

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 ängslan 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 tas 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).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Priligy för en pediatrik 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, itrakonazol, 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 ordinerars 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 Algorithm 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 utflödes hinder, 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 symtom 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 symtom 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], trombocyttaggregationshämmande medel) eller antikoagulantia (t.ex. warfarin), liksom hos patienter med blödnings- eller koagulationsrubbingar 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 symtom 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 tiordazin

Administrering av enbart tiordazin ger en förlängning av QTc-intervallet, vilket är förknippat med allvarliga ventrikulära arytmier. Läkemedel såsom Priligy som hämmar CYP2D6-isoenzymet tycks hämma metabolismen av tiordazin och de resulterande förhöjda nivåerna av tiordazin förväntas öka förlängningen av QTc-intervallet. Priligy ska inte användas i kombination med tiordazin eller inom 14 dagar efter att behandling med tiordazin har upphört. Likaledes ska inte tiordazin 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, ångstdämpande, lugnande sömnmedel) har inte utvärderats systematiskt hos patienter med prematur ejakulation. Därför bör försiktighet iaktas 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, nelfinavir 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 iakttas 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 effekt 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 dapoxetingrupperna), 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	Biverkningsfrekvenser (MedDRA)			
	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, akatisi, 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			Sinuserrest, 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	Brådslande tarmtömningar
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros	Klåda, kallsvettning	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Erekttil 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 sinuserrest 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 iakttas 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).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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 råttor 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 råttor.

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 poolning 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 placebogruppen 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 fettnnehåll 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 enzymssystem 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 transportörstudier 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: 26319
60 mg: 26320

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-02-06/ 2013-12-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-07-06