{max}, ASC_{inf}, T_{max}) entre les hommes sains âgés et les jeunes hommes adultes sains. L'efficacité et la sécurité de PRILIGY n'ont pas été établies dans cette population (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Une étude clinique de pharmacologie à dose unique utilisant une dose de 60 mg de dapoxétine a été menée chez des sujets avec une insuffisance rénale légère (CrCL de 50 à 80 mL/min), modérée (CrCL de 30 à 50 mL/min) ou sévère (CrCL 30 mL/min) et chez des sujets à fonction rénale normale (CrCL > 80 mL/min). Aucune tendance claire d'une augmentation de l'ASC de la dapoxétine avec diminution de la fonction rénale n'a été observée. L'ASC chez les sujets avec une insuffisance rénale sévère était environ 2 fois celle des sujets à fonction rénale normale, bien que les données soient limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. La pharmacocinétique de la dapoxétine n'a pas été évaluée chez les patients nécessitant une dialyse rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, la C_{max} de la dapoxétine non liée est diminuée de 28% et l'ASC de la dapoxétine non liée est inchangée. Les C_{max} et ASC de la fraction active non liée (somme de l'exposition de la dapoxétine et la desmethyldapoxétine non liées) ont diminué de 30% et 5%, respectivement. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, la C_{max} de la dapoxétine non liée est essentiellement inchangée (baisse de 3%) et l'ASC de la dapoxétine non liée est augmentée de 66%. La C_{max} et l'ASC de la fraction active non liée ont été essentiellement inchangée et doublée, respectivement.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la C_{max} de la dapoxétine non liée a été diminuée de 42%, mais l'ASC de la dapoxétine non liée a été augmentée d'environ 223%. La C_{max} et l'ASC de la fraction active ont subi des changements similaires (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Polymorphisme CYP2D6

Dans une étude clinique pharmacologique de dose unique de 60 mg de dapoxétine, les concentrations plasmatiques des métaboliseurs lents du CYP2D6 étaient supérieures à celles des très bons métaboliseurs du CYP2D6 (environ 31% supérieure pour la C_{max} et environ 36% supérieure pour l'ASC_{inf} de la dapoxétine, et 98% supérieure pour la C_{max} et environ 161% supérieure pour l'ASC_{inf} de la desméthyldapoxétine). La fraction active de PRILIGY peut être augmentée d'environ 46% pour la C_{max} et d'environ 90% pour l'ASC. Cette augmentation peut entrainer une incidence et une sévérité plus élevées des effets indésirables dose-dépendant (voir rubrique 4.2). La sécurité de PRILIGY chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 est particulièrement préoccupante en cas d'administration concomitante d'autres médicaments pouvant inhiber le métabolisme de la dapoxétine, tels que les inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4 (voir rubriques 4.2 et 4.3).

5.3. Données de sécurité préclinique

Une analyse complète de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, le risque de dépendance/symptômes de sevrage, de la phototoxicité et de toxicologie des fonctions de reproduction et de développement de la dapoxétine a été menée chez des espèces animales (souris, rat, lapin, chien et singe) jusqu'à la dose maximale tolérée pour chaque espèce. Dans certaines études, en raison d'une bioconversion plus rapide chez les espèces animales que chez l'homme, les indices d'exposition

pharmacocinétique (C_{max} et ASC_{0-24h}) aux doses maximales tolérées étaient proches de celles observées chez l'homme. Toutefois, les doses multiples normalisées en fonction du poids corporel étaient plus de 100 fois supérieures. Dans toutes ces études, aucune donnée n'a montré de risques de tolérance cliniquement significatifs.

Dans les études menées par administration orale, la dapoxétine n'a pas montré d'effet carcinogène chez le rat lorsqu'elle a été administrée quotidiennement pendant environ deux ans à des doses pouvant atteindre 225 mg/kg/jour, produisant une exposition (ASC) presque deux fois supérieure à celle observée chez les hommes pour qui la dose humaine maximale recommandée (DHMR) de 60 mg était administrée. La dapoxétine n'a pas provoqué de tumeur chez la souris transgénique de type rasH2, lorsqu'elle a été administrée aux doses maximales possibles de 100 mg/kg pendant 6 mois et de 200 mg/kg pendant 4 mois. A l'état d'équilibre, les expositions de la dapoxétine chez la souris, après administration orale pendant 6 mois de doses de 100 mg/kg/jour était inférieure aux expositions cliniquement observées après des doses uniques de 60 mg.

Aucun effet sur la fertilité, la capacité de reproduction ou la morphologie de l'appareil reproducteur n'a été observé chez le rat mâle ou femelle, et aucun signe indésirable d'embryotoxicité ou de fœtotoxicité n'a été observé chez le rat ou le lapin. Les études sur la toxicité reproductive n'ont pas inclus d'études pour évaluer le risque d'effets indésirables après une exposition pendant la période péri et post-natale.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage : lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane (E171), triacétine, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes avec sécurité-enfant (PVC-PE-PVDC/Aluminium) en boîtes de 1, 2, 3 et 6 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Ce médicament ne doit pas être jeté au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PHOENIX LABS UNLIMITED COMPANY
SUITE 12, BUNKILLA PLAZA
BRACETOWN BUSINESS PARK
CLONEE, COUNTY MEATH
IRLANDE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 222 689 5 8 : 1 comprimé sous plaquette avec sécurité-enfant (PVC-PE-PVDC/Aluminium)
- 34009 222 690 3 0 : 2 comprimés sous plaquette avec sécurité-enfant (PVC-PE-PVDC/Aluminium)
- 34009 222 692 6 9 : 3 comprimés sous plaquette avec sécurité-enfant (PVC-PE-PVDC/Aluminium)
- 34009 222 693 2 0 : 6 comprimés sous plaquette avec sécurité-enfant (PVC-PE-PVDC/Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:
Date de dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I