

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Priligy 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

Priligy 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg tai 60 mg dapoksetiinia dapoksetiinihydrokloridina.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Laktoosi. Yksi 30 mg:n tabletti sisältää 45,88 mg laktoosia. Yksi 60 mg:n tabletti sisältää 91,75 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

30 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanharmaita, pyöreitä, kuperia, halkaisijaltaan noin 6,5 mm ja niiden toiselle puolelle on kaiverrettu kolmion sisään luku 30.

60 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat harmaita, pyöreitä, kuperia, halkaisijaltaan noin 8 mm ja niiden toiselle puolelle on kaiverrettu kolmion sisään luku 60.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Priligy on tarkoitettu aikuisten, iältään 18–64-vuotiaiden, miesten ennenaikaisen siemensyöksyn hoitoon.

Priligy-tabletteja tulisi määrätä vain potilaille, jotka täyttävät kaikki seuraavat kriteerit:

- ejakulaatiolatenssi (intravaginal ejaculatory latency time, IELT) alle kaksi minuuttia
- siemensyöksy tapahtuu jatkuvasti tai toistuvasti vähäisen seksuaalisen stimulaation seurauksena ennen siittimen emättimeen vientiä, sen aikana tai heti sen jälkeen, ja nopeammin kuin potilas toivoo
- huomattava ahdistuneisuus tai parisuhdevaikeudet ennenaikaisen siemensyöksyn seurauksena
- siemensyöksy on huonosti hallittavissa ja
- ennen aikaista siemensyöksyä on esiintynyt suurimmassa osassa yhdyntäyrityksistä edellisten 6 kuukauden aikana.

Priligy-tabletteja käytetään vain tarvittaessa ennen aiottua seksuaalista kanssakäymistä. Priligy-tabletteja ei saa määrätä siemensyöksyn viivästyttämiseen miehille, joilla ei ole todettu ennen aikaista siemensyöksyä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset miehet (18–64-vuotiaat)

Suosittelun aloitusannos kaikille potilaille on 30 mg, joka otetaan tarvittaessa noin 1–3 tuntia ennen seksuaalista kanssakäymistä. Priligy-hoitoa ei tulisi aloittaa 60 mg:n annoksella.

Priligy-valmiste ei ole tarkoitettu jatkuvaan päivittäiseen käyttöön. Priligy-tabletteja otetaan vain aiotun seksuaalisen kanssakäymisen yhteydessä. Priligy-tabletteja ei saa ottaa useammin kuin kerran 24 tunnin aikana.

Jos yksilöllinen vaste 30 mg:n annokseen on riittämätön eikä potilaalla ole esiintynyt keskivaikeita tai vaikeita haittavaikutuksia eikä pyörtymistä ennakoivia oireita, annos voidaan suurentaa suositeltuun enimmäisannokseen 60 mg, joka otetaan tarvittaessa noin 1–3 tuntia ennen aiottua seksuaalista kanssakäymistä. Haittavaikutusten esiintyvyys ja vaikeusaste ovat suurempia käytettäessä 60 mg:n annosta.

Jos potilaalla on esiintynyt ortostaattisia oireita aloitusannoksen käytön yhteydessä, annosta ei saa suurentaa 60 mg:aan (ks. kohta 4.4).

Lääkärin on arvioitava tarkoin Priligy-valmisteen käyttöön liittyvät yksilölliset hyödyt ja riskit neljän ensimmäisen hoitoviikon (tai viimeistään kuuden annoksen) jälkeen, jotta Priligy-hoidon jatkamisesta voidaan päättää.

Priligy-tablettien tehosta ja turvallisuudesta on vähän tietoa, kun hoitoa jatketaan yli 24 viikon ajan. Priligy-hoidon jatkamisen kliinistä tarvetta ja riski-hyötysuhdetta on arvioitava vähintään kuuden kuukauden välein.

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Priligy-tablettien tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu 65-vuotiailla ja vanhemmilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Priligy-valmistetta tälle potilasryhmälle ennenaikaisen siemensyöksyn hoitoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Priligy-tabletteja ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Priligy-hoito on vasta-aiheista kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville (Child–Pugh-luokka B tai C) (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

CYP2D6:n suhteen hitaat metaboloijat ja voimakkaita CYP2D6:n estäjiä käyttävät potilaat

Priligy-hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos annos suurennetaan 60 mg:aan potilailla, jotka tunnetusti kuuluvat CYP2D6:n suhteen hitaiden metaboloijien genotyyppiin tai saavat samanaikaista hoitoa voimakkailla CYP2D6:n estäjillä (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

Kohtalaisia tai voimakkaita CYP3A4:n estäjiä käyttävät potilaat

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä käyttävien potilaiden Priligy-annos ei saa ylittää 30 mg:aa ja hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Antotapa

Suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina lääkkeen kitkerän maun välttämiseksi. Tabletit suositellaan ottamaan vähintään yhden kokonaisen vesilasillisen kanssa. Priligy voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokaa/ateriaa (ks. kohta 5.2).

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ennen hoidon aloittamista, ks. tiedot ortostaattisesta hypotensiosta kohdasta 4.4.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Merkittävät sydänsairaudet, kuten

- sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokat II–IV)
- johtumishäiriöt, kuten eteis-kammiokatkos tai sairas sinus -oireyhtymä)
- merkittävä iskeeminen sydänsairaus
- merkittävä läppäsairaus
- aiemmin esiintynyt synkopee.

Aiemmin esiintynyt mania tai vaikea masennus.

Samanaikainen hoito monoamiinioksidaasin estäjillä (MAO:n estäjillä) tai 14 vuorokauden aikana MAO:n estäjillä annetun hoidon lopettamisen jälkeen. MAO:n estäjiä ei myöskään saa antaa 7 vuorokauteen Priligy-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen hoito tioridatsiinilla tai 14 vuorokauden aikana tioridatsiinihoidon lopettamisen jälkeen. Tioridatsiinia ei myöskään saa antaa 7 vuorokauteen Priligy-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen hoito serotoniinin takaisinoton estäjillä [selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI), trisykliset masennuslääkkeet] tai muilla serotonergisesti vaikuttavilla lääke- tai rohdosvalmisteilla [esim. L-tryptofaani, triptaanit, tramadoli, linetsolidi, litium, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)] tai 14 vuorokauden aikana tällaisilla lääke- tai rohdosvalmisteilla annetun hoidon lopettamisen jälkeen. Tällaisia lääke- tai rohdosvalmisteita ei myöskään saa antaa 7 vuorokauteen Priligy-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen hoito voimakkailla CYP3A4:n estäjillä, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini, nefatsodoni, nelfinaviiri, atatsanaviiri, jne. (ks. kohta 4.5).

Kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleiset suositukset

Priligy on tarkoitettu vain ennenaikaisesta siemensyöksystä kärsiville miehille, jotka täyttävät kaikki kohdissa 4.1 ja 5.1 mainitut kriteerit. Priligy-tabletteja ei tulisi määrätä miehille, joilla ei ole todettu ennen aikaista siemensyöksyä. Sen turvallisuutta ei ole osoitettu siemensyöksyn viivästyttämiseen miehillä, joilla ei ole ennen aikaista siemensyöksyä, eikä tästä ole tietoa.

Muut seksuaaliset toimintahäiriöt

Jos potilaalla on muuntyyppisiä seksuaalisia toimintahäiriöitä, kuten erektiohäiriö, lääkärin on tutkittava potilas tarkoin ennen hoitoa. Priligy-tabletteja ei tulisi käyttää miehille, joilla on erektiohäiriö ja jotka käyttävät PDE5:n estäjiä (ks. kohta 4.5).

Ortostaattinen hypotensio

Ennen hoidon aloittamista lääkärin on tehtävä potilaalle huolellinen lääkärintarkastus, ortostaattisten tapahtumien selvitys mukaan lukien. Ennen hoidon aloittamista on tehtävä ortostaattinen koe (verenpaine ja sydämen syketiheys, istuen ja seisten). Priligy-hoitoa on vältettävä, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt todettu tai epäilty ortostaattinen reaktio.

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu ortostaattista hypotensiota. Lääkärin on etukäteen neuvottava potilaalle, että jos hänelle ilmaantuu mahdollisia ennako-oireita, kuten outoa epätodellista oloa, pian seisomaan nousemisen jälkeen, hänen on käytävä heti makuulle siten, että pää on alempana kuin muu vartalo tai istuttava alas ja painettava pää polvien väliin, kunnes oireet häviävät. Lääkkeen määrääjän on neuvottava potilasta myös välttämään nopeaa seisomaan nousemista pitkän makuulla olon tai istumisen jälkeen.

Itsemurha/itsemurha-ajatukset

Masennuslääkkeet, SSRI-lääkkeet mukaan lukien, suurensivat lyhytkestoisissa tutkimuksissa vakavia masennustiloja tai muita psyykkisiä häiriöitä sairastavien lasten ja nuorten itsemurha-ajatusten ja itsetuhoisuuden vaaraa lumelääkkeeseen verrattuna. Lyhytkestoiset tutkimukset eivät viitanneet siihen, että masennuslääkkeisiin liittyvä itsetuhoisuuden vaara olisi yli 24-vuotiailla suurentunut lumelääkkeeseen verrattuna. Priligy-valmisteella tehdyissä ennenaikaiseen siemensyöksyyn liittyvissä kliinisissä tutkimuksissa ei todettu selkeää hoidosta aiheutuvaa itsetuhoisuutta, kun mahdollisia itsemurhaan liittyviä haittavaikutuksia arvioitiin seuraavilla asteikoilla: Columbia Classification Algorhythm of Suicide Assessment (C-CASA), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale tai Beck Depression Inventory-II.

Pyörtyminen

Potilasta on kehoitettava välttämään tilanteita, jotka saattavat johtaa vammautumiseen, kuten auton ajamista tai vaarallisten koneiden käyttämistä, siltä varalta, että hän saattaa pyörtä tai hänellä saattaa esiintyä pyörtymistä ennakoivia oireita, kuten huimausta tai outoa epätodellista oloa (ks. kohta 4.8).

Priligy-hoitoa saaneet raportoivat yleisemmin mahdollisia ennako-oireita, kuten pahoinvointia, heitehuimausta/outoa epätodellista oloa ja hikoilua kuin lumelääkettä saaneet.

Kliinisissä tutkimuksissa tajunnanmenetyksenä kuvattujen pyörtymisten, joihin liittyi Holter-rekisteröintilaitetta käyttäneillä potilailla bradykardiaa tai sinus pysähdys, katsottiin johtuneen vasovagaalisista vaikutuksista, ja suurin osa tapauksista esiintyi kolmen ensimmäisen tunnin aikana lääkkeen ottamisesta, ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen tai ne liittyivät tutkimukseen kuuluvaan kliinisessä tilanteessa tehtyyn toimenpiteeseen (esim. verikokeen ottamiseen, ortostaattisiin kokeisiin tai verenpaineen mittaukseen). Mahdolliset ennako-oireet, kuten pahoinvointi, huimaus, outo epätodellinen olo, sydämentykytys, astenia, sekavuus ja hikoilu, ilmaantuivat tavallisesti ensimmäisten kolmen tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta ja edelsivät usein pyörtymistä. Potilaalle on kerrottava, että Priligy-hoidon aikana voi esiintyä pyörtymisiä milloin tahansa, ennako-oireilla tai ilman. Lääkärin on neuvottava potilasta huolehtimaan riittävästä nestetasapainosta ja kerrottava potilaalle, miten ennako-oireet ja merkit voidaan tunnistaa, jotta mahdollisten tajunnanmenetysten seurauksena tapahtuvista kaatumisista aiheutuvien vakavien vammojen todennäköisyyttä voidaan vähentää. Jos potilaalla esiintyy mahdollisia ennako-oireita, potilaan on käytävä heti makuulle siten, että pää on alempana kuin muu vartalo, tai istuttava alas ja painettava pää polvien väliin, kunnes oireet häviävät. Potilasta on myös varoitettava välttämään mahdollisia vammoja aiheuttavia tilanteita, kuten

ajamista tai koneiden käyttämistä, jos hänellä esiintyy pyörtymisiä tai muita keskushermostoon kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 4.7).

Potilaat, joilla on sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä

Sydän- ja verisuonisairauksia perussairautena sairastavia potilaita ei otettu mukaan vaiheen III kliinisiin tutkimuksiin. Jos potilaalla on perussairautena rakenteellinen sydän- ja verisuonisairaus (esim. todettu virtauseste, sydämen läppäsairaus, kaulavaltimon ahtauma tai sepelvaltimotauti), pyörtymisistä aiheutuvien haitallisten sydän- ja verisuonisairauksien (sydänperäisten pyörtymisten ja muista syistä aiheutuvien pyörtymisten) vaara on suurentunut. Siitä ei ole riittävästi tietoa, ulottuuko tämä suurentunut riski vasovagaalisiin pyörtymisiin sydän- ja verisuonitautipotilailla.

Käyttö päihdyttävien aineiden kanssa

Potilaita on neuvottava olemaan käyttämättä Priligy-tabletteja yhdessä päihdyttävien aineiden kanssa.

Serotonergisesti vaikuttavien päihdyttävien aineiden, kuten ketamiinin, metyleenidioksimetamfetamiinin (MDMA) ja lysergihapon dietyyliamidin (LSD) käyttö voi johtaa mahdollisesti vakaviin reaktioihin, jos niitä käytetään yhdessä Priligy-tablettien kanssa. Tällaisia reaktioita ovat, niihin kuitenkin rajoittumatta, sydämen rytmihäiriöt, hypertermia ja serotoniinioireyhtymä. Priligy-tablettien käyttö sedatiivisesti vaikuttavien päihdyttävien aineiden, kuten huumausaineiden ja bentsodiatsepiinien, kanssa voi voimistaa uneliaisuutta ja huimausta entisestään.

Etanoli

Potilasta on kehoitettava välttämään Priligy-tablettien käyttöä yhdessä alkoholin kanssa.

Alkoholin käyttö yhdessä dapoksetiinin kanssa saattaa voimistaa alkoholiin liittyviä neurokognitiivisia vaikutuksia ja saattaa lisätä myös neurokardiogeenisiä haittavaikutuksia, kuten pyörtymisiä, ja suurentaa siten tapaturmaisten vammojen vaaraa. Potilaita on siksi neuvottava olemaan käyttämättä alkoholia Priligy-tablettien käytön aikana (ks. kohdat 4.5 ja 4.7).

Verisuonia laajentavat lääkkeet

Priligy-tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilas käyttää verisuonia laajentavia lääkevalmisteita (esim. alfa-adrenergisen reseptorin salpaajia ja nitraatteja), koska ortostaattinen sietokyky saattaa heiketä (ks. kohta 4.5).

Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät

Hoidossa on noudatettava varovaisuutta potilailla, jotka käyttävät kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä eikä annos saa ylittää 30 mg:aa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Voimakkaat CYP2D6:n estäjät

Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos voimakasta CYP2D6:n estäjää käyttävän potilaan tai CYP2D6:n suhteen hitaiden metaboloijien genotyyppiin kuuluvan potilaan Priligy-annos suurennetaan 60 mg:aan. Altistus dapoksetiinille saattaa lisääntyä, mikä voi johtaa haittavaikutusten esiintyvyyden lisääntymiseen ja annosriippuvaisten haittavaikutusten vaikeusasteen pahenemiseen (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.2).

Mania

Priligy-tabletteja ei saa antaa potilaille, joilla on esiintynyt aiemmin maniaa/hypomaniaa tai kaksisuuntaista mielialahäiriötä, ja hoito on lopetettava heti, jos potilaalle kehittyy tällaisten sairauksien oireita.

Kouristuskohtaukset

Koska SSRI-lääkkeet saattavat alentaa kouristuskynnystä, Priligy-hoito on lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu kouristuksia, eikä Priligy-hoitoa saa antaa huonossa hoitotasapainossa olevaa epilepsiaa sairastaville. Hyvässä hoitotasapainossa olevaa epilepsiaa sairastavia potilaita on seurattava tarkoin.

Pediatriset potilaat

Priligy-tabletteja ei saa antaa alle 18-vuotiaille.

Masennus ja/tai psyykkiset häiriöt

Jos potilaalla on taustalla masennuksen oireita ja merkkejä, hänen tilansa on arvioitava ennen Priligy-hoidon aloittamista, jotta diagnosoimattomat masennustilat voidaan sulkea pois. Masennuslääkkeiden, kuten SSRI- ja SNRI-lääkkeiden, ja Priligy-tablettien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Potilaan masennuksen tai ahdistuneisuuden hoitoon ennestään käyttämän lääkehoidon keskeyttämistä Priligy-hoidon aloittamiseksi ennenaikaisen siemensyöksyn hoitoon ei suositella. Priligy-valmistetta ei ole tarkoitettu psyykkisten häiriöiden hoitoon eikä sitä saa antaa tällaisia häiriöitä sairastaville, esim. skitsofreniaa tai samanaikaista masennusta sairastaville, koska masennukseen liittyvien oireiden pahenemista ei voida sulkea pois. Tämä voi johtua taustalla olevasta psyykkisestä häiriöstä tai annetusta lääkehoidosta. Lääkärin on kehotettava potilasta ilmoittamaan, jos hänelle ilmaantuu ahdistavia ajatuksia tai tunteita, ja jos hänelle kehittyy hoidon aikana masennuksen oireita ja merkkejä, Priligy-hoito on lopetettava.

Verenvuodot

SSRI-lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu verenvuotohäiriöitä. Priligy-tabletteja käyttävien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, etenkin jos he käyttävät samanaikaisesti trombosyyttien toimintaan tunnetusti vaikuttavia lääkevalmisteita (esim. atyyppiset psykoosilääkkeet ja fentiatsiinit, asetyyliisalisyylihappo, ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet [NSAID], veren hyytymistä estävät lääkeaineet) tai antikoagulantteja (esim. varfariini), samoin kuin jos potilaalla on aiemmin esiintynyt verenvuoto- tai hyytymishäiriöitä (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

Priligy-hoitoa ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville, ja lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Lääkehoidon lopettamisen vaikutukset

Kroonisten masennustilojen pitkäkestoisen SSRI-lääkehoidon äkillisen lopettamisen on raportoitu aiheuttaneen seuraavia oireita: mielialahäiriöitä, ärtyisyyttä, kiihtyneisyyttä, huimausta, aistihäiriöitä (kuten parestesioita, esim. sähköiskutunteuksia), ahdistuneisuutta, sekavuutta, päänsärkyä, letargiaa, tunteiden epävakautta, unettomuutta ja hypomaniaa.

Ennenaikaisista siemensyöksyistä kärsivillä potilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin lääkehoidon lopettamisesta aiheutuvia vaikutuksia, kun potilaat olivat saaneet 60 mg:n Priligy-annoksia kerran vuorokaudessa tai tarvittaessa 62 vuorokauden ajan. Näillä potilailla havaittiin lievää Priligy-hoidon lopettamiseen liittyviä vaikutuksia, mikä ilmeni unettomuuden ja huimauksen esiintyvyyden lisääntymisenä hieman, kun potilaat siirtyivät lumelääkkeeseen otettuaan aiemmin Priligy-tabletteja kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Silmähäiriöt

Priligy-tablettien käyttöön on liittynyt silmiin kohdistuvia vaikutuksia, kuten mydriaasia ja silmäkipua. Priligy-tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilaan silmänpaine on kohonnut tai jos potilaalla on ahdaskulmaglaukooman riski.

Laktoosi-intoleranssi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Mahdolliset yhteisvaikutukset monoamiinioksidaasin estäjien kanssa

SSRI-lääkkeitä yhdessä monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) kanssa käyttäneillä potilailla on raportoitu vakavia, toisinaan kuolemaan johtaneita reaktioita, kuten hypertermiaa, jäykkyyttä, tahdosta riippumattomia lihassupistuksia (myoklonus), autonomisen hermoston epävakautta, mihin saattoi liittyä elintoimintojen nopeita muutoksia, sekä mielen tilan muutoksia, mukaan lukien voimakas kiihtyneisyys, joka eteni deliriumiksi ja tajuttomuudeksi. Tällaisia reaktioita on raportoitu myös potilailla, jotka ovat äskettäin lopettaneet SSRI-lääkehoidon ja joille on aloitettu MAO:n estäjähoito. Osassa tapauksista ilmaantui malignia neuroleptioireyhtymää muistuttavia piirteitä. Eläinkokeista saadut tiedot SSRI-lääkkeiden ja MAO:n estäjien yhdistelmäkäytöstä viittaavat siihen, että tällaisilla lääkkeillä voi olla synergistisiä verenpainetta nostavia ja levotonta käyttäytymistä aiheuttavia vaikutuksia. Priligy-tabletteja ei saa siksi käyttää yhdessä MAO:n estäjien kanssa eikä 14 vuorokauteen MAO:n estäjillä annetun hoidon lopettamisen jälkeen. MAO:n estäjiä ei myöskään saa antaa 7 vuorokauteen Priligy-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Mahdolliset yhteisvaikutukset tioridatsiinin kanssa

Tioridatsiinin käyttö yksinään aiheuttaa QT_c-ajan pitenemistä, mihin voi liittyä vakavia kammiooperaisia rytmihäiriöitä. Priligy-valmisteen kaltaiset CYP2D6-isoentsyymiä estävät lääkevalmisteet näyttävät estävän tioridatsiinin metaboliaa, ja tästä aiheutuvien suurentuneiden tioridatsiinipitoisuuksien odotetaan voimistavan QT_c-ajan pitenemistä. Priligy-tabletteja ei saa siksi käyttää yhdessä tioridatsiinin kanssa eikä 14 vuorokauteen tioridatsiinihoidon lopettamisen jälkeen. Tioridatsiinia ei myöskään saa antaa 7 vuorokauteen Priligy-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Serotonergisesti vaikuttavat lääke- ja rohdosvalmisteet

Muiden SSRI-valmisteiden tavoin, Priligy-tablettien samanaikainen käyttö serotonergisesti vaikuttavien lääke- tai rohdosvalmisteiden (esim. MAO:n estäjät, L-tryptofaani, triptaanit, tramadoli, linetsolidi, SSRI-lääkkeet, SNRI-lääkkeet, litium ja mäkikuismavalmisteet (*Hypericum perforatum*)) kanssa voi johtaa serotoniiniin liittyvien vaikutusten ilmaantumiseen. Priligy-tabletteja ei saa käyttää yhdessä muiden SSRI-lääkkeiden, MAO:n estäjien tai muiden serotonergisten lääke- tai rohdosvalmisteiden kanssa eikä 14 vuorokauteen sen jälkeen, kun hoito tällaisilla lääke- tai rohdosvalmisteilla on lopetettu. Tällaisia lääke- tai rohdosvalmisteita ei myöskään saa antaa 7 vuorokauteen Priligy-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Keskushermostoon vaikuttavat lääkevalmisteet

Priligy-tablettien käyttöä yhdessä keskushermostoon vaikuttavien lääkevalmisteiden (esim. epilepsialääkkeiden, masennuslääkkeiden, psykoosilääkkeiden, anksiolyyttien, sedatiivisten

unilääkkeiden) kanssa ei ole tutkittu systemaattisesti ennenaikaisesta siemensyöksystä kärsivillä potilailla. Siksi tällaisten lääkevalmisteiden ja Priligy-tablettien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus dapoksetiinin farmakokinetiikkaan

Tutkimukset *in vitro* ihmisen maksan, munuaisten ja suoliston mikrosomeilla viittaavat siihen, että dapoksetiini metaboloituu pääasiassa CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymien sekä flaviinimono-oksigenaasi 1:n (FMO1) välityksellä. Näitä entsyymejä estävät aineet saattavat siksi vähentää dapoksetiinin puhdistumaa.

CYP3A4:n estäjät

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät:

Ketokonatsolin antaminen (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan) suurensi dapoksetiinin (60 mg:n kerta-annos) C_{max} -arvoa 35 % ja AUC_{inT} -arvoa 99 %. Kun sekä dapoksetiinin että desmetyylidapoksetiinin sitoutumaton osuus otetaan huomioon, aktiivisen fraktion C_{max} voi suurentua noin 25 % ja aktiivisen fraktion AUC-arvo voi kaksinkertaistua, jos valmistetta otetaan voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa.

Aktiivisen fraktion suurentuneet C_{max} - ja AUC-arvot voivat suurentua ennestään merkittävästi väestöryhmässä, jolta puuttuu toimiva CYP2D6-entsyymi (eli CYP2D6:n suhteen hitailla metaboloijilla), tai jos samanaikaisesti käytetään voimakkaita CYP2D6:n estäjiä.

Tästä johtuen Priligy-tablettien ja voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini, nefatsodoni, nefliviiri ja atatsanaviiri) samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Myös greippimehu on voimakas CYP3A4-estäjä, ja sen nauttimista tulisi välttää 24 tunnin ajan ennen Priligy-tablettien ottoa (ks. kohta 4.3).

Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät:

Priligy-tablettien samanaikainen käyttö kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (esim. erytromysiini, klaritromysiini, flukonatsoli, amprenaviiri, aprepitantti, verapamiili, diltiatseemi) kanssa voi myös johtaa suurentuneeseen altistukseen dapoksetiinille ja desmetyylidapoksetiinille, erityisesti CYP2D6:n suhteen hitailla metaboloijilla.

Edellä mainitut kaksi rajoitusta koskevat kaikkia potilaita, ellei potilaan geno- tai fenotyypinmäärityksen perusteella ole todettu olevan CYP2D6:n suhteen nopea metaboloija. Suositeltu Priligy-enimmäisannos on 30 mg myös CYP2D6:n suhteen nopeiksi metaboloijiksi todetuilla potilailla, jos dapoksetiinin kanssa samanaikaisesti käytetään voimakasta CYP3A4:n estäjää. Varovaisuutta on noudatettava jos dapoksetiinia käytetään 60 mg:n annoksina samanaikaisesti kohtalaisen CYP3A4:n estäjän kanssa.

Voimakkaat CYP2D6:n estäjät

Dapoksetiinin (60 mg:n kerta-annos) C_{max} -arvo suureni 50 % ja AUC_{inT} -arvo suureni 88 % fluoksetiinin (60 mg/vrk 7 vuorokauden ajan) käytön yhteydessä. Kun sekä dapoksetiinin että desmetyylidapoksetiinin sitoutumaton osuus otetaan huomioon, aktiivisen fraktion C_{max} voi suurentua noin 50 % ja aktiivisen fraktion AUC-arvo voi kaksinkertaistua, jos valmistetta otetaan voimakkaan CYP2D6:n estäjän kanssa. Tämä aktiivisen fraktion C_{max} - ja AUC-arvon suureneminen on samankaltaista kuin mitä odotetaan esiintyvän CYP2D6:n suhteen hitailla metaboloijilla, ja tämä saattaa johtaa annosriippuvaisten haittavaikutusten esiintyvyyden lisääntymiseen ja vaikeusasteen pahenemiseen (ks. kohta 4.4).

PDE5:n estäjät

Priligy-tabletteja ei tulisi käyttää PDE5:n estäjiä käyttäville potilaille, koska ortostaattinen sietokyky saattaa heikentyä (ks. kohta 4.4). Dapoksetiinin (60 mg) farmakokinetiikkaa tutkittiin vaihtovuoroisessa kerta-annostutkimuksessa, kun sitä käytettiin yhdessä tadalafiilin (20 mg) ja sildenafilin (100 mg) kanssa. Tadalafiili ei vaikuttanut dapoksetiinin farmakokinetiikkaan. Sildenafil aiheutti dapoksetiinin farmakokinetiikkaan vähäisiä muutoksia (AUC_{inf} suureni 22 % ja C_{max} suureni 4 %), joiden ei odoteta olevan kliinisesti merkitseviä.

Priligy-tablettien ja PDE5:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa ortostaattista hypotensiota (ks. kohta 4.4). Priligy-tablettien tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu sekä ennen aikaisesta siemensyöksystä että erektiohäiriöstä kärsivillä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti Priligy-tableteilla ja PDE5:n estäjillä.

Dapoksetiinin vaikutus samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Tamsulosiini

Dapoksetiinin 30 mg:n tai 60 mg:n kerta- tai toistettujen annosten samanaikainen antaminen tamsulosiinia päivittäin saaville potilaille ei aiheuttanut muutoksia tamsulosiinin farmakokinetiikkaan. Dapoksetiinihoidon lisääminen tamsulosiinihoitoon ei johtanut ortostaattisten ominaisuuksien muutoksiin eikä ortostaattisissa vaikutuksissa ollut eroa silloin, kun tamsulosiinihoito yhdistettiin joko 30 mg:n tai 60 mg:n dapoksetiiniannoksiin tai jos tamsulosiini annettiin yksinään. Priligy-hoitoa on kuitenkin määrättävä varoen alfa-adrenergisen reseptorin antagonistia käyttäville potilaille, koska ortostaattinen sietokyky saattaa olla heikentynyt (ks. kohta 4.4).

CYP2D6-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkkeet

Toistetut dapoksetiiniannokset (60 mg/vrk 6 vuorokauden ajan), joiden jälkeen annettiin desipramiiniannos 50 mg, suurensivat desipramiinin keskimääräistä C_{max} -arvoa noin 11 % ja AUC_{inf} -arvoa noin 19 % verrattuna yksinään annettuun desipramiiniin. Dapoksetiini saattaa suurentaa samalla tavoin muiden CYP2D6-entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. Tämän kliininen merkitys on todennäköisesti vähäinen.

CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkkeet

Toistetut dapoksetiiniannokset (60 mg/vrk 6 vuorokauden ajan) pienensivät midatsolaamin (8 mg:n kerta-annos) AUC_{inf} -arvoa noin 20 % (vaihteluväli -60 – +18 %). Tällaisen midatsolaamiin kohdistuvan vaikutuksen kliininen merkitys on useimmilla potilailla todennäköisesti vähäinen. CYP3A:n aktiivisuuden lisääntymisellä saattaa olla kliinistä merkitystä joillekin henkilöille, jotka saavat samanaikaisesti pääasiassa CYP3A-entsyymien välityksellä metaboloituvia lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen alue on kapea.

CYP2C19-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkkeet

Toistetut dapoksetiiniannokset (60 mg/vrk 6 vuorokauden ajan) eivät estäneet 40 mg:n omepratsolikerta-annoksen metaboliaa. Dapoksetiini ei todennäköisesti vaikuta muiden CYP2C19:n substraattien farmakokinetiikkaan.

CYP2C9-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkkeet

Toistetut dapoksetiiniannokset (60 mg/vrk 6 vuorokauden ajan) eivät vaikuttaneet 5 mg:n glibenklamidikerta-annoksen farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan. Dapoksetiini ei todennäköisesti vaikuta muiden CYP2C9:n substraattien farmakokinetiikkaan.

Varfariini ja veren hyytymiseen ja/tai trombosyyttien toimintaan tunnetusti vaikuttavat lääkevalmisteet

Varfariinin ja dapoksetiinin pitkäaikaisen yhteiskäytön vaikutuksista ei ole tietoja. Siksi dapoksetiinihoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää varfariinia pitkäaikaishoitona (ks. kohta 4.4). Dapoksetiini (60 mg/vrk 6 vuorokauden ajan) ei vaikuttanut farmakokineettisessä tutkimuksessa 25 mg:n varfariinikerta-annoksen farmakokinetiikkaan eikä farmakodynamiikkaan (protrombiiniaikaan tai INR-arvoon).

SSRI-lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu verenvuotoon liittyviä poikkeavuuksia (ks. kohta 4.4).

Etanoli

Etanolikerta-annoksen 0,5 g/kg (noin 2 alkoholiannosta) samanaikainen antaminen ei vaikuttanut dapoksetiinin (60 mg:n kerta-annos) farmakokinetiikkaan. Dapoksetiinin ja etanolin samanaikainen käyttö voimistaa kuitenkin uneliaisuutta ja heikentää huomattavasti itsearvioitua vireystilaa. Kognitiivisen heikkenemisen farmakodynaamisissa mittauksissa (Digit Vigilance Speed, Digit Symbol Substitution Test) osoitettiin myös summavaikutus, kun dapoksetiinia annettiin samanaikaisesti etanolin kanssa. Alkoholin ja dapoksetiinin samanaikainen käyttö lisää haittavaikutusten, kuten huimauksen, uneliaisuuden, refleksien hidastumisen tai harkintakyvyn muuttumisen, esiintymistodennäköisyyttä ja vaikeusastetta. Alkoholin käyttö yhdessä dapoksetiinin kanssa saattaa voimistaa näitä alkoholiin liittyviä vaikutuksia ja saattaa lisätä myös neurokardiogeenisiä haittavaikutuksia, kuten pyörtymisiä, ja suurentaa siten tapaturmaisten vammojen vaaraa. Potilaita on siksi neuvottava olemaan käyttämättä alkoholia Priligy-tablettien käytön aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.7).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Priligy-valmistetta ei ole tarkoitettu naisten käyttöön.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Ei tiedetä, erittyykö dapoksetiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Priligy-tableteilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Dapoksetiinia kliinisissä tutkimuksissa saaneilla tutkimuspotilailla on raportoitu huimausta, keskittymisvaikeuksia, pyörtymisiä, näön sumenemista ja uneliaisuutta. Potilaita on siksi kehoitettava välttämään vammoja mahdollisesti aiheuttavista tilanteista, kuten ajamista tai vaarallisten koneiden käyttämistä.

Alkoholin ja dapoksetiinin yhteiskäyttö saattaa voimistaa alkoholin neurokognitiivisia vaikutuksia ja lisätä neurokardiogeenisiä haittavaikutuksia, kuten pyörtymisiä, ja suurentaa siten tapaturmaisten vammojen vaaraa. Potilaita on siksi neuvottava olemaan käyttämättä alkoholia Priligy-tablettien käytön aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.7).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu pyörtymisiä ja ortostaattista hypotensiota (ks. kohta 4.4).

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ja suhteessa annokseen raportoituja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (30 mg:n dapoksetiiniryhmässä 11,0 % ja 60 mg:n dapoksetiiniryhmässä 22,2 %), heitehuimaus (5,8 % ja 10,9 %), päänsärky (5,6 % ja 8,8 %), ripuli (3,5 % ja 6,9 %), unettomuus (2,1 % ja 3,9 %) ja väsymys (2,0 % ja 4,1 %). Yleisimpiä hoidon lopettamiseen johtaneita

haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (2,2 %:lla Priligy-hoitoa saaneista) ja heitehuimaus (1,2 %:lla Priligy-hoitoa saaneista).

Haittavaikutustaulukko

Priligy-valmisteen turvallisuutta tutkittiin 4224 ennenaikaisista siemensyöksyistä kärsivällä potilaalla, jotka osallistuivat viiteen kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun kliiniseen tutkimukseen. Näistä 4224 potilaasta 1616 sai 30 mg:n Priligy-annoksia tarvittaessa ja 2608 sai 60 mg Priligy-annoksia joko tarvittaessa tai kerran vuorokaudessa.

Taulukossa 1 esitetään raportoidut haittavaikutukset.

Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintymistiheys (MedDRA)

Elinjärjestelmä	Haittavaikutusten esiintymistiheys (MedDRA)			
	Hyvin yleinen (> 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Psyykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus, kiihtyneisyys, levottomuus, unettomuus, poikkeavat unet, sukupuolivietin heikkeneminen	Masennus, masentunut mieliala, euforinen mielentila, mielialan muutos, hermostuneisuus, välinpitämättömyys, apatia, sekavuustila, desorientaatio, poikkeavat ajatukset, liikavalppaus, unihäiriö, nukahtamisvaikeus, katkonainen uni, painajaiset, hampaiden narskuttelu, sukupuolivietin häviäminen, orgasmikyvyttömyys	
Hermosto	Heitehuimaus, päänsärky	Uneliaisuus, keskittymishäiriö, vapina, parestesia	Pyörtyminen, vasovagaalinen pyörtyminen, asentohuimaus, akatisia, makuhäiriö, liikaunisuus, letargia, sedaatio, tajunnantason aleneminen	Rasitushuimaus, äkillinen nukahtelu
Silmät		Näön sumeneminen	Mydriaasi (ks. kohta 4.4), silmäkipu, näköhäiriö	
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus	Kiertohuimaus (vertigo)	
Sydän			Sinus pysähdys, sinusbradykardia, takykardia	
Verisuonisto		Punastelu	Hypotensio, systolinen hypertensio, kuumat aallot	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Sivuonteloiden tukkoisuus, haukottelu		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Ripuli, oksentelu, ummetus, vatsakipu, ylävatsakipu, dyspepsia, ilmavaivat, epämiellyttävä tunne mahassa, vatsan pingottuneisuus, suun kuivuminen	Epämiellyttävä tunne vatsassa, epämiellyttävä tunne keskiylävatsassa	Ulostamispakko
Iho ja ihonalainen kudokset		Liikahikoilu	Kutina, kylmä hiki	
Sukupuolielimet ja rinnat		Erektiohäiriöt	Puuttuva siemensyöksy, miehen orgasmihäiriö, miehen sukuelinten parestesia	
Yleisoireet ja		Väsymys, ärtyisyys	Voimattomuus, kuuma olo,	

antopaikassa todettavat haitat			hermostuneisuuden tunne, poikkeava olo, juopuneisuuden tunne	
Tutkimukset		Verenpaineen nousu	Sydämen lyöntitaajuuden kiihtyminen, diastolisen verenpaineen nousu, ortostaattisen verenpaineen nousu	

Pitkäkestoisessa, 9 kuukautta kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa raportoidut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa raportoitujen kanssa eikä muita haittavaikutuksia raportoitu.

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu tajunnanmenetyksenä kuvattuja pyörtymisiä, johon liittyi Holter-rekisteröintilaitetta käyttäneillä potilailla bradykardiaa tai sinus pysähdys ja jonka katsottiin liittyvän lääkevalmisteeseen. Suurin osa tapauksista tapahtui kolmen tunnin kuluessa annoksen ottamisesta, ensimmäisen annoksen jälkeen tai ne liittyivät kliinisessä tilanteessa tehtyjen tutkimusten toimenpiteisiin (esim. verinäytteen ottamiseen ja ortostaattisen kokeen toimenpiteisiin tai verenpaineen mittaamiseen). Pyörtymistä edelsi usein ennakko-oireita (ks. kohta 4.4).

Pyörtymisen ja mahdollisten ennakko-oireiden ilmaantuvuus vaikuttaa annosriippuvaiselta mistä osoituksena niiden ilmaantuvuus oli suurempaa vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa suositeltuja annoksia suurempia annoksia käyttäneillä potilailla.

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu ortostaattista hypotensiota (ks. kohta 4.4).

Tajunnanmenetyksiksi kuvattujen pyörtymisten esiintyvyys vaihteli Priligy-tablettien kliinisessä kehitysvaiheessa tutkitun potilasjoukon mukaan. Vaiheen 3 lumelääkekontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin mukaan otetuilla tutkimuspotilailla esiintyvyys vaihteli 0,06 %:sta (30 mg) 0,23 %:iin (60 mg), ja oli 0,64 % (kaikki annokset yhteensä) vaiheen 1 tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä, jotka eivät kärsineet ennenaikaisesta siemensyöksystä.

Muut erityiset potilasryhmät

Varovaisuutta kehoitetaan noudattamaan, jos voimakkaita CYP2D6:n estäjiä käyttävän potilaan annos suurennetaan 60 mg:aan tai jos CYP2D6:n suhteen tunnetusti hitaan metaboloijan annos suurennetaan 60 mg:aan (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.2).

Lääkehoidon lopettamisen vaikutukset

Kroonisen masennuksen hoitoon pitkäaikaisesti käytettyjen SSRI-lääkkeiden käytön äkillisen lopettamisen on raportoitu aiheuttaneen seuraavia oireita: masentunut mieliala, ärtyisyys, kiihtyneisyys, heitehuimaus, aistihäiriöt (esim. parestesiat, kuten sähköiskutuntekemukset), ahdistuneisuus, sekavuus, päänsärky, letargia, tunteiden epävakaus, unettomuus ja hypomania.

Turvallisuustutkimusten tulokset viittasivat siihen, että 62 vuorokautta jatkuneen valmisteen päivittäisen käytön jälkeen lumelääkkeen käyttöön siirtyneillä tutkimuspotilailla esiintyi lääkehoidon lopettamiseen liittyvinä oireina hieman aiempaa enemmän lievää tai keskivaikeaa unettomuutta ja huimausta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Priligy-valmisteen kliinistä farmakologiaa selvittäneessä tutkimuksessa ei esiintynyt odottamattomia haittavaikutuksia, kun käytetyt vuorokausiannokset olivat enintään 240 mg (kaksi 120 mg:n annosta kolmen tunnin välein). SSRI-lääkkeiden yliannostuksesta aiheutuvia oireita ovat yleensä serotoniinivälitteiset haittavaikutukset, kuten uneliaisuus, ruoansulatuselimistön häiriöt, kuten pahoinvointi ja oksentelu, sekä takykardia, vapina, kiihtyneisyys ja huimaus.

Yliannostapauksissa on annettava tarpeen mukaan tavanomaista elintoimintoja tukevaa hoitoa. Koska dapoksetiinihydrokloridi sitoutuu voimakkaasti proteiineihin ja sen jakaantumistilavuus on suuri, tehostetusta diureesista, dialysistä, hemoperfuusiosta ja verenvaihdosta ei todennäköisesti ole hyötyä. Spesifistä vastalääkettä dapoksetiinille ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut virtsaelinten sairauksien lääkkeet, ATC-koodi: G04BX14

Vaikutusmekanismi

Dapoksetiini on voimakas selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä (SSRI-lääke), jonka IC_{50} on 1,12 nM, kun taas sen ihmisellä esiintyvät pääasialliset metaboliitit, desmetyylidapoksetiini ($IC_{50} < 1,0$ nM) ja didesmetyylidapoksetiini ($IC_{50} = 2,0$ nM) ovat samanarvoisia tai heikompia (dapoksetiini-N-oksidi ($IC_{50} = 282$ nM)).

Ihmisen siemensyöksy tapahtuu pääasiassa sympaattisen hermoston välityksellä. Siemensyöksyn tapahtumasarja saa alkunsa aivorunkovälitteisestä selkäytimen refleksikeskuksesta, johon useat aivojen tumakkeet (mediaalinen preoptinen ja paraventrikulaarinen tumake) aluksi vaikuttavat.

Dapoksetiinin vaikutusmekanismiin ennenaikaisen siemensyöksyn yhteydessä oletetaan liittyvän serotoniinin neuronaalisen takaisinoton estymiseen ja siitä aiheutuvaan välittäjäaineiden vaikutusten voimistumiseen pre- ja postsynaptisissa reseptoreissa.

Dapoksetiini estää rotalla siemennesteen refleksinomaista purkautumista vaikuttamalla lateraalisen *nucleus paragigantocellulariksen* (LPGi) supraspinaalisella alueella. Rakkularauhasta, siemenjohdinta, eturauhasta, bulbouretraalilihaksia ja virtsarakon kaulaa hermottavat postganglionaariset sympaattiset hermosäikeet saavat ne supistumaan koordinoitusti, jolloin tapahtuu siemensyöksy. Dapoksetiini muuttaa tätä rotan siemensyöksyrefleksiä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Priligy-valmisteen tehoa ennenaikaisen siemensyöksyn hoitoon on tutkittu viidessä kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa kliinisessä lääketutkimuksessa, joihin satunnaistettiin kaikkiaan 6081 tutkimuspotilasta. Tutkimuspotilaat olivat iältään 18-vuotiaita tai vanhempia ja heillä oli esiintynyt aiemmin ennenaikaisia siemensyöksyjä useimpien yhdyntöjen yhteydessä tutkimukseen tuloa edeltävien kuuden kuukauden aikana. Ennenaikainen siemensyöksy määriteltiin DSM-IV:n diagnostisten kriteerien mukaan: lyhyt ejakulaatioaika (ejakulaatiolatenssi [intravaginal ejaculatory latency time, IELT, aika siittimen emättimeen viennistä siemensyöksyyn] oli enintään kaksi minuuttia,

mikä mitattiin neljässä tutkimuksessa sekuntikellon avulla), heikko siemensyöksyn hallinta, huomattava ahdistuneisuus ja häiriön aiheuttamat ihmishuhdevaikkeudet.

Potilaita, joilla oli muunlaisia seksuaalisia toimintahäiriöitä, esim. erektiohäiriöitä, tai jotka käyttivät muuta lääkehoitoa ennenaikaisen siemensyöksyn hoitoon, ei otettu mukaan näihin tutkimuksiin.

Tulokset olivat yhdenmukaiset kaikissa satunnaistetuissa tutkimuksissa. Teho osoitettiin 12 viikon hoidon jälkeen. Yhteen tutkimukseen otettiin mukaan potilaita EU:n alueelta ja sen ulkopuolelta, ja hoito tutkimuksessa kesti 24 viikkoa. Tässä tutkimuksessa satunnaistettiin 1162 tutkimuspotilasta, joista 385 sai lumelääkettä, 388 sai 30 mg:n Priligy-annoksia tarvittaessa ja 389 sai 60 mg:n Priligy-annoksia tarvittaessa.

Keskimääräisen ejakulaatiolatenssin keskiarvo ja mediaani tutkimuksen lopussa on esitetty jäljempänä taulukossa 2. Vähintään tietyin keskimääräisen ejakulaatiolatenssitason saavuttaneiden tutkimuspotilaiden kumulatiivinen jakautuminen tutkimuksen päättyessä on esitetty jäljempänä taulukossa 3. Muiden tutkimusten ja viikolla 12 käytettävissä olleiden tietojen yhdistetyn analyysin tulokset olivat yhdenmukaiset.

Taulukko 2. Keskimääräisen ejakulaatiolatenssin pienimmän neliösumman keskiarvo ja mediaani tutkimuksen päättyessä*

Keskimääräinen ejakulaatiolatenssi	Lumelääke	Priligy 30 mg	Priligy 60 mg
Mediaani	1,05 minuuttia	1,72 minuuttia	1,91 minuuttia
Ero lumelääkkeeseen [95 %:n luottamusväli]		0,6 minuuttia** [0,37, 0,72]	0,9 minuuttia** [0,66, 1,06]
Pienimmän neliösumman keskiarvo	1,7 minuuttia	2,9 minuuttia	3,3 minuuttia
Ero lumelääkkeeseen [95 %:n luottamusväli]		1,2 minuuttia** [0,59, 1,72]	1,6 minuuttia** [1,02, 2,16]

*Lähtötilanteen arvo siirrettiin eteenpäin (Baseline value carried forward), jos potilaasta ei ollut tietoja lähtötilanteen jälkeen.

**Ero oli tilastollisesti merkitsevä (p-arvo <= 0,001).

Taulukko 3. Vähintään tietyin keskimääräisen ejakulaatiolatenssitason saavuttaneet tutkimuspotilaat tutkimuksen päättyessä*

Ejakulaatiolatenssi (minuuttia)	Lumelääke %	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

* Lähtötilanteen arvo siirrettiin eteenpäin (Baseline value carried forward), jos potilaasta ei ollut tietoja lähtötilanteen jälkeen.

Ejakulaatiolatenssin pidentymisen suuruus oli yhteydessä lähtötilanteen ejakulaatiolatenssiin ja vaihteli yksittäisten tutkimuspotilaiden välillä. Potilaiden ilmoittamat hoitotulokset ja vasteen saaneiden analyysi kuvastavat paremmin Priligy-hoidon vaikutusten kliinistä merkitystä.

Vasteen saaneeksi määriteltiin tutkimuspotilas, jolla siemensyöksyn hallinta parani vähintään kahdella luokalla sekä siemensyöksyyn liittyvä ahdistuneisuus väheni vähintään yhdellä luokalla. Tilastollisesti merkitsevästi suurempi prosenttiosuus kummankin Priligy-ryhmän tutkimuspotilaista sai vasteen verrattuna lumelääkkeeseen tutkimuksen lopussa viikolla 12 tai 24. Vasteen sai suurempi prosenttiosuus 30 mg dapoksetiinia (11,1 %, 95 %:n luottamusväli [7,24; 14,87]) ja 60 mg dapoksetiinia (16,4 %, 95 %:n luottamusväli [13,01; 19,75]) saaneissa ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään viikolla 12 (yhdistetty analyysi).

Priligy-hoidon vaikutusten kliinistä merkitystä kuvastaa hoitoryhmittäin ryhmitelty potilaan hoitotuloksen Clinical Global Impression of Change (CGIC) -arviointi, jossa potilaita pyydettiin vertaamaan ennen aikaista siemensyöksyä hoidon alussa sekä hoitotulosta kuvaavia vaihtoehtoja asteikolla paljon paremmasta paljon huonompaan. Tutkimuksen päättyessä (viikko 24) 28,4 % (30 mg:n ryhmässä) ja 35,5 % (60 mg:n ryhmässä) potilaista ilmoitti tilansa olevan ”parempi” tai ”paljon parempi” verrattuna 14 %:iin lumelääkeryhmän potilaista, kun taas 53,4 % (30 mg:n ryhmässä) ja 65,6 % (60 mg:n ryhmässä) dapoksetiinia saaneista raportoi tilansa olevan vähintään ”hieman parempi” verrattuna 28,8 %:iin lumelääkeryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Dapoksetiini imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus (C_{max}) plasmassa saavutetaan noin 1–2 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta. Absoluuttinen hyötyosuus on 42 % (vaihteluväli 15–76 %), ja altistuksen (AUC ja C_{max}) havaitaan suurenevan suhteessa annokseen 30 mg:n ja 60 mg:n annosvahvuuden välillä. Sekä dapoksetiinin että aktiivisen metaboliitin, desmetyylidapoksetiinin (DED), AUC-arvot suurenevät useiden annosten jälkeen noin 50 % verrattuna kerta-annoksen AUC-arvoihin.

Rasvainen ateria pienensi dapoksetiinin C_{max} -arvoa hieman (10 %), suurensi AUC-arvoa hieman (12 %) ja hidasti hieman dapoksetiinin huippupitoisuuden saavuttamista. Nämä muutokset eivät ole kliinisesti merkitseviä. Priligy voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokaa/ateriaa.

Jakautuminen

Yli 99 % dapoksetiinista sitoutuu ihmisen seerumin proteiineihin *in vitro*. Aktiivisesta metaboliitista desmetyylidapoksetiinista 98,5 % sitoutuu proteiineihin. Dapoksetiinin keskimääräinen jakaantumistilavuus vakaassa tilassa on 162 l.

Biotransformaatio

Tutkimukset *in vitro* viittaavat siihen, että dapoksetiini poistuu elimistöstä maksan ja munuaisten useiden entsyymijärjestelmien välityksellä, pääasiassa CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymien sekä flaviinimono-oksigenaasin (FMO1) välityksellä. Kun ^{14}C -dapoksetiinia annettiin suun kautta, dapoksetiini metaboloitui tehokkaasti useiksi metaboliiteiksi pääasiassa biotransformaatioreittien kautta, joita olivat N-oksidaatio, N-demetylaatio, naftyylihydroksylaatio, glukuronidaatio ja sulfaatio. Presysteemisestä ensikierron metaboliasta havaittiin viitteitä, kun valmiste annettiin suun kautta.

Muuttumaton dapoksetiini ja dapoksetiini-N-oksidi olivat pääasialliset plasmassa havaittavat muodot. Sitoutumista ja kuljetusta selvittäneet tutkimukset *in vitro* osoittivat, että dapoksetiini-N-oksidi on inaktiivinen. Muita metaboliitteja ovat desmetyylidapoksetiini ja didesmetyylidapoksetiini, joiden osuus on alle 3 % verenkierrossa olevasta lääkkeeseen liittyvästä kokonaisuutena plasmassa. Sitoutumistutkimukset *in vitro* viittaavat siihen, että desmetyylidapoksetiini sitoutuu yhtä tehokkaasti kuin dapoksetiini, ja didesmetyylidapoksetiinin sitoutumisteho on noin 50 % dapoksetiinin

sitoutumistehosta (ks. kohta 5.1). Altistus sitoutumattomalle desmetyylidapoksetiinille on noin 50 % (AUC) ja 23 % (C_{\max}) altistuksesta sitoutumattomalle dapoksetiinille.

Eliminaatio

Dapoksetiinin metaboliitit eliminoituvat pääasiassa yhdisteinä virtsan kautta. Muuttumatonta vaikuttavaa ainetta ei havaittu virtsassa. Dapoksetiinin puoliintumisaika on suun kautta tapahtuneen annon jälkeen alkuvaiheessa (dispositio) noin 1,5 tuntia, jolloin pitoisuus plasmassa on alle 5 % huippupitoisuudesta, joka todetaan 24 tuntiin mennessä annoksen antamisen jälkeen. Terminaalinen puoliintumisaika on noin 19 tuntia. Desmetyylidapoksetiinin terminaalinen puoliintumisaika on noin 19 tuntia.

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Metaboliitti desmetyylidapoksetiini myötävaikuttaa Priligy-valmisteen farmakologiseen vaikutukseen, erityisesti kun altistus desmetyylidapoksetiinille on suurentunut. Seuraavassa esitetään aktiivisen fraktion tunnuslukujen suureneminen joidenkin erityisryhmien osalta. Aktiivinen fraktio tarkoittaa yhteenlaskettua altistusta sitoutumattomalle dapoksetiinille ja desmetyylidapoksetiinille. Desmetyylidapoksetiini on yhtä tehokas kuin dapoksetiini. Tämä arvio perustuu oletukseen, että desmetyylidapoksetiini jakaantuu samassa määrin keskushermostoon, mutta varmuudella ei tiedetä onko asia näin.

Rotu

Kliinistä farmakologiaa selvittävässä tutkimuksessa 60 mg:n dapoksetiinikerta-annoksen jälkeen tehdyt analyysit eivät viitanneet tilastollisesti merkitseviin eroihin valkoihoisten, mustaihoisten, latinalaisamerikkalaisten ja aasialaisten välillä. Kliininen tutkimus, joka toteutettiin dapoksetiinin farmakokinetiikan vertailemiseksi japanilaisilla ja valkoihoisilla, osoitti plasman dapoksetiinipitoisuuksien olevan 10–20 % suuremmat (AUC ja huippupitoisuus) japanilaisilla heidän alhaisemman painonsa vuoksi. Tällä hieman suuremmalla altistuksella ei odoteta olevan merkitsevää kliinistä vaikutusta.

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Kliinistä farmakologiaa selvittävässä tutkimuksessa 60 mg:n dapoksetiinikerta-annoksen jälkeen tehdyt analyysit eivät viitanneet merkitseviin eroihin terveiden iäkkäiden miesten ja terveiden nuorten aikuisten miesten farmakokineettisissä muuttujissa (C_{\max} , AUC_{in5}, T_{max}). Tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu tässä potilasjoukossa (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

60 mg:n dapoksetiiniannoksella toteutettu kerta-annosten kliinistä farmakologiaa selvittävä tutkimus tehtiin lievää (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min), kohtalaista (kreatiniinipuhdistuma 30 – < 50 ml/min) ja vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sekä tutkimuspotilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min). Dapoksetiinin AUC-arvon ei havaittu suurenevan selkeästi munuaisten toiminnan heikkenemisen myötä. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tutkimuspotilaiden AUC-arvo oli noin kaksinkertainen verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali, mutta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on vähän tietoa. Dapoksetiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu dialyysihoitoa tarvitsevilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden sitoutumattoman dapoksetiinin C_{\max} pieneni 28 % ja AUC pysyi muuttumattomana. Sitoutumattoman aktiivisen fraktion (sitoutumattoman dapoksetiinin ja desmetyylidapoksetiinin altistuksen summa) C_{\max} pieneni 30 % ja AUC pieneni 5 %. Potilailla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta, sitoutumattoman dapoksetiinin C_{\max} pysyi

melko muuttumattomana (pieneni 3 %) ja AUC suureni 66 %. Sitoutumattoman aktiivisen fraktion C_{\max} säilyi melko muuttumattomana ja AUC kaksinkertaistui.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden sitoutumattoman dapoksetiinin C_{\max} pieneni 42 %, mutta AUC suureni noin 223 %. Aktiivisen fraktion C_{\max} ja AUC muuttuivat vastaavasti (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

CYP2D6:n polymorfismi

60 mg:n dapoksetiinkerta-annoksilla tehdyssä kliinistä farmakologiaa selvittäneessä tutkimuksessa CYP2D6:n suhteen hitaiden metaboloijien pitoisuudet plasmassa olivat suuremmat verrattuna CYP2D6:n suhteen nopeisiin metaboloijiin (dapoksetiinin C_{\max} noin 31 % suurempi ja AUC_{inf} 36 % suurempi, ja desmetyylidapoksetiinin C_{\max} 98 % suurempi ja AUC_{inf} 161 % suurempi). Priligy-valmisteen aktiivisen fraktion C_{\max} voi suurentua noin 46 % ja AUC noin 90 %. Tällainen suureneminen voi johtaa annosriippuvaisten haittavaikutusten esiintyvyyden lisääntymiseen ja vaikeusasteen pahenemiseen (ks. kohta 4.2). Priligy-valmisteen turvallisuutta CYP2D6:n suhteen hitailla metaboloijille on harkittava erityisesti, jos samanaikaisesti käytetään dapoksetiinin metaboliaa mahdollisesti estäviä lääkevalmisteita, kuten voimakkaita tai kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dapoksetiinin farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta, riippuvuus- ja vieroitusalttiutta, valotoksisuutta sekä kehitys- ja lisääntymistoksisuutta on tutkittu perusteellisesti prekliinisiin kokeisiin käytettävillä eläinlajeilla (hiiri, rotta, kaniini, koira ja apina) kunkin lajin suurimpaan siedettyyn annokseen saakka. Koska dapoksetiinin biokonversio prekliinisiin kokeisiin käytettävissä lajeissa on nopeampi kuin ihmisellä, lajin suurimmalla siedetyllä annoksella aikaansaadut farmakokineettisen altistuksen vertausluvut (C_{\max} ja $AUC_{0-24 \text{ hr}}$) lähenivät joissakin tutkimuksissa ihmisellä havaittuja vertauslukuja. Ruumiinpainoon nähden normaalistetut annoskertoimet olivat kuitenkin yli 100-kertaiset. Näissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä turvallisuusriskejä.

Dapoksetiini ei ollut rotalla karsinogeeninen, kun valmistetta annettiin tutkimuksissa suun kautta päivittäin noin kahden vuoden ajan enintään annoksina 225 mg/kg/vrk, jolloin altistus (AUC) oli noin kaksinkertainen verrattuna ihmisen (miehen) altistukseen ihmisille suositellun enimmäisannoksen (Maximum Recommended Human Dose, MRHD) 60 mg jälkeen. Dapoksetiini ei myöskään aiheuttanut Tg.rasH2-hiirille kasvaimia, kun valmistetta annettiin suurimpina mahdollisina annoksina 100 mg/kg kuuden kuukauden ajan ja 200 mg/kg neljän kuukauden ajan. Hiiren altistus dapoksetiinille vakaassa tilassa kuuden kuukauden ajan suun kautta tapahtuneen 100 mg/kg/vrk annon jälkeen oli pienempi kuin kliinisesti annetun 60 mg:n kerta-annoksen jälkeen havaittu altistus.

Uros- tai naarasrotilla ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen, lisääntymiseen eikä lisääntymiselinten morfologiaan, eikä rotalla tai kaniinilla havaittu merkkejä haitallisista embryotoksisista tai fetotoksisista vaikutuksista. Lisääntymistoksisuustutkimuksiin ei liittynyt haittavaikutusten riskin arviointia peri-/postnataaliaikana tapahtuneen altistuksen jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Kolloidinen vedetön piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Triasetiini

Rautaoksidi, musta (E172)

Rautaoksidi, keltainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Lapsiturvallinen PVC-PE-PVDC/alumiini-läpipainopakkaus. Pakkauksessa on 1, 2, 3 tai 6 kalvopäällysteistä tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Lääkettä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BERLIN-CHEMIE AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30 mg: 24353

60 mg: 24354

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.2.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.12.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.9.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Priligy 30 mg filmdragerade tabletter

Priligy 60 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller dapoxetinhydroklorid motsvarande 30 mg eller 60 mg dapoxetin.

Hjälpämne med känd effekt: Laktos. Varje 30 mg tablett innehåller 45,88 mg laktos. Varje 60 mg tablett innehåller 91,75 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

De filmdragerade tabletterna innehållande 30 mg är ljusgrå, runda, konvexa, ungefär 6,5 mm i diameter och präglade med "30" inuti en triangel på ena sidan.

De filmdragerade tabletterna innehållande 60 mg är grå, runda, konvexa, ungefär 8 mm i diameter och präglade med "60" inuti en triangel på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Priligy är indicerat för behandling av prematur ejakulation (PE) hos vuxna män i åldern 18 till 64 år.

Priligy skall endast skrivas ut till patienter som uppfyller alla följande kriterier:

- En latenstid för intravaginal ejakulation (IELT) på mindre än två minuter, och
- Ständig eller återkommande ejakulation vid minimal sexuell stimulering före, under eller strax efter penetration och innan patienten önskar, och
- Påtaglig personlig ångslan eller relationssvårigheter till följd av PE, och
- Dålig ejakulationskontroll, och
- Patienter som tidigare har haft prematur ejakulation i majoriteten av försöken till sexuell umgänge under de senaste 6 månaderna.

Priligy bör ges endast som vid behovs behandling före förväntad sexuell aktivitet. Priligy ska inte förskrivas för att försena utlösningen hos män som inte har fått diagnosen PE.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna män (i åldern 18 till 64 år)

Rekommenderad begynnelsesdos för alla patienter är 30 mg som tas vid behov ca 1 till 3 timmar före sexuell aktivitet. Behandling med Priligy skall inte påbörjas med 60 mg dosering.

Priligy är inte avsedd för användning dagligen. Priligy skall endast intas då sexuell aktivitet är förväntad. Priligy får inte tas mer frekvent än en gång var 24:e timme.

Om det individuella svaret på 30 mg är otillräcklig och patienten inte har upplevt måttliga eller svåra biverkningar eller prodromala symtom som tyder på synkope, kan dosen ökas till en högsta rekommenderade dos på 60 mg, som togs vid behov cirka 1 till 3 timmar före sexuell aktivitet. Förekomsten och svårighetsgraden av biverkningar är högre med 60 mg dosen.

Om patienten har upplevt ortostatiska reaktioner med begynnisdosen bör dosen inte ökas till 60 mg (se avsnitt 4.4).

En noggrann bedömning av den individuella nytta/risk-balansen av Priligy bör utföras av läkare efter de fyra första veckorna av behandlingen (eller åtminstone efter 6 doser av behandling) för att bestämma om det är lämpligt att fortsätta behandlingen med Priligy.

Data gällande effekt och säkerhet av Priligy efter 24 veckors är begränsade. Det kliniska behovet av att fortsätta och nytta/risk-balansen för behandling med Priligy ska omprövas minst var sjätte månad.

Äldre (65 år och äldre)

Priligys effekt och säkerhet har inte fastställts hos patienter i åldern 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Priligy för en pediatrisk population för indikationen prematur ejakulation.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Försiktighet bör iaktas hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Användning av Priligy rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Användning av Priligy är kontraindicerat till patienter med måttligt och kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B och C) (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Patienter med känd långsam CYP2D6-metabolism eller patienter behandlade med potenta CYP2D6-hämmare

Försiktighet rekommenderas vid dosökning till 60 mg hos patienter med känd långsam CYP2D6-metabolism eller till patienter som samtidigt behandlas med potenta CYP2D6-hämmare (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

Patienter behandlade med måttliga eller potenta hämmare av CYP3A4

Samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare är kontraindicerad. Dosen skall begränsas till 30 mg till patienter som samtidigt behandlas med måttliga CYP3A4-hämmare och försiktighet rekommenderas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

Administreringssätt

För oral användning. Tabletterna skall sväljas hela för att undvika den bittra smaken. Det rekommenderas att tabletterna tas med minst ett helt glas vatten. Priligy kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Innan behandling påbörjas, se avsnitt 4.4 om ortostatisk hypotension.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Signifikanta patologiska hjärtsjukdomar såsom:

- Hjärtsvikt (NYHA-klass II-IV)
- Överledningsavvikelser som AV-block eller sjuk sinusknuta
- Signifikant ischemisk hjärtsjukdom
- Signifikant klaffsjukdom
- Patienter som tidigare har haft synkope.

Patienter som tidigare har haft mani eller allvarliga depressioner.

Samtidig behandling med monoaminoxidashämmare (MAOI) eller inom 14 dagar efter att behandling med MAOI har upphört. MAOI ska inte heller administreras inom 7 dagar efter att behandling med Priligy har upphört (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med tioridazin eller inom 14 dagar efter att behandling med tioridazin har upphört. Tioridazin ska inte heller administreras inom 7 dagar efter att behandling med Priligy har upphört (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med serotoninåterupptagshämmare [selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva medel (TCA)] eller andra läkemedel/naturläkemedel med serotonerga effekter [t.ex. L-tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid, litium, johannesört (*Hypericum perforatum*)] eller inom 14 dagar efter att behandling med dessa läkemedel/naturläkemedel har upphört. Dessa läkemedel/naturläkemedel ska inte heller administreras inom 7 dagar efter att behandling med Priligy har upphört (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare såsom ketokonazol, itraconazol, ritonavir, sakvinavir, telitromycin, nefazadon, nelfinavir, atazanavir m.fl. (se avsnitt 4.5).

Måttligt och kraftigt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänna rekommendationer

Priligy är endast indicerat hos män med för tidig utlösning som uppfyller alla kriterier som anges i avsnitt 4.1 och 5.1. Priligy skall inte ordinerats till män som inte har fått diagnosen för tidig utlösning. Säkerheten har inte fastställts och det finns inte några data på ejakulationsfördröjande effekter hos män utan för tidig utlösning.

Andra former av sexuell dysfunktion

Före behandlingen skall patienter med andra former av sexuell dysfunktion, däribland erektil dysfunktion, noggrant utredas av läkare. Priligy skall inte användas av män med erektil dysfunktion (ED) som använder PDE5-hämmare (se avsnitt 4.5).

Ortostatisk hypotension

Före behandlingsstart bör en noggrann medicinsk undersökning inklusive tidigare ortostatiska händelser utföras av läkare. Ett ortostatiskt test bör utföras innan behandling påbörjas (blodtryck och

puls, liggande och stående). Behandling med Priligy bör undvikas vid tidigare dokumenterad eller misstänkt ortostatisk reaktion.

Ortostatisk hypotension har rapporterats i kliniska prövningar. Förskrivande läkare bör informera patienten i förväg att om han upplever möjliga prodromalsymtom såsom yrsel efter stående, ska han omedelbart lägga sig ned så hans huvud är lägre än resten av kroppen eller sätta sig ned med huvudet mellan knäna tills symtom försvinner. Förskrivaren skall också informera patienten att inte resa sig snabbt efter en längre tids liggande eller sittande.

Suicid/suicidtankar

Antidepressiva, inklusive SSRI-preparat, ökade risken för självmordstankar och självmordsbenägenhet i korttidsstudier på barn och ungdomar med egentlig depression och andra psykiska sjukdomar jämfört med placebo. Korttidsstudier hos vuxna över 24 år visade inte en ökad självmordsrisk med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo. I kliniska prövningar med Priligy för behandling av prematur ejakulation fanns det ingen tydlig indikation på behandlingsutlöst självmordsbenägenhet vid utvärdering av eventuella självmordsrelaterade biverkningar utvärderad med Columbia Classification Algorhythm of Suicide Assessment (C-CASA), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, eller Beck Depression Inventory-II.

Synkope

Patienterna bör uppmanas att undvika situationer där skada kan uppstå, inklusive bilkörning eller användning av farliga maskiner, där synkope eller dess prodromalsymtom såsom yrsel eller svimningskänsla kan förekomma (se avsnitt 4.8).

Möjliga prodromalsymtom såsom illamående, yrsel/svimningskänsla och svettning rapporterades oftare hos patienter som behandlades med Priligy jämfört med placebo.

I kliniska prövningar observerades fall av synkope, definierad som medvetandeförlust, med bradykardi eller sinusarrest hos patienter som använde Holter-monitorer, vilket ansågs ha vasovagal etiologi och flertalet förekom under de första 3 timmarna efter dosering, efter den första dosen eller i samband med studierelaterade procedurer på kliniken (såsom blodprovstagning och ortostatiska manövrar och blodtrycksmätningar). Möjliga prodromalsymtom såsom illamående, yrsel, svimningskänsla, hjärtklappning, asteni, förvirring och svettning förekom i allmänhet inom de första 3 timmarna efter dosering och föregick ofta synkope. Patienterna måste vara medvetna om att de kan drabbas av synkope när som helst, med eller utan prodromalsymtom, under tiden de behandlas med Priligy. Förskrivare ska informera patienterna om hur viktigt det är att de är tillräckligt hydrerade och hur de känner igen prodromala tecken och symtom för att minska risken för allvarlig skada i samband med fall på grund av medvetandeförlust. Om patienten upplever möjliga prodromalsymtom ska han omedelbart lägga sig ned så att huvudet befinner sig lägre än resten av kroppen eller sätta sig ned med huvudet mellan benen till dess symtomen har försvunnit, och uppmanas undvika situationer som kan leda till skador, däribland fordonskörning eller användning av farliga maskiner, om synkope eller andra CNS-effekter skulle uppkomma (se avsnitt 4.7).

Patienter med kardiovaskulära riskfaktorer

Patienter med bakomliggande kardiovaskulär sjukdom exkluderades från kliniska fas 3-prövningar. Risken för negativa kardiovaskulära följder av synkope (kardiell synkope och synkope av andra orsaker) är högre hos patienter med bakomliggande strukturell kardiovaskulär sjukdom (t.ex. bekräftat utflödeshinder, hjärtklaffsjukdom, halsartärförträngning och kranskärlssjukdom). Det finns inte tillräckliga data för att avgöra om denna förhöjda risk även gäller vasovagal synkope hos patienter med bakomliggande kardiovaskulär sjukdom.

Användning tillsammans med partydroger

Patienter bör informeras om att inte använda Priligy i kombination med partydroger.

Partydroger med serotonerga aktivitet såsom ketamin, metylendioximetamfetamin (MDMA) och lysergsyradietylamid (LSD) kan leda till potentiellt allvarliga biverkningar om de kombineras med Priligy. Dessa reaktioner innefattar, men är inte begränsade till, arytmier, hypertermi och serotonergt syndrom. Användning av Priligy med partydroger med lugnande egenskaper såsom narkotiska preparat och bensodiazepiner kan ytterligare öka somnolens och yrsel.

Etanol

Patienter bör informeras om att inte använda Priligy i kombination med alkohol.

Kombinering av alkohol med dapoxetin kan öka alkoholrelaterade neurokognitiva effekter och kan även förstärka neurokardiogena biverkningar såsom synkope, och därmed öka risken för en olyckshändelse, och därför bör patienter rådas att undvika alkohol när de tar Priligy (se avsnitt 4.5 och 4.7).

Läkemedel med vasodilaterande egenskaper.

Priligy bör förskrivas med försiktighet till patienter som tar läkemedel med vasodilaterande egenskaper (såsom alfa-adrenerga receptorantagonister och nitrater) på grund av en möjlig minskad ortostatisk tolerans (se avsnitt 4.5).

Måttliga CYP3A4-hämmare

Försiktighet bör iaktas hos patienter som tar måttliga CYP3A4-hämmare och dosen är begränsad till 30 mg (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Potentia CYP2D6-hämmare

Försiktighet bör iaktas om dosen ökas till 60 mg hos patienter som tar potentia CYP2D6-hämmare eller om dosen ökas till 60 mg hos patienter med känd långsam CYP2D6-metabolism, eftersom detta kan öka exponeringsnivåerna, vilket kan medföra högre incidens och svårighetsgrad av dosberoende biverkningar (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.2).

Mani

Priligy ska inte användas av patienter med mani/hypomani eller bipolärt syndrom i anamnesen och ska seponeras hos alla patienter som utvecklar symptom på dessa störningar.

Krampanfall

På grund av att SSRI kan sänka kramptröskeln ska Priligy sättas ut hos patienter som får krampanfall och undvikas av patienter med instabil epilepsi. Patienter med kontrollerad epilepsi bör noggrant övervakas.

Pediatrik population

Priligy ska inte användas av personer under 18 års ålder.

Depression och/eller psykiska störningar

Män med bakomliggande tecken och symptom på depression bör utvärderas före behandling med Priligy för att utesluta icke diagnostiserade depressioner. Samtidig behandling med Priligy och antidepressiva medel, däribland SSRI och SNRI, är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Pågående

behandling av depression eller ångest bör inte avbrytas för att påbörja behandling av PE med Priligy. Priligy är inte indicerat för psykiska störningar och ska inte användas hos män med sådana störningar, såsom schizofreni, eller de som lider av komorbid depression, eftersom man inte kan utesluta att depressionssymtomen förvärras. Detta kan bero på den bakomliggande psykiska störningen eller vara ett resultat av läkemedelsbehandlingen. Läkare bör uppmana patienterna att alltid rapportera oroande tankar eller känslor, och om tecken och symtom på depression utvecklas under behandling ska Priligy seponeras.

Blödning

Det har förekommit rapporter om onormala blödningar med SSRI. Försiktighet rekommenderas hos patienter som tar Priligy, i synnerhet vid samtidig användning av läkemedel som man vet påverkar trombocytfunktionen (t.ex. atypiska antipsykotika och fentiaziner, acetylsalicylsyra, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel [NSAID], trombocytaggregationshämmande medel) eller antikoagulantia (t.ex. warfarin), liksom hos patienter med blödnings- eller koagulationsrubbningar i anamnesen (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Priligy rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion och försiktighet bör iaktas hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Utsättningseffekter

Abrupt seponering av kroniskt administrerade SSRI, som använts för behandling av kroniska depressioner, har rapporterats ge följande symtom: dysforisk sinnesstämning, irritabilitet, agitation, yrsel, känselstörningar (t.ex. parestesi, såsom känsla av elektriska stötar), ångest, förvirring, huvudvärk, letargi, känslomässig instabilitet, insomni och hypomani.

En dubbelblind, klinisk prövning på patienter med PE, vilken var utformad för att utvärdera utsättningseffekter efter 62 dagars dosering dagligen eller vid behov med 60 mg Priligy, visade på milda utsättningssymtom med en svagt förhöjd incidens av insomni och yrsel hos patienter som bytte till placebo efter daglig dosering (se avsnitt 5.1).

Ögonsjukdomar

Användningen av Priligy har varit förknippad med ögoneffekter såsom mydriasis och ögonsmärta. Priligy skall användas med försiktighet hos patienter med förhöjt intraokulärt tryck och hos dem med risk för glaukom med slutna kammarvinkel.

Laktosintolerans

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Potentiell interaktion med monoaminoxidashämmare

Hos patienter som fått SSRI i kombination med en monoaminoxidashämmare (MAOI) har det förekommit rapporter om allvarliga, ibland dödliga, reaktioner, däribland hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom instabilitet med möjliga snabba fluktuationer av vitala tecken och förändringar i

sinnestillståndet, vilka omfattar extrem agitation som kan utvecklas till delirium och koma. Dessa reaktioner har även rapporterats hos patienter som nyligen har slutat ta en SSRI och börjat med en MAOI. I några fall har det förekommit symptom som påminner om malignt neuroleptikasyndrom. Data från djurstudier på effekterna av kombinerad användning av SSRI och MAOI tyder på att dessa läkemedel kan verka synergistiskt för höja blodtrycket och utlösa beteendemässig excitation. Därför ska inte Priligy användas i kombination med MAOI eller inom 14 dagar efter att behandling med MAOI har upphört. Likaledes ska inte MAOI administreras inom 7 dagar efter att behandling med Priligy har upphört (se avsnitt 4.3).

Potentiell interaktion med tioridazin

Administrering av enbart tioridazin ger en förlängning av QTc-intervallet, vilket är förknippat med allvarliga ventrikulära arytmier. Läkemedel såsom Priligy som hämmar CYP2D6-isoenzymet tycks hämma metabolismen av tioridazin och de resulterande förhöjda nivåerna av tioridazin förväntas öka förlängningen av QTc-intervallet. Priligy ska inte användas i kombination med tioridazin eller inom 14 dagar efter att behandling med tioridazin har upphört. Likaledes ska inte tioridazin administreras inom 7 dagar efter att behandling med Priligy har upphört (se avsnitt 4.3).

Läkemedel/naturläkemedel med serotonerga effekter

Liksom för andra SSRI kan samtidig administrering av serotonerga läkemedel/naturläkemedel (däribland MAOI, L-tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid, SSRI, SNRI, litium och preparat innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*)) leda till serotoninrelaterade effekter. Priligy ska inte användas i kombination med andra SSRI, MAOI eller andra serotonerga läkemedel/naturläkemedel eller inom 14 dagar efter att behandling med dessa läkemedel/naturläkemedel har upphört. Likaledes ska inte dessa läkemedel/naturläkemedel administreras inom 7 dagar efter att behandling med Priligy har upphört (se avsnitt 4.3).

CNS-aktiva läkemedel

Användning av Priligy i kombination med CNS-aktiva läkemedel (t.ex. antiepileptika, antidepressiva, antipsykotika, ångestdämpande, lugnande sömnmedel) har inte utvärderats systematiskt hos patienter med prematur ejakulation. Därför bör försiktighet iakttas om samtidig administrering av Priligy och sådana läkemedel krävs.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av samtidigt administrerade läkemedel på dapoxetins farmakokinetik

In vitro-studier på humana mikrosomer från lever, njure och tarm indikerar att dapoxetin främst metaboliseras med hjälp av CYP2D6, CYP3A4 och flavinmonooxygenas 1 (FMO1). Därför kan hämmare av dessa enzymer minska clearance av dapoxetin.

CYP3A4-hämmare

Potentia CYP3A4-hämmare. Administrering av ketokonazol (200 mg två gånger dagligen i 7 dagar) ökade C_{max} och AUC_{inf} för dapoxetin (60 mg som engångsdos) med 35 % respektive 99 %. Med tanke på bidraget från både obundet dapoxetin och desmetyldapoxetin kan C_{max} för den aktiva fraktionen öka med ca 25 % och AUC för den aktiva fraktionen kan fördubblas om det tas tillsammans med potentia CYP3A4-hämmare.

Ökningen av C_{max} och AUC för den aktiva fraktionen kan påtagligt öka hos den del av befolkningen som saknar funktionellt CYP2D6-enzym, d.v.s. långsamma CYP2D6-metaboliserare, eller i kombination med potentia CYP2D6-hämmare.

Samtidig användning av Priligy och potentia CYP3A4-hämmare, såsom ketokonazol, itraconazol, ritonavir, sakvinavir, telitromycin, nefazodon, neflnavir och atazanavir är därför kontraindicerad.

Även grapefruktjuice är en kraftfull CYP3A4-hämmare och ska undvikas inom 24 timmar före intag av Priligy (se avsnitt 4.3).

Måttliga CYP3A4-hämmare. Samtidig behandling med måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. erytromycin, klaritromycin, flukonazol, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamil, diltiazem) kan också ge upphov till signifikant ökad exponering av dapoxetin och desmetyldapoxetin, särskilt hos långsamma CYP2D6-metaboliserare. Den maximala dosen dapoxetin bör vara 30 mg om dapoxetin kombineras med något av dessa läkemedel (se avsnitt 4.2, 4.4 och nedan).

Dessa två förfaringssätt gäller för alla patienter, förutom då patienten har konstaterats vara extensiv CYP2D6-metaboliserare genom geno- eller fenotypning. Till patienter som har konstaterats vara extensiva CYP2D6-metaboliserare rekommenderas en maximal dos om 30 mg, om dapoxetin kombineras med en potent CYP3A4-hämmare, och försiktighet bör iaktas om dapoxetin i dosen 60 mg tas tillsammans med en måttlig CYP3A4-hämmare.

Potenta CYP2D6-hämmare

C_{max} och AUC_{inf} för dapoxetin (60 mg som engångsdos) ökade med 50 % respektive 88 % i närvaro av fluoxetin (60 mg/dag i 7 dagar). Med tanke på bidraget från både obundet dapoxetin och desmetyldapoxetin kan C_{max} för den aktiva fraktionen öka med ca 50 % och AUC för den aktiva fraktionen kan fördubblas om det tas tillsammans med potenta CYP2D6-hämmare. Denna ökning av C_{max} och AUC för den aktiva fraktionen liknar den som förväntas hos personer med långsam metabolisering via CYP2D6, och kan medföra en högre incidens och svårighetsgrad av dosberoende biverkningar (se avsnitt 4.4).

PDE5-hämmare

Priligy ska inte användas hos patienter som använder PDE5-hämmare på grund av minskad ortostatisk tolerans (se avsnitt 4.4). Farmakokinetiken för dapoxetin (60 mg) i kombination med tadalafil (20 mg) och sildenafil (100 mg) utvärderades i en överkorsningsstudie med engångsdoser. Tadalafil påverkade inte dapoxetins farmakokinetik. Sildenafil medförde en liten förändring av dapoxetins farmakokinetik (22 % ökning av AUC_{inf} och 4 % ökning av C_{max}), vilken inte förväntas vara kliniskt signifikant.

Samtidig användning av Priligy med PDE5-hämmare kan resultera i ortostatisk hypotension (se avsnitt 4.4). Effekten och säkerheten av Priligy hos patienter med både för tidig utlösning och erektil dysfunktion som behandlas med Priligy och PDE5-hämmare har inte fastställts.

Effekter av dapoxetin på farmakokinetiken för samtidigt administrerade läkemedel

Tamsulosin

Samtidig administrering av engångsdoser eller upprepade doser av 30 mg eller 60 mg dapoxetin till patienter som får dagliga doser av tamsulosin medförde inte några förändringar av tamsulosins farmakokinetik. Tillägg av dapoxetin till tamsulosin förändrade inte den ortostatiska profilen och det fanns inte några skillnader i ortostatiska effekter mellan tamsulosin i kombination med 30 eller 60 mg dapoxetin och tamsulosin för sig. Priligy bör dock förskrivas med försiktighet till patienter som använder alfa-adrenerga receptorantagonister på grund av möjligt minskad ortostatisk tolerans (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som metaboliseras av CYP2D6

Upprepade doser av dapoxetin (60 mg/dag i 6 dagar) följt av en engångsdos på 50 mg desipramin ökade genomsnittlig C_{max} och AUC_{inf} för desipramin med ca 11 % respektive 19 % jämfört med när desipramin administrerades för sig. Dapoxetin kan ge upphov till en liknande ökning av plasmakoncentrationerna av andra läkemedel som metaboliseras av CYP2D6. Den kliniska relevansen är troligen liten.

Läkemedel som metaboliseras av CYP3A4

Upprepad dosering av dapoxetin (60 mg/dag i 6 dagar) minskade AUC_{inf} för midazolam (8 mg som engångsdos) med ca 20 % (spridning -60 till +18 %). Den kliniska relevansen av effekten på midazolam är troligen liten hos de flesta patienter. Ökningen av CYP3A-aktiviteten kan ha klinisk relevans hos vissa personer som samtidigt behandlas med läkemedel som främst metaboliseras av CYP3A och som har ett smalt terapeutiskt fönster.

Läkemedel som metaboliseras av CYP2C19

Upprepad dosering av dapoxetin (60 mg/dag i 6 dagar) hämmade inte metabolismen av en engångsdos på 40 mg omeprazol. Dapoxetin påverkar troligtvis inte farmakokinetiken för andra CYP2C19-substrat.

Läkemedel som metaboliseras av CYP2C9

Upprepad dosering av dapoxetin (60 mg/dag i 6 dagar) påverkade inte farmakokinetiken eller farmakodynamiken för en engångsdos på 5 mg glibenklamid. Dapoxetin påverkar troligtvis inte farmakokinetiken för andra CYP2C9-substrat.

Warfarin och läkemedel som är kända för att påverka koagulation och/eller trombocytfunktionen

Det finns inte några data som utvärderar effekten av kronisk användning av warfarin tillsammans med dapoxetin. Därför bör försiktighet iaktas vid användning av dapoxetin till patienter som tar warfarin under lång tid (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetikstudie påverkade dapoxetin (60 mg/dag i 6 dagar) inte farmakokinetiken eller farmakodynamiken (PT eller INR) för warfarin efter en engångsdos på 25 mg.

Det har förekommit rapporter om onormala blödningar med SSRI-preparat (se avsnitt 4.4).

Etanol

Samtidig administrering av en engångsdos av etanol, 0,5 g/kg (ungefär 2 drinkar), påverkade inte farmakokinetiken för dapoxetin (60 mg som engångsdos). Dapoxetin i kombination med etanol ökade dock somnolensen och minskade signifikant självuppskattad vakenhet. Även farmakodynamiska mätningar av kognitiv försämring (Digit Vigilance Speed, Digit Symbol Substitution Test) visade en additiv effekt när dapoxetin administrerades tillsammans med etanol. Samtidig användning av alkohol och dapoxetin ökar risken för eller svårighetsgraden av biverkningar såsom yrsel, dåsighet, långsamma reflexer eller försämrade omdömesförmåga. Alkohol tillsammans med dapoxetin kan öka dessa alkoholrelaterade effekter och även öka neurokardiogena biverkningar såsom synkope, och därmed öka risken för skada genom olyckshändelse. Patienter bör därför rådas att undvika alkohol då de använder Priligy (se avsnitt 4.4 och 4.7).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Priligy är inte indicerat för användning av kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller fertilitet, graviditet eller embryonal-/fosterutveckling (se avsnitt 5.3).

Det är inte känt om vare sig dapoxetin eller dess metaboliter utsöndras i mjölk hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Priligy har mindre eller måttliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel, störd uppmärksamhet, synkope, dimsyn och somnolens har rapporterats hos patienter som har fått

dapoxetin i kliniska prövningar. Patienterna bör därför uppmanas att undvika situationer där skada kan uppstå, däribland att framföra fordon eller använda farliga maskiner.

Kombinationen alkohol och dapoxetin kan öka de alkoholrelaterade neurokognitiva effekterna och, kan också öka neurokardiogena biverkningar såsom synkope, och därigenom öka risken för skada genom olyckshändelse. Patienter bör därför rådas att undvika alkohol då de använder Priligy (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Synkope och ortostatisk hypotension har rapporterats i kliniska prövningar (se avsnitt 4.4).

De vanligaste biverkningarna som rapporterades under kliniska fas III-prövningar och som var dosrelaterade inkluderade: illamående (11,0% och 22,2% i 30 mg respektive 60 mg dapoxetingrouperna), yrsel (5,8% och 10,9%), huvudvärk (5,6% och 8,8%), diarré (3,5% och 6,9%), insomni (2,1% och 3,9%) och trötthet (2,0% respektive 4,1%). Mycket vanliga biverkningar som ledde till avbrytande av behandlingen var illamående (2,2% av de patienter som behandlades med Priligy) och yrsel (1,2% av de patienter som behandlades med Priligy).

Tabell över biverkningar

Priligys säkerhet utvärderades hos 4 224 patienter med prematur ejakulation, vilka deltog i fem dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar. Av 4 224 patienter fick 1 616 Priligy 30 mg vid behov och 2 608 patienter fick 60 mg antingen vid behov eller en gång dagligen.

Tabell 1 presenterar de biverkningar som har rapporterats.

Tabell 1: Biverkningsfrekvenser (MedDRA)

Organsystem	Mycket vanliga (> 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, <1/1 000)
	Psykiska störningar		Ångest, agitation, rastlöshet, insomni, onormala drömmar, minskad libido	Depression, nedstämdhet, euforisk sinnesstämning, humörförändringar, nervositet, likgiltighet, apati, förvirringstillstånd, desorientering, onormala tankar, spänd vaksamhet, sömnstörningar, insomningssvårigheter, svårigheter att bibehålla sömnen, mardrömmar, bruxism, förlust av libido, anorgasmi
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk	Somnolens, störd uppmärksamhet, tremor, parestesi	Synkope, vasovagal synkope, postural yrsel, akatysi, dysgeusi, hypersomni, letargi, sedering, sänkt medvetandegrad	Yrsel vid ansträngning, plötsliga sömnattacker
Ögon		Dimsyn	Mydriasis (se avsnitt 4.4), ögonsmärta, synstörning	

Öron och balansorgan		Tinnitus	Vertigo	
Hjärtat			Sinusal arrest, sinusbradykardi, takykardi	
Blodkärl		Rodnad	Hypotoni, systolisk hypertoni, blodvallningar	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Täppta bihålor, gäspningar		
Magtarmkanalen	Illamående	Diarré, kräkningar, förstoppning, buksmärta, övre buksmärta, dyspepsi, flatulens, magbesvär, utspänd buk, muntorrhet	Bukobehag, epigastriskt obehag	Brådsakande tarmtömningar
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros	Klåda, kallsvettning	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Erektill dysfunktion	Misslyckad ejakulation, orgasmstörningar hos män, parestesi i genitalierna hos män	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, irritabilitet	Asteni, värmekänsla, känsla av att vara stirrig, känsla av att vara onormal, känsla av berusning	
Undersökningar		Förhöjt blodtryck	Ökad hjärtfrekvens, förhöjt diastoliskt blodtryck, förhöjt ortostatiskt blodtryck	

De biverkningar som rapporterades i den 9 månaders öppna långtidsprövningen överensstämde med de som rapporterades i de dubbelblinda studierna och inga ytterligare biverkningar rapporterades.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Synkope karakteriserat av förlust av medvetandet, med bradykardi eller sinusal arrest observerat hos patienter som använder Holter-monitörer, har rapporterats i kliniska prövningar och anses vara läkemedelsrelaterade. Majoriteten av fallen inträffade under de första 3 timmarna efter administrering, efter den första dosen eller i samband med studierelaterade procedurer (t.ex. blodprovstagning och ortostatiska prov och blodtrycksmätningar). Prodromalsymtom förekom ofta före synkope (se avsnitt 4.4).

Förekomsten av synkope och eventuella prodromalsymtom tycks vara dosberoende, vilket stöds av en högre incidens bland patienter i kliniska fas 3-studier som behandlats med högre doser än de rekommenderade.

Ortostatisk hypotension har rapporterats i kliniska prövningar (se avsnitt 4.4). Frekvensen av synkope, karakteriserat av en medvetandeförlust, varierade i de kliniska utvecklingsprogrammen för Priligy beroende på den undersökta populationen från 0,06% (30 mg) till 0,23% (60 mg) för patienter som deltog i fas III placebokontrollerade kliniska prövningar, till 0,64% (genomsnitt för alla doser) för fas I icke-PE studier på friska frivilliga.

Andra särskilda populationer

Försiktighet bör iaktas om dosen ökas till 60 mg hos patienter som tar potenta CYP2D6-hämmare eller om dosen ökas till 60 mg hos patienter med känd långsam CYP2D6-metabolism (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.2).

Utsättningseffekter

Abrupt utsättning av kroniskt administrerade SSRI-preparat använda för att behandla kroniska depressioner har rapporterats resultera i följande symptom: nedstämdhet, irritabilitet, oro, yrsel, känselstörningar (t.ex. parestesi som känsla av elektriska stötar), ångest, förvirring, huvudvärk, letargi, känslomässig instabilitet, sömnlöshet och hypomani.

Resultat från en säkerhetsstudie visade en något högre incidens av utsättningssymtom i form av mild eller måttlig sömnlöshet och yrsel hos individer som gick över till placebo efter 62 dagar av dagligt intag.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Det förekom inte några oväntade biverkningar i en klinisk farmakologisk studie på Priligy med dagliga doser på upp till 240 mg (två doser på 120 mg, vilka gavs med 3 timmars mellanrum). Symtomen på överdosering med SSRI omfattar i allmänhet serotoninmedierade biverkningar såsom somnolens, gastrointestinala störningar såsom illamående och kräkningar, takykardi, tremor, agitation och yrsel.

Vid överdosering bör vanliga stödjande åtgärder vidtas efter behov. På grund av dapoxetinhydroklorids höga proteinbindningsgrad och stora distributionsvolym är det inte sannolikt att forcerad diures, dialys, hemoperfusion och utbytestransfusion gör nytta. Det finns inte några specifika antidoter mot Priligy.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga urologiska medel, ATC-kod: G04BX14

Verkningsmekanism

Dapoxetin är en potent selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI) med ett IC_{50} på 1,12 nM, medan dess huvudmetaboliter hos människa, desmetyldapoxetine ($IC_{50} < 1,0$ nM) och didesmetyldapoxetine ($IC_{50} = 2,0$ nM) är likvärdiga eller mindre potenta (dapoxetin-N-oxid ($IC_{50} = 282$ nM)).

Ejakulation hos människa medieras främst av det sympatiska nervsystemet. Den ejakulatoriska banan utgår från ett reflexcentrum i ryggmärgen och medieras av hjärnstammen, som initialt påverkas av ett antal kärnor i hjärnan (mediala preoptiska och paraventrikulära kärnor).

Verkningsmekanismen av dapoxetin vid prematur ejakulation antas vara kopplad till hämning av neuronalt återupptag av serotonin och den efterföljande potentieringen av signalsubstansens verkan vid pre- och postsynaptiska receptorer

Hos råtta hämmar dapoxetin den ejakulatoriska utstötningsreflexen genom att verka på supraspinal nivå inom den laterala paragigantocellulariskärnan (LPGi). Postganglionära sympatiska fibrer som innerverar sädesblåsorna, sädesledaren, prostata, de bulbouretrala musklerna och blåshalsen får dem att kontrahera sig på ett koordinerat sätt för att uppnå ejakulation. Dapoxetin modulerar denna ejakulationsreflex hos råtta.

Klinisk effekt och säkerhet

Priligys effektivitet vid behandling av prematur ejakulation har fastställts i fem dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar, i vilka totalt 6 081 patienter randomiserades. Patienterna var 18 år eller äldre och hade haft PE vid de flesta samlag under 6 månader före rekrytering. Prematur ejakulation definierades enligt diagnoskriterier för DSM-IV: kort ejakulationstid (en latenstid för intravaginal ejakulation [IELT; tid från vaginal penetration till tidpunkten för intravaginal ejakulation] på ≤ 2 minuter mätt med hjälp av stoppur i fyra av studierna), dålig kontroll över ejakulering, påtaglig stress eller relationssvårigheter till följd av tillståndet.

Patienter med andra typer av sexuell dysfunktion, däribland erektil dysfunktion, eller de som använde andra typer av farmakoterapi för behandling av PE exkluderades från alla studier.

Resultaten från alla randomiserade studier var överensstämmande. Effekt demonstrerades efter 12 veckors behandling. En studie inkluderade patienter både utanför och inom EU och behandlingen varade under 24 veckor. I denna studie randomiserades 1 162 patienter, varav 385 till placebo, 388 till Priligy 30 mg vid behov och 389 till Priligy 60 mg vid behov. Genomsnitt och median för IELT vid studiens slutpunkt visas i tabell 2 nedan och den kumulativa fördelningen av försökspersoner som uppnådde minst en specifik nivå av genomsnittlig IELT vid studiens slut är presenterad i tabell 3 nedan. Andra studier och pooling av analysdata i vecka 12 gav överensstämmande resultat.

Tabell 2: Minsta kvadratmetodens genomsnitt och median för IELT vid studiens slut*

Genomsnittlig IELT	Placebo	Priligy 30 mg	Priligy 60 mg
Median	1,05 min	1,72 min	1,91 min
Skillnad från placebo [95% CI]		0,6 min** [0,37, 0,72]	0,9 min** [0,66, 1,06]
Minsta kvadratmetodens genomsnitt	1,7 min	2,9 min	3,3 min,
Skillnad från placebo [95% CI]		1,2 min** [0,59, 1,72]	1,6 min** [1,02, 2,16]

*Baslinjevärde använt för försökspersoner där data saknas efter baslinjevärdet.

**Skillnaden var statistiskt signifikant (p-value ≤ 0.001).

Tabell 3: Försökspersoner som uppnådde minst en specifik nivå av genomsnittlig IELT vid studiens slut*

IELT (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

≥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

* Baslinjevärde använt för försökspersoner där data saknas efter baslinjevärdet.

Storleken av IELT förlängningen var relaterad till baslinje IELT och varierade mellan enskilda individer. Den kliniska relevansen av Priligys behandlingseffekter visade sig ytterligare i form av olika patientrapporterade resultatmål och i en svarsanalys.

Ett svar definierades som en individ som hade minst en kategori 2 ökning i kontroll över utlösningen plus minst en kategori 1 reduktion av utlösningensrelaterat obehag. En statistiskt signifikant större andel av försökspersonerna svarade i varje Priligygrupp jämfört med placebo vid slutet av studievecka 12 eller 24. Det var en högre procentandel som svarade på dapoxetin 30 mg (11,1% – 95% CI [7,24; 14,87]) och 60 mg (16,4% – 95% CI [13,01, 19,75]) grupperna jämfört med placebogrupperna vid vecka 12 (poolad analys).

Den kliniska relevansen för Priligys behandlingseffekter representeras av behandlingsgrupperna för individernas effektmått mätt med Clinical Global Impression of Change (CGIC), där patienterna ombads jämföra sin för tidiga utlösning från början av studien, med svarsalternativ från mycket bättre till mycket sämre.

Vid studiens slut (vecka 24), rapporterade individerna i 28,4% (30 mg gruppen) och 35,5% (60 mg gruppen) att deras tillstånd var "bättre" eller "mycket bättre", jämfört med 14% för placebo, medan 53,4% och 65,6% av personerna behandlade med dapoxetin 30 mg och 60 mg respektive, rapporterade att deras tillstånd var åtminstone "något bättre", jämfört med 28,8% för placebo.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Dapoxetin absorberas snabbt med maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) ca 1-2 timmar efter tablettintag. Den absoluta biotillgängligheten är 42 % (spridning 15–76 %), och dosproportionella öknings i exponering (AUC och C_{max}) observeras mellan dosstyrkorna 30 och 60 mg. Efter upprepade doser, ökar AUC värden för både dapoxetin och dess aktiva metabolit desmetyldapoxetin (DED) med cirka 50% jämfört med AUC-värden för enstaka dos.

Intag av måltid med högt fettinnehåll gav en måttlig reduktion av C_{max} (med 10 %) och en måttlig ökning av AUC (med 12 %) för dapoxetin och fördröjde tidpunkten något då dapoxetin uppnådde maximala koncentrationer. Dessa förändringar är inte kliniskt signifikanta. Priligy kan tas oberoende av måltider.

Distribution

Mer än 99 % av dapoxetin är bundet *in vitro* till humana serumproteiner. Den aktiva metaboliten desmetyldapoxetin (DED) är proteinbundet till 98,5 %. Dapoxetin har en genomsnittlig distributionsvolym vid steady state på 162 liter.

Biotransformation

In vitro-studier tyder på att dapoxetin elimineras via flera enzymsystem i lever och njurar, främst CYP2D6, CYP3A4 och flavinmonooxygenas (FMO1). Efter oral dosering av ^{14}C -dapoxetin, metaboliserades dapoxetin i hög grad till flera metaboliter främst via följande

biotransformationsvägar: N-oxidation, N-demetylering, naftylhydroxylering, glukuronidering och sulfatering. Det fanns bevis på presystemisk första-passagemetabolism efter oral administrering.

Oförändrat dapoxetin och dapoxetin-N-oxid var de viktigaste cirkulerande formerna i plasma. *In vitro* bindnings- och transportstudier visar att dapoxetin-N-oxid är inaktivt. Andra metaboliter inkluderande DED och didesmetyldapoxetin, utgör mindre än 3 % av de cirkulerande läkemedelsrelaterade substanserna. Bindningsstudier *in vitro* indikerar att DED är lika potent som dapoxetin och att didesmetyldapoxetin har ca 50 % av dapoxetins potens (se avsnitt 5.1). Exponeringen av obundet DED (AUC och C_{max}) är ungefär 50 % respektive 23 % av den obundna exponeringen av dapoxetin.

Eliminering

Dapoxetins metaboliter eliminerades främst i urinen som konjugat. Oförändrad aktiv substans påvisades inte i urinen. Efter oral administrering har dapoxetin en initial (fördelnings)halveringstid på ca 1.5 timmar med plasmanivåer på under 5 % av maximalkoncentrationen 24 timmar efter dosering, och en slutlig halveringstid på 19 timmar. Den terminala halveringstiden för DED är ca 19 timmar.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Metaboliten DED bidrar till den farmakologiska effekten av Priligy särskilt då exponeringen av DED är ökad. Ökningen av parametrar för den aktiva fraktionen för vissa patientgrupper presenteras nedan. Detta är summan av exponeringen av obundet dapoxetin och DED. DED och dapoxetin är ekvipotenta. Uppskattningen förutsätter likvärdig distribution av DED till CNS, men det är inte känt om detta stämmer.

Etnisk tillhörighet

Analyser av kliniska farmakologiska studier med en engångsdos på 60 mg dapoxetin indikerade inte några statistiskt signifikanta skillnader mellan kaukasier, svarta, latinamerikaner och asiater. En klinisk studie, som genomfördes för att jämföra dapoxetins farmakokinetik hos japanska och kaukasiska patienter, visade 10–20 % högre plasmanivåer (AUC och maximal koncentration) av dapoxetin hos japanska patienter på grund av lägre kroppsvikt. Den obetydligt högre exponeringen förväntas inte ha någon relevant klinisk effekt.

Äldre (65 år och äldre)

Analyser av en klinisk farmakologisk studie med en engångsdos på 60 mg dapoxetin visade inte några signifikanta skillnader med avseende på farmakokinetiska parametrar (C_{max} , AUC_{inf} , T_{max}) mellan friska äldre män och friska unga vuxna män. Effekt och säkerhet har inte blivit fastställd i denna population (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

En klinisk farmakologisk enkeldosstudie med 60 mg dapoxetin dos genomfördes hos patienter med mild (kreatininclearance 50 till 80 ml/min), måttlig (kreatininclearance 30 till <50 ml/min) och svår njursvikt (kreatininclearance <30 ml/min) samt hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance >80 ml/min). Ingen tydlig trend för en ökning av dapoxetin AUC observerades med avtagande njurfunktion. AUC hos personer med gravt nedsatt njurfunktion var cirka 2-faldigt den hos personer med normal njurfunktion, emellertid finns det begränsade data från patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Dapoxetins farmakokinetik har inte utvärderats hos patienter som kräver dialys (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion minskar C_{max} för obundet dapoxetin med 28 % och obundet AUC är oförändrad. C_{max} och AUC för den obundna aktiva fraktionen (summan av

exponeringen för obundet dapoxetin och desmetyldapoxetin) minskade med 30 % respektive 5 %. För patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, är C_{\max} för obundet dapoxetin i huvudsak oförändrad (minskning på 3 %) och AUC ökar med 66 %. Obundet C_{\max} och AUC för den aktiva fraktionen var i huvudsak oförändrad respektive dubblerad.

Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion minskade C_{\max} för obundet dapoxetin med 42 %, men AUC ökade med ungefär 223 %. C_{\max} och AUC för den aktiva fraktionen hade likartade förändringar (se avsnitt 4.2 och 4.3).

CYP2D6-polymorfism

I en klinisk farmakologisk studie med en engångsdos på 60 mg dapoxetin var plasmakoncentrationerna hos långsamma CYP2D6-metaboliserare högre än hos extensiva CYP2D6-metaboliserare (ca 31 % högre C_{\max} och 36 % större AUC_{inf} för dapoxetin och 98 % högre C_{\max} och 161 % större AUC_{inf} för DED). Den aktiva fraktionen av Priligy kan öka med ca 46 % när det gäller C_{\max} och med ca 90 % när det gäller AUC. Denna ökning kan medföra högre incidens och allvarlighetsgrad av dosberoende biverkningar (se avsnitt 4.2). Priligys säkerhet hos långsamma CYP2D6-metaboliserare är av särskilt intresse vid samtidig administrering av andra läkemedel som kan hämma dapoxetins metabolism, såsom måttliga och potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.2 och 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En fullständig utvärdering avseende dapoxetins säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad tillförelse, gentoxicitet, karcinogenicitet, beroende/utsättningsbenägenhet, fototoxicitet och reproduktionstoxicitet har utförts i prekliniska arter (mus, råtta, kanin, hund och apa) med upp till maximalt tolererade doser för respektive art. På grund av den snabbare biotransformationen hos de prekliniska arterna, var farmakokinetiska exponeringsparametrar (C_{\max} och AUC_{0-24h}) vid de maximalt tolererade doserna i närheten av dem som observerats hos människa i vissa studier. Doserna som normaliserats mot kroppsvikt var dock mer än 100-faldigt högre. Inga kliniskt relevanta säkerhetsrisker identifierades i dessa studier.

I studier med oral administrering var dapoxetin inte karcinogent hos råtta när det administrerades dagligen i ca två år i doser på upp till 225 mg/kg/dag, vilket ger ca dubbelt så höga exponeringar (AUC) som de som observerats hos män som fått den maximala rekommenderade humana dosen (MRHD) på 60 mg. Dapoxetin orsakade inte heller några tumörer hos Tg.rasH2-möss när det administrerades i de högsta möjliga doserna 100 mg/kg i 6 månader och 200 mg/kg i 4 månader. Exponeringen för dapoxetin vid steady state hos mus efter 6 månaders oral administrering av 100 mg/kg/dag var mindre än den exponering som observerats kliniskt efter engångsdosen 60 mg.

Det fanns inga effekter på fertilitet, reproduktionsförmåga eller reproduktionsorganens morfologi hos han- eller honråttor och inga tecken på embryotoxicitet eller fetotoxicitet hos råtta eller kanin. De reproduktionstoxikologiska studierna omfattade inte studier för bedömning av risken för biverkningar efter exponering under peri- och postnatalperioden.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Triacetin
Svart järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Barnskyddat PVC–PE–PVDC/Alu-blister i förpackningar om 1, 2, 3 och 6 filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
D-12489 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30 mg: 24353

60 mg: 24354

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5.2.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 17.12.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.9.2021