

LIITE II

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET, MYÖNTEISEN LAUSUNNON
PERUSTEET JA PERUSTEET MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee Priligyä ja muita kauppanimiä (katso liite I)

Priligy on lääke, joka on hyväksytty ennenaikaisen siemensyöksyn hoitoon. Sille on myönnetty myyntilupa 25 maassa ympäri maailmaa. Euroopan unionissa se on hyväksytty seitsemässä hajautettuun hyväksymismenettelyyn osallistuneessa maassa. Menettelyn viitejäsenvaltio oli Ruotsi. Ensimmäiseen hyväksyntäkierrokseen osallistuneet maat olivat Itävalta, Saksa, Espanja, Suomi, Italia ja Portugali. Euroopan unionissa hyväksytty käyttöaihe on 18–64-vuotiaiden miesten ennenaikaisen siemensyöksyn hoito.

Janssen Cilag toimitti vastavuoroista tunnustamista koskevan hakemuksen 30 mg:n ja 60 mg:n vahvaisista kalvopäällysteisistä Priligy-tableteista seuraaviin jäsenvaltioihin: Alankomaat, Belgia, Bulgaria, Irlanti, Islanti, Kreikka, Kypros, Latvia, Liettua, Luxemburg, Malta, Norja, Puola, Ranska, Romania, Slovakia, Slovenia, Tanska, Tšekki, Unkari, Viro ja Yhdistynyt kuningaskunta.

Priligyn vaikuttava aine on dapoksetiinihydrokloridi. Se kuuluu alun perin kivun, liikalihavuuden ja masennuksen hoitoon kehitettyjen serotoniinin takaisinoton estäjien ryhmään. Kun dapoksetiinin ilmoitettiin viivästyttävän siemensyöksyä potilailla, jotka käyttivät sitä vaikean masennustilan hoitoon, siitä kehitettiin myöhemmin tarvittaessa käytettävä lääkehoito ennen aikaista siemensyöksyä varten myös sen nopean vaikutuksen ja eliminaatioprofiilin perusteella.

Vaiheen III tutkimuksessa havaittiin annosvaste, joka liittyi tehokkuuteen (lumelääkkeen saaneisiin verrattuna 30 mg:n annoksen saaneissa hoitoon vastanneiden määrä oli ≥ 12 prosenttia suurempi, ja 60 mg:n annoksen saaneissa hoitoon vastanneita oli vielä 5–10 prosenttia enemmän 30 mg:n annoksen saaneisiin verrattuna) ja turvallisuuteen (lumelääkeryhmässä pyörtymisten, johon liittyi tajuttomuus, ilmaantuvuus oli 0,05 prosenttia, 30 mg:n ryhmässä 0,06 prosenttia ja 60 mg:n ryhmässä 0,23 prosenttia).

Vastavuoroisen tunnustamismenettelyn aikana jotkin jäsenvaltiot katsoivat, ettei 60 mg:n annoksen hyöty-riskisuhde ollut suotuisa. Koska ennen aikainen siemensyöksy ei ole henkeä uhkaava sairaus, 60 mg:n tabletista saatavaa lisähyötyä 30 mg:n tablettiin verrattuna (5–10 prosenttia enemmän hoitoon vastanneita) pidettiin liian vaatimattomana siihen nähden, että vakavien pyörtymistapausten mahdollinen riski oli suurentunut. Koska jäsenvaltiot eivät päässeet asiasta yksimielisyyteen, menettely siirrettiin lääkevalmistekomitean käsiteltäväksi.

- **Tehokkuuteen liittyvät ongelmat**

Lääkevalmisteen tehokkuus ja turvallisuus dokumentoitiin neljässä vaiheen III tutkimuksessa, jotka kestivät 12–24 viikkoa. Niissä verrattiin tarvittaessa otettavaa 30 mg:n ja 60 mg:n dapoksetiiniannosta lumelääkkeeseen. Lisäksi toteutettiin yhdeksän viikkoa kestänyt tutkimus, jossa arvioitiin tarvittaessa otetun 60 mg:n ja kerran päivässä otetun 60 mg:n dapoksetiiniannoksen ottamisen lopettamisesta seuraavia vaikutuksia, sekä toinen avoin yhdeksän kuukautta kestänyt jatkotutkimus (katso jäljempänä oleva yhteenvetotaulukko). Tehokkuuden tärkeimmät päätetapahtumat olivat ejakulaatiolatenssi (IELT, siittimen emättimeen viennistä siemensyöksyyn kulunut aika) sekä lääkkeestä hyötyneiden henkilöiden prosenttiosuus siemensyöksyn hallintaa ja henkilökohtaista ahdistuneisuutta koskevan kyselyn perusteella (vähintään kahden luokan parannus siemensyöksyn hallinnassa ja vähintään yhtä luokkaa vähäisempi ahdistuneisuus).

Tutkimus	Tutkimuksen rakenne ja lääkkeen annostus	Tutkimuspotilaiden määrä
R096769- PRE-3001	Kaksoissokkoutettu satunnaistettu lumelääkekontrolloitu 24 viikon tutkimus, jossa arvioitiin 30 mg:n ja 60 mg:n dapoksetiiniannosta tarvittaessa otettuna	Lumelääke: 385 Dapoksetiini 30 mg: 388 Dapoksetiini 60 mg: 389
R096769- PRE-3003	Kaksoissokkoutettu satunnaistettu lumelääkekontrolloitu 12 viikon tutkimus, jossa arvioitiin 30 mg:n ja 60 mg:n dapoksetiiniannosta tarvittaessa otettuna	Lumelääke: 357 Dapoksetiini 30 mg: 354 Dapoksetiini 60 mg: 356
C-2002-012	Kaksoissokkoutettu satunnaistettu lumelääkekontrolloitu 12 viikon tutkimus, jossa arvioitiin 30 mg:n ja 60 mg:n dapoksetiiniannosta tarvittaessa otettuna	Lumelääke: 440 Dapoksetiini 30 mg: 429 Dapoksetiini 60 mg: 425
C-2002-013	Kaksoissokkoutettu satunnaistettu lumelääkekontrolloitu 12 viikon tutkimus, jossa arvioitiin 30 mg:n ja 60 mg:n dapoksetiiniannosta tarvittaessa otettuna	Lumelääke: 430 Dapoksetiini 30 mg: 445 Dapoksetiini 60 mg: 445
R096769- PRE-3002	Kaksoissokkoutettu satunnaistettu lumelääkekontrolloitu 9 viikon tutkimus, jossa verrattiin 60 mg:n dapoksetiiniannosta tarvittaessa ja kerran päivässä otettuna	Lumelääke: 245 Dapoksetiini 60 mg: 491 Dapoksetiini 60 mg: 502
C-2002-014	Avoin yhdeksän kuukauden monikeskusjatkotutkimus (johon otettiin tutkimuspotilaita tutkimuksista C-2002-012 ja C-2002-013)	Dapoksetiini 60 mg: 1774 Annoksen pienentämistä 30 mg:n tablettiin käsittelevä tutkimus: 194

Vastustavat jäsenvaltiot totesivat, että 60 mg:n tabletista saatava kliininen hyöty on vähäinen 30 mg:n annokseen verrattuna, ja pyysivät myyntiluvan haltijaa perustelevaan, onko 60 mg:n tabletilla aikaansaatuva hoitovasteen lisääntyminen tilastollisesti merkitsevää ja kliinisesti olennaista. Yhtiön toimittamat tiedot on esitetty jäljempänä.

Vaiheen III tutkimuksissa hoidosta saatavaa hyötyä mitattiin potilailla, jotka täyttivät ennalta määritetyn yhdistelmäpäätetapahtumaa koskevan vaatimuksen. Päätetapahtuma edellytti, että lääkkeestä on potilaiden ejakulaatiolatenssiin nähden toiminnallista hyötyä (esimerkiksi siemensyöksyn hallinnan parantuminen) sekä emotionaalista hyötyä (esimerkiksi ahdistuneisuuden väheneminen). Tutkimuksissa R096769-PRE-3001 ja R096769-PRE-3003 tutkimuspotilaiden keskimääräisen ejakulaatiolatenssin keskiarvo oli kuusi minuuttia verrattuna aloitusarvoon, joka oli noin yksi minuutti hoitoryhmästä riippumatta (potilaat satunnaistettiin kiinteäannoksiseen hoitoryhmään eli he saivat joko 30 mg tai 60 mg dapoksetiinia).

Tämän yhdistelmäpäätetapahtuman osalta yhdistetty aineistoanalyysi osoitti, että 60 mg dapoksetiinia saaneiden ryhmässä hoidosta hyötyi 40,2 prosenttia; 30 mg:n ryhmässä vastaava arvo oli 30,8 prosenttia ja lumelääkeryhmässä 18,1 prosenttia viikoilla 9–12. Prosentuaalinen ero

lumelääkeryhmästä laskettuna oli 22,1 prosenttia 60 mg:n dapoksetiiniannokseen nähden ja 12,8 prosenttia 30 mg:n dapoksetiiniannokseen nähden.

Potilaan tilan muutosta arvioivassa tutkimuksessa (Clinical Global Impression of Change, CGIC) potilaiden ilmoittamia tuloksia (Patient Reported Outcome, PRO) koskevan yhdistetyn aineiston analyysissä mitataan niiden potilaiden prosenttiosuutta, jotka olivat käyttäneet CGIC-arviointiasteikon kahta korkeinta luokkaa eli "parempi" tai "paljon parempi". Prosenttiosuus 60 mg:n dapoksetiiniiryhmässä oli 39,0 prosenttia, 30 mg:n dapoksetiiniiryhmässä 30,7 prosenttia ja lumelääkeryhmässä 14,8 prosenttia viikolla 12. Kaikkien niiden potilaiden osalta, joiden ennenaikaisen siemensyöksyn hallinta parani (esimerkiksi CGIC-asteikolla tulos "hieman parempi"), tilanteen paranemisesta viikolla 9–12 ilmoittaneiden prosenttiosuus oli 71,7 prosenttia 60 mg dapoksetiinia saaneiden ryhmässä, 62,1 prosenttia 30 mg dapoksetiinia saaneiden ryhmässä ja 36,0 prosenttia lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Vastaava ero lumelääkeryhmästä laskettuna oli 35,6 prosenttia 60 mg:n dapoksetiiniiryhmään ja 26,0 prosenttia 30 mg:n dapoksetiiniiryhmään verrattuna.

Potilaiden ilmoittamia tuloksia koskevassa kyselyssä (PRO) käytetyt neljä mittaria olivat kyvyttömyys hallita siemensyöksyä, siemensyöksyn ajoitukseen liittyvä ahdistuneisuus, tyytyväisyys yhdyntään sekä ihmissuhdeongelmat. Näitä mittareita koskevien vastausten jakaumaa verrattiin yhdistelmäpäätetapahtuman vaatimuksen täyttävien miesten osalta EU:n havainnoivaan tutkimukseen (R096769-PRE-3004) osallistuneisiin miehiin, jotka eivät kärsineet ennenaikaisesta siemensyöksystä.

Hoitoon vastanneiden miesten ryhmän osalta (esimerkiksi tutkimuspotilaat, jotka ilmoittivat siemensyöksyn hallinnan parantuneen vähintään kahden arviointiluokan verran ja henkilökohtaisen ahdistuneisuuden lieventyneen vähintään yhden arviointiluokan verran) tutkimuksessa R096769-PRE-3001) saatiin seuraavat tulokset:

- Siemensyöksyn hallinta: alkutilanteessa 98,9 prosenttia hoitoon vastanneista arvioi kykenevänsä hallitsemaan siemensyöksyään "hyvin huonosti" tai "huonosti", mutta tutkimuksen lopussa 67,4 prosenttia arvioi hallitsevansa sitä "hyvin" tai "erittäin hyvin". EU:n havainnoivassa tutkimuksessa 78,4 prosenttia miehistä, jotka eivät kärsineet ennenaikaisesta siemensyöksystä, arvioivat kykenevänsä hallitsemaan siemensyöksyään "hyvin" tai "erittäin hyvin" (R096769-PRE-3004).
- Henkilökohtainen ahdistuneisuus: alkutilanteessa 77,9 prosenttia hoitoon vastanneista ilmoitti kokevansa ahdistusta "erittäin paljon" tai "melko paljon", kun taas tutkimuksen lopussa 80,1 prosenttia ilmoitti kokevansa ahdistuneisuutta "ei lainkaan" tai "vähän". EU:n havainnoivassa tutkimuksessa 91,9 prosenttia miehistä, jotka eivät kärsineet ennenaikaisesta siemensyöksystä, ilmoitti kokevansa ahdistuneisuutta "ei lainkaan" tai "vähän" (R096769-PRE-3004).
- Tyytyväisyys yhdyntään: alkutilanteessa 64,4 prosenttia hoitoon vastanneista ilmoitti tyytyväisyytensä yhdyntään olevan "hyvin huono" tai "huono", kun taas tutkimuksen lopussa 71,9 prosenttia ilmoitti tyytyväisyytensä olevan "hyvä" tai "erittäin hyvä". EU:n havainnoivassa tutkimuksessa 91,6 prosenttia miehistä, jotka eivät kärsineet ennenaikaisesta siemensyöksystä, arvioivat tyytyväisyytensä olevan "hyvä" tai "erittäin hyvä" (R096769-PRE-3004).
- Ihmissuhdeongelmat: alkutilanteessa 33,8 prosenttia hoitoon vastanneista ilmoitti, että suhteessa oli "erittäin paljon" tai "melko paljon" ongelmia, kun taas tutkimuksen lopussa 79,1 prosenttia ilmoitti ongelmien määräksi "ei lainkaan" tai "vähän". EU:n havainnoivassa tutkimuksessa 98,4 prosenttia miehistä, jotka eivät kärsineet ennenaikaisesta siemensyöksystä, ilmoitti ongelmien määräksi "ei lainkaan" tai "vähän" (R096769-PRE-3004).

Vaiheen III tutkimuksissa oli alun perin määrä verrata 30 mg:n ja 60 mg:n dapoksetiiniannosten vaikutuksia lumelääkkeen vaikutukseen eikä toisiinsa (eli 30 mg vs. 60 mg). Tämän vuoksi myyntiluvan haltija teki kokeellisia analyyseja, joissa 60 mg:n dapoksetiiniannoksen vaikutusta verrattiin 30 mg:n dapoksetiiniannokseen.

EU:n turvallisuus- ja tehokkuustutkimuksessa (R096769-PRE-3001, viikko 24) 60 mg:n dapoksetiiniannoksen vaikutuksen tilastollista merkitsevyyttä 30 mg:n dapoksetiiniannokseen verrattuna keskimääräisen ejakulaatiolatenssin keskiarvon tärkeimpien tehokkuusparametrien, yhdistelmäpäätetapahtuman sekä tutkimuspotilaiden CGIC-asteikolla antamien vähintään "parempi"- tai "hieman parempi" -arviointien osalta voidaan tarkastella taulukossa 1.

Taulukko 1: 30 mg:n dapoksetiiniannoksen vertailu 60 mg:n annokseen: R096767-PRE-3001, yhteenveto päätetapahtumasta (hoitoviikko 24) (Yhteenveto dapoksetiinin kliinisestä tehokkuudesta: ITT-analyyssisarja)

Table 1: Dapoxetine 30 mg versus 60 mg Treatment Comparisons: R096769-PRE-3001 Summary at Endpoint (TRT WK 24)
(Dapoxetine - SCE: ITT Analysis Set)

	Diff-30mg-vs-60mg	---95%-CI---	P-value
Mean Average IELT (Minutes)	0.4	-0.12, 1	0.1226
Median Average IELT (Minutes)	0.43	0.17, 0.69	0.0010
Composite Endpoint (C2D1) (%)	11.8	5.01, 18.52	0.0011
CGIC at Least Slightly Better (%)	14.8	7.86, 21.7	<0.0001
CGIC at Least Better (%)	8.6	1.58, 15.55	0.0253

C2D1=Control +2/Distress -1; CGIC=Clinical Global Impression of Change; CI=confidence interval; Diff=difference; IELT=intravaginal ejaculatory latency time; ITT=intent-to-treat; SCE=Summary of Clinical Efficacy; TRT WK=treatment week

Vaiheen III yhdistetyn aineiston analyyseissa 60 mg:n dapoksetiiniannoksen vaikutuksen tilastollista merkitsevyyttä 30 mg:n dapoksetiiniannokseen verrattuna keskimääräisen ejakulaatiolatenssin keskiarvon tärkeimpien tehokkuusparametrien, ejakulaatiolatenssin mediaanin keskiarvon, yhdistelmäpäätetapahtuman sekä tutkimuspotilaiden CGIC-asteikolla antamien vähintään "parempi" tai "hieman parempi" arviointien osalta voidaan tarkastella taulukossa 2.

Taulukko 2: 30 mg:n ja 60 mg:n dapoksetiiniannosten vertailu: yhdistetyt vaiheen III tutkimukset, päätetapahtuma (hoitoviikko 12) (Yhteenveto dapoksetiinin kliinisestä tehokkuudesta: ITT-analyyssisarja)

Table 2: Dapoxetine 30 mg versus 60 mg Treatment Comparisons: Pooled Phase 3 Studies at Endpoint (TRT WK12)
(Dapoxetine - SCE: ITT Analysis Set)

	Diff-30mg-vs-60mg	---95%-CI---	P-value
Mean Average IELT (Minutes)	0.5	0.24, 0.72	<0.0001
Median Average IELT (Minutes)	0.28	0.16, 0.40	<0.0001
Composite Endpoint (C2D1) (%)	4.7	-0.22, 9.71	0.0676
CGIC at Least Slightly Better (%)	9.4	5.97, 12.74	<0.0001
CGIC at Least Better (%)	7.6	4.17, 11.01	<0.0001

C2D1=Control +2/Distress -1; CGIC=Clinical Global Impression of Change; CI=confidence interval; Diff=difference; IELT=intravaginal ejaculatory latency time; ITT=intent-to-treat; SCE=Summary of Clinical Efficacy; TRT WK=treatment week

Studies pooled: C-2002-012 C-2002-013 PRE-3001 and PRE-3003

Vaikka vaiheen III tutkimuksia ei ollut suunniteltu havaitsemaan tilastollisesti merkitsevää eroa 30 mg:n ja 60 mg:n annoksen välillä, annosvaste havaittiin kuitenkin kaikissa tutkimuksissa kaikkien päätetapahtumien osalta.

Vaikka ejakulaatiolatenssia koskevien tietojen ei odoteta jakautuvan normaalisti, sen geometrisen keskiarvon on ehdotettu olevan ejakulaatiolatenssin keskiarvoa tarkoituksenmukaisempi yhteenvetotilasto. Log-muunnetun aineiston analyysissä keskimääräisen ejakulaatiolatenssin geometrisen keskiarvo viikolla 24 tutkimuksessa R096769-PRE-3001 oli 2,3 minuuttia 60 mg:n dapoksetiiniannoksen ja 1,8 minuuttia 30 mg:n dapoksetiiniannoksen osalta ($p < 0,001$) (taulukko 3). Samanlaisia tuloksia keskimääräisen ejakulaatiolatenssin geometrisesta keskiarvosta viikolla 12 havaittiin kaikissa vaiheen III tutkimuksissa, joissa ejakulaatiolatenssia mitattiin.

Taulukko 3: 30 mg:n ja 60 mg:n dapoksetiiniannosten vertailu geometrisen keskiarvon ennusteissa, päätetapahtuma (LPOCF) (Yhteenveto dapoksetiinin kliinisestä tehokkuudesta: ITT-analyysisarja)

Table 3: Dapoxetine 30 mg versus 60 mg Treatment Comparisons in Geometric Mean Estimates at Endpoint (LPOCF) (Dapoxetine - SCE: Intent-to-Treat Analysis Set)

----- Baseline Values -----				----- Pairwise Comparisons -----							
Treatment-Group	N	Geometric Mean (SD)	Reference Group	N	LS Geometric Mean (SE)	Comparison-Group	N	LS Geometric Mean (SE)	LS Geometric Mean Ratio (95%CI)	P-value	
Week 12 LPOCF											
C-2002-012	DPX 30 MG	388	0.8 (1.95)	DPX 30 MG	390	1.9 (1.04)	DPX 60 MG	364	2.1 (1.04)	1.1 (1.01, 1.26)	0.0309
	DPX 60 MG	362	0.8 (1.92)								
C-2002-013	DPX 30 MG	410	0.8 (1.97)	DPX 30 MG	411	1.8 (1.04)	DPX 60 MG	398	2.3 (1.05)	1.3 (1.12, 1.4)	<0.0001
	DPX 60 MG	397	0.8 (1.95)								
PRE-3001	DPX 30 MG	359	0.7 (2.16)	DPX 30 MG	359	1.9 (1.05)	DPX 60 MG	354	2.2 (1.05)	1.2 (1.05, 1.36)	0.0056
	DPX 60 MG	352	0.7 (2.29)								
PRE-3003	DPX 30 MG	332	1 (1.77)	DPX 30 MG	331	2.5 (1.05)	DPX 60 MG	329	2.9 (1.05)	1.2 (1.04, 1.3)	0.0106
	DPX 60 MG	330	0.9 (1.93)								
Pooled	DPX 30 MG	1489	0.8 (1.98)	DPX 30 MG	1491	2 (1.02)	DPX 60 MG	1445	2.4 (1.02)	1.2 (1.12, 1.26)	<0.0001
	DPX 60 MG	1441	0.8 (2.04)								
Week 24 LPOCF											
PRE-3001	DPX 30 MG	359	0.7 (2.16)	DPX 30 MG	357	1.8 (1.05)	DPX 60 MG	353	2.3 (1.05)	1.3 (1.14, 1.48)	<0.0001
	DPX 60 MG	352	0.7 (2.29)								

CI=confidence interval; DPX=dapoxetine; LPOCF=last postbaseline observation carried forward; LS=least squares; N=number; SCE=Summary of Clinical Efficacy; SD=standard deviation; SE=standard error

Note: Only the positive Average intravaginal ejaculatory latency time (IELT) values can be used for the log-transformed Average IELT data.

Note: Analysis results based on the analysis of covariance (ANCOVA) model on log-transformed Average IELT data with the factors: treatment group, pooled center (or study), baseline Average IELT strata, and log-transformed baseline Average IELT as a covariate.

t_chmp_table231_t1.rtf generated by t_chmp_table231.sas, 29AUG2011 15:54

Herkkyysanalyysit: Keskeisten tehokkuusmuuttujien osalta tehtiin herkkyysanalyysieja. Kukin muuttuja edusti varovaisempia oletuksia kuin aluksi suunnitellut analyysit, jotka sisälsivät kaikki tutkimukseen osallistuneet -tutkimusväestön (intention-to-treat, ITT) sekä LPOCF-havainnot (last postbaseline observation carried forward, viimeinen aloitustilanteen jälkeinen analyysissä käytetty havainto). Kaikkien päätetapahtumien kaikki analyysit vahvistivat dapoksetiinin hoidollisen hyödyn, kun hoidon aikaisessa vaiheessa lopettaneiden potilaiden, joista ei ollut aloitustilanteen jälkeisiä tietoja tai joista niitä ei ollut viikolla 9–12, katsottiin olevan hoitoon reagoimattomia. Näiden analyysien mukaan kaikki ne tutkimuspotilaat, joiden osalta tietoja puuttuu hoidon lopettamisen syyistä riippumatta, kokivat, etteivät he hyötäneet dapoksetiinihoidosta.

Saatavilla olevien tietojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että 30 mg:n ja 60 mg:n Priligy-annoksen saaneiden potilaiden hoitovaste oli tilastollisesti merkitsevä lumelääkettä saaneisiin verrattuna.

Huolenaiheita oli esitetty 60 mg:n annoksesta saatavista lisähyödyistä 30 mg:n annokseen nähden.

Eurooppalaisen kohdeväestön keskuudessa tehdyssä tärkeimmässä tutkimuksessa (R096769-PRE-3001) ei pystytty osoittamaan ensisijaisen päätetapahtuman (keskimääräisen ejakulaatiolatenssin keskiarvo) tilastollista merkitsevyyttä 30 mg:n ja 60 mg:n annosten vertailussa. Mediaani ja geometrinen keskiarvo ovat kuitenkin tarkoituksenmukaisempia mittareita ejakulaatiolatenssin keskeisen suuntauksen osalta, ja näiden päätetapahtumien osalta 30 mg:n ja 60 mg:n annosten välillä havaittiin tilastollisesti erittäin merkitseviä eroja. Lisäksi 60 mg:n annoksen osalta hoitovastetta saaneita on tilastollisesti huomattavasti enemmän hoitoon vastanneita koskevissa eri analyyseissa, mukaan luettuina ensisijaisen päätetapahtuman osalta hoitovastetta saaneiden analyysit.

Kaikkien vaiheen III tutkimusten yhdistetyissä analyyseissa havaittiin merkittäviä eroja 60 mg:n annosten eduksi verrattuna 30 mg:n annokseen keskimääräisen ejakulaatiolatenssin mediaanin osalta. Tämä koski myös kahta kolmesta PRO-mittarista, esimerkiksi yhdistelmäpätetapahtumaa (C2D1) ja vähintään CGIC-arviota "hieman parempi". Tätä eroa ei todettu keskimääräisen ejakulaatiolatenssin keskiarvon osalta.

Vaikka kaikissa analyyseissa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää tulosta, yleisestä mallista on pääteltävä, että tilastollisesti merkitsevä ero 30 mg:n ja 60 mg:n annoksen tehokkuudessa on osoitettu.

Voidaan myös todeta, että 60 mg:n annokseen reagoineiden potilaiden määrä oli noin 10 prosenttia suurempi kuin 30 mg:n tablettiin reagoineiden.

Todettiin, että Priligy 30 mg on tehokkaampi kuin lumelääke. Kaikissa analyyseissa havaittiin enemmän tai vähemmän selvä annosvaste 60 mg:n vahvuuden osalta. Tehokkuudessa on osoitettu tilastollisesti merkitsevä ero 60 mg:n annoksen eduksi 30 mg:n annokseen nähden. Vaikutukset näyttävät keskimäärin vaatimattomilta. Hoitoon vastanneita koskevissa eri analyyseissa on kuitenkin nähtävissä yhdenmukainen malli, jonka mukaan 30 mg:n annoksen reagoineiden tutkimuspotilaiden määrä oli ≥ 12 prosenttia suurempi lumelääkkeeseen verrattuna, ja 60 mg:n annokseen reagoineiden määrä oli vielä 5–10 prosenttia suurempi. On myönnettävä, että nämä tulokset ovat varovaisia arvioita, jotka on saatu BOCF-lähestymistavan (baseline observation carried forward, aloitustilannetta koskeva havainto, jota on käytetty analyyseissa) avulla puuttuvien tietojen käsittelemiseksi; esimerkiksi tutkimuspotilaat, jotka lopettivat hoidon ennen tutkimuksen päättymistä, on laskettu hoitoon reagoimattomiksi.

- **Turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet**

Vastustavat jäsenvaltiot korostivat, että kliinisissä tutkimuksissa 60 mg:n vahvuuden osalta havaittu hoitovasteen lisääntyminen 30 mg:n vahvuuteen verrattuna on kielteistä siltä kannalta, että myös annoksen suuruuteen liittyvät haittavaikutukset lisääntyvät. Tämä koskee eritoten pyörtymistä, johon liittyy tajuttomuus, sydämen harvalyöntisyys ja asystolia.

Valtaosa vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetuista haittavaikutuksista (pahoinvointi, ripuli, heitehuimaus, päänsärky, unettomuus ja väsymys, jotka ovat tyypillisiä serotoniinin takaisinoton estäjiin kuuluville lääkkeille) olivat yleensä äkillisiä symptomaattisia tapahtumia, jotka olivat tavallisesti itsestään rajoittuvia, lieviä tai kohtalaisia ja lyhytkestoisia sekä liittyivät ajallisesti lääkkeen annostukseen.

Yleisimmistä annokseen liittyvistä haittavaikutuksista yli puolen ilmoitettiin ilmenneen vaiheen III tutkimusten kaksoissokkoutetun hoitajakson neljän ensimmäisen viikon aikana heti ensimmäisen annoksen jälkeen. Haittavaikutukset ilmenivät ja päättyivät ennustettavissa olevan aikakehyksen kuluessa dapoksetiin oletetun C_{max}-ajan mukaisesti (taulukko 4).

Taulukko 4. Hoidon aiheuttamat haittavaikutukset (≥ 2 %), jotka alkoivat neljän viikon aikana vaiheen III lumelääkekontrolloitujen tutkimusten aloittamisesta (yhteenveto dapoksetiinin kliinisestä tehokkuudesta: ITT-analyyssisarja)

System Organ Class Preferred Term	PLACEBO (N=1857) n (%) ^a	DPX 30 MG PRN (N=1616) n (%) ^a	DPX 60 MG PRN (N=2106) n (%) ^a	DPX 60 MG QD (N=502) n (%) ^a	Total DPX QD (N=4224) n (%) ^a
Total number of subjects with adverse events	342 (18.4)	487 (30.1)	987 (46.9)	276 (55.0)	1750 (41.4)
Gastrointestinal disorders	70 (3.8)	205 (12.7)	541 (25.7)	124 (24.7)	870 (20.6)
Nausea	21 (1.1)	130 (8.0)	371 (17.6)	72 (14.3)	573 (13.6)
Diarrhoea	16 (0.9)	40 (2.5)	104 (4.9)	32 (6.4)	176 (4.2)
Dry mouth	7 (0.4)	16 (1.0)	45 (2.1)	12 (2.4)	73 (1.7)
Nervous system disorders	95 (5.1)	178 (11.0)	391 (18.6)	99 (19.7)	668 (15.8)
Dizziness	28 (1.5)	69 (4.3)	188 (8.9)	55 (11.0)	312 (7.4)
Headache	45 (2.4)	58 (3.6)	124 (5.9)	32 (6.4)	214 (5.1)
Somnolence	7 (0.4)	39 (2.4)	76 (3.6)	13 (2.6)	128 (3.0)
Psychiatric disorders	31 (1.7)	54 (3.3)	144 (6.8)	56 (11.2)	254 (6.0)
Insomnia	11 (0.6)	20 (1.2)	55 (2.6)	25 (5.0)	100 (2.4)
General disorders and administration site conditions	26 (1.4)	51 (3.2)	102 (4.8)	48 (9.6)	201 (4.8)
Fatigue	13 (0.7)	21 (1.3)	56 (2.7)	29 (5.8)	106 (2.5)
Vascular disorders	21 (1.1)	21 (1.3)	58 (2.8)	36 (7.2)	115 (2.7)
Orthostatic hypotension	10 (0.5)	6 (0.4)	23 (1.1)	24 (4.8)	53 (1.3)

DPX=dapoxetine; N/n=number; PRN=as needed; QD=daily; SCS=Summary of Clinical Safety

^a Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.

Studies included: C-2002-012, C-2002-013, R096769-PRE-3001, -PRE-3002, and -PRE-3003.
t_dae49_t1.rtf generated by t_dae49.sas.
Cross reference: SCS, Table 22. Refer to Part II for a complete copy of the SCS.

Vaiheen III tutkimuksiin satunnaistettiin 6 081 tutkimuspotilasta, joista 41 ilmoitti vakavia haittavaikutuksia (25 tutkimuspotilasta sai dapoksetiinia, 16 lumelääkettä). Näiden vakavien haittavaikutusten osalta epätasapainoa 30 mg:n ja 60 mg:n dapoksetiiniannosten välillä lumelääkkeeseen verrattuna ei havaittu: lumelääke 0,9 prosenttia, tarvittaessa otettava 30 mg:n dapoksetiiniannos 0,6 prosenttia ja tarvittaessa otettava 60 mg:n dapoksetiiniannos 0,5 prosenttia.

Serotoniinin takaisinoton estäjien luokkavaikutuksia ei havaittu dapoksetiinihoidon aikana, kun niitä arvioitiin tietyllä mittareilla tutkimuksissa, joissa tutkittiin 60 mg:n tarvittaessa otettavaa dapoksetiiniannosta ja 60 mg:n päivittäin otettavaa dapoksetiiniannosta 24 ja 9 viikon ajan. Luokkavaikutuksiin kuuluvat myynnissä oleviin, masennuksen hoitoon käytettävien SSRI-valmisteiden turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet, kuten hoidon aiheuttama itsetuhoisuus, kliinisesti merkittävät mielialaan liittyvät haittavaikutukset (kuten masennus ja ahdistus), motorinen levottomuus, serotoniinioireyhtymä sekä seksuaaliseen toimintakykyyn liittyvät haittavaikutukset. Näitä mitattiin esimerkiksi seuraavilla laajalti hyväksytyillä ja validoiduilla asteikoilla: Montgomery-Asbergin masennuksen arviointiasteikko (MADRS), Beckin masennusasteikko II (BDI-II, mieliala), Hamiltonin ahdistusasteikko (HAM-A, ahdistus), Barnesin akatisia-asteikko (BARS, motorinen levottomuus), lääkevalmisteen käytön lopettamiseen liittyvät merkit ja oireet (DESS, lopettamiseen liittyvä oireyhtymä) sekä kansainvälinen erektioindeksi (IIEF,

seksuaalinen toimintakyky) ja itsetuhoisuuden arviointiin liittyvät menetelmät (Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment, C-CASA).

Pyörtyminen

Vaiheen III dapoksetiinitutkimusten aikana holteroinnissa havaittiin sydämen harvalyöntisyyttä ja asystoliaa (mukaan luettuna yksi tapaus, jossa asystolia kesti 28 sekuntia), jotka liittyivät pyörtymiseen. Nämä havainnot viittaavat siihen, että dapoksetiinin käyttämiseen liittyvä pyörtyminen on etiologialtaan vasovagaalista. Vasovagaalinen pyörtyminen on ohimenevä, itsestään rajoittuva tajuttomuustila, josta toipuminen on spontaania, täydellistä ja yleensä nopeaa, eikä sen ole ilmoitettu aiheuttaneen vakavia loukkaantumisia. Tyypilliset pyörtymiskohtaukset ovat lyhyitä, eivätkä ne tavallisesti kestä yli 20:tä sekuntia. Dapoksetiinin kliinisen kehitysohjelman aikana ilmoitetuista haittavaikutuksista, jotka on luokiteltu MedDRAn suosittelujen termien mukaisesti "pyörtymiseksi" tai "vasovagaaliseksi pyörtymiseksi" (esimerkiksi seurattavat tapaukset), seitsemällä potilaalla oli holterlaite pyörtymisen tapahtuessa. Näiden tapahtumien aikana yhdelläkään seitsemästä tutkimuspotilaasta ei havaittu kammiotaajalyöntisyyttä.

Kliinisten tutkimusten aikana havaittiin yhteensä 30 pyörtymistapausta (seurattavaa tapausta). Puolet niistä katsottiin lääketieteellisesti vahvistetuiksi (diagnosoitu pyörtyminen).

Kaikki vaiheen III kliinisen kehitysohjelman aikana havaitut pyörtymistapaukset, joista oli ilmoitettu myyntilupahakemuksessa, tapahtuivat ennen pyörtymisen esiintymisen minimoimiseen tähtäävien toimien käyttöönottoa. Näitä olivat esimerkiksi potilasohjeiden jakaminen sekä pystyasennossa tehtävien toimenpiteiden poistaminen tutkimussuunnitelmista, mikä viittaa siihen, että pyörtymistä voitiin hallita potilaan ja lääkärin ohjeistuksella sekä neuvonnalla. Sen jälkeen, kun rahoittaja oli ottanut käyttöön riskejä vähentäviä toimia kahden tuolloin meneillään olleen vaiheen III tutkimuksen (R096769-PRE-3001 and R096769-PRE-3003) aikana, niistä ei enää ilmoitettu pyörtymiskohtauksia. Joitakin dapoksetiinin kliinisessä kehitysohjelmassa tarvittuja menetelmiä (esimerkiksi laskimopunktio ja pystyasennossa tapahtuva altistus), jotka ovat voineet vaikuttaa pyörtymiseen, ei yleensä tarvita tavanomaisessa kliinisessä käytännössä. Lisäksi todettiin, että vaiheen III tutkimuksissa käytettiin kiinteää annosta, jolloin 60 mg:n dapoksetiiniinryhmään satunnaistettujen tutkimuspotilaiden hoito aloitettiin 60 mg:n annoksella eikä 30 mg:n annoksella, jota taas suositellaan valmisteyhteenvedossa. Toisin kuin myyntiluvan myöntämisen jälkeisissä tilanteissa, jolloin kaikki potilaat aloittavat hoidon 30 mg:n dapoksetiiniannoksella, vaiheen III tutkimuksiin osallistuneilla ei ollut kokemusta ensin pienemmästä annoksesta, eikä mahdollisuutta lisätä annosta vain, mikäli pienempi annos oli hyvin siedetty, voitu näin ollen käyttää. Valmisteyhteenvedon annoksen titrausta koskevan suosituksen tarkoituksena on vähentää riskiä niillä potilailla, jotka altistuvat 60 mg:n dapoksetiiniannokselle. Tavanomaisessa kliinisessä käytännössä tämä pienentää mahdollisuutta, että potilaalle saattaa aiheutua vakavampia haittavaikutuksia, kuten pyörtymistä.

Pyörtymisen esiintyminen myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Tietoja Priligyn turvallisuusprofiilista kliinisessä käytännössä on saatavana kahdesta täydentävästä tietolähteestä:

- spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset, joista on yhteenveto viidessä määräaikaisessa turvallisuuskatsauksessa 17. joulukuuta 2008 ja 17. kesäkuuta 2011 väliseltä ajalta
- laajan markkinoille tulon jälkeisen turvallisuuden seurantatutkimuksen aineisto (R096769-PRE-4001).

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on ilmoitettu yhdeksän pyörtymistapausta. Näistä tapauksista neljä liittyi 30 mg:n annokseen ja loput viisi 60 mg:n annokseen. Kaikki tapaukset sisältyivät viiteen määräaikaiseen turvallisuuskatsaukseen, jotka mainittiin edellä. Yhdeksästä

pyörtymistapauksesta viisi vahvistettiin lääketieteellisesti; neljää ei vahvistettu mitenkään. Nämä tapahtumat olivat ohimeneviä ja ne hävisivät itsestään, eikä tapaturmaisia loukkaantumisia tai pitkäaikaisia jälkivaikutuksia ilmoitettu. Nämä yhdeksän tapausta ilmenivät tilanteessa, jota varten oli laadittu 1 967 483–3 934 965 hoitokertaa koskeva altistumisarvio. Tämä vastaa arviolta 850 000:aa potilasta, jotka ovat altistuneet lääkkeelle Priligyn markkinoille tulon ja kesäkuun 17. päivän 2011 välisenä aikana. Yhtään Priligyn ottamiseen liittyvää pyörtymistapausta ei ole ilmoitettu spontaanisti helmikuun 2011 jälkeen.

Markkinoille tulon jälkeisessä turvallisuuden seurantatutkimuksessa (R096769-PRE-4001) Priligyllä on hoidettu 4 002 potilasta ja 1 696 potilasta on hoidettu vaihtoehtoisella hoitomuodolla (669 potilasta suun kautta otettavalla lääkkeellä) ennenaikaisen siemensyöksyn vuoksi 30. kesäkuuta 2011 mennessä, jolloin tietojen kerääminen päättyi. Tietoja on siis kerätty noin 24 kuukauden ajan siitä, kun lääkevalmiste hyväksyttiin hajautetussa menettelyssä. Tästä tutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että valtaosa potilaista aloittaa dapoksetiinihoidon 30 mg:n annoksella valmisteyhteenvedon suosituksen mukaisesti. Haittavaikutusten vakavuudeksi on yleensä ilmoitettu lievä tai kenties kohtalainen, ja potilaiden hoito tutkimuksessa on keskeytetty vähäksi aikaa.

Yhteensä 17 tutkimukseen osallistuneista potilaista on ilmoittanut vakavasta haittavaikutuksesta (11 potilasta käytti Priligyä, kuusi potilasta vaihtoehtoista hoitoa mutta ei Priligyä), ja hoitava taho luokitteli ne kaikki luokkaan "ei liity hoitoon".

Tässä tutkimuksessa ei ole ilmoitettu pyörtymistä tai vasovagaalista pyörtymistä yhdenkään potilaan osalta, jolle oli määrätty Priligyä. Yksi pyörtymistapaus on ilmoitettu; tämä potilas käytti vaihtoehtoista hoitoa mutta ei Priligyä.

Potilaille, joille määrättiin Priligyä tutkimuksessa R096769-PRE-4001, annettiin viimeisellä tarkastuskäynnillä kysely, jossa pyydettiin palautetta Priligyn potilasohjeen ja/tai pakkausselosteen ymmärrettävyydestä ja hyödyllisyydestä. Tähän mennessä kerättyjen tietojen perusteella kyselyn kysymyksiin annetut vastaukset osoittavat, että valtaosa (> 98 prosenttia) potilasohjeen tai pakkausselosteen saaneista potilaista ymmärsi sisällön ja koki, että Priligyn annostusta, turvallisuutta ja ennen aikaista siemensyöksyä koskevat tiedot olivat asianmukaisia.

Arvioituaan edellä esitetyt saatavilla olevat turvallisuustiedot lääkevalmistekomitea totesi seuraavaa:

Sen jälkeen, kun kliinisen kehitysohjelman alkuvaiheissa oli ilmennyt epäsäännöllisiä pyörtymistapauksia, vaiheen III ohjelmassa aloitettiin holterseuranta. Kliinisten tutkimusten aikana havaittiin yhteensä 30 pyörtymistapausta (seurattavaa tapausta). Puolet niistä katsottiin lääketieteellisesti vahvistetuiksi (diagnosoitu pyörtyminen). Tiukka lääketieteellinen määritelmä, joka edellyttää tajuttomuutta, täyttyi kahdeksassa tapauksessa, mukaan luettuna yksi sinuspysähdystapaus (johon liittyi 28 sekunnin mittainen asystolia). On todettava, että kolme kuudesta pyörtymistapauksesta, joihin liittyi tajuttomuus 60 mg:n annoksen saamisen jälkeen, ilmeni tutkimuksessa R096769-PRE-3002, joissa kaikille tutkimuspotilaille tehtiin toimenpiteitä

pystyasennossa ja jossa verrattiin vain 60 mg:n annosta ja lumelääkettä satunnaistettuna suhteessa 4:1, mitä voidaan pitää mahdollisena vinoumana 60 mg:n annoksen osalta.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on spontaanisti ilmoitettu yhdeksän pyörtymistapausta, jotka sisältyvät määräaikaisiin turvallisuuskatsauksiin 17. joulukuuta 2008 ja 17. kesäkuuta 2011 väliseltä ajalta. Näistä tapauksista viisi vahvistettiin lääketieteellisesti ja neljää ei. Kaikki nämä tapahtumat olivat ohimeneviä ja hävisivät itsekseen, eikä tapaturmaisia loukkaantumisia tai pitkäaikaisia jälkivaikutuksia ilmoitettu. Nämä yhdeksän tapausta ilmenivät tilanteessa, jota varten oli laadittu 1 967 483–3 934 965 hoitokertaa käsittävä altistumisarvio. Tämä vastaa likimain 850 000 potilasta, jotka ovat altistuneet lääkkeelle Priligyn markkinoille tulon ja 17. kesäkuuta 2011 välisenä aikana.

Käytettävissä olevat todisteet osoittavat, että käynnistetyt riskienvähentämistoimet ovat olleet tehokkaita pyörtymistapausten hallinnassa:

- Joitakin riskienvähentämistoimia (esimerkiksi potilasohjeet, pystyasennossa tehtävien toimenpiteiden lopettaminen) otettiin käyttöön jo vaiheen III ohjelman aikana, jonka jälkeen kliinisestä ohjelmasta ei ilmoitettu enää pyörtymistapauksia.
- Markkinoille tulon jälkeen 850 000 potilaan arvioidaan altistuneen lääkevalmisteelle, ja spontaanisti on ilmoitettu vain yhdeksän pyörtymistapausta, joista viisi on vahvistettu lääketieteellisesti ja neljää ei. Kaikki nämä tapahtumat olivat lyhytkestoisia ja hävisivät itsekseen.
- Havainnoivan turvallisuuden seurantatutkimuksen (R096769-PRE-4001) väliraportti (4 002 Priligyllä hoidettua potilasta) osoittaa seuraavaa:
 - Pyörtymistapauksia ei ole ilmoitettu.
 - Potilaista 92 prosentille hoito määrättiin valmisteyhteenvedon mukaisesti, eli aloitusannos oli 30 mg.
 - Yli 98 prosenttia potilaista, joille oli määrätty Priligyä, katsoi, että potilasohje ja pakkausseloste olivat hyödyllisiä, ja koki, että Priligyn annostusta ja turvallisuutta koskevat tiedot olivat asianmukaisia.

Yhteenvedo käsittelystä ja hyöty-riskisuhteen arviointi

Saatavilla olevien tehokkuustietojen perusteella lääkevalmistekomitea päätti, että 30 mg:n ja 60 mg:n Priligy-annoksia saaneiden potilaiden hoitovaste oli tilastollisesti merkitsevä lumelääkettä saaneisiin verrattuna. Lisähyöty 60 mg:n tabletista vaikuttaa olevan vähäinen ejakulaatiolatenssin keskimääräisen eron (tai mediaanin) perusteella 30 mg:n ja 60 mg:n annosten välillä.

Ejakulaatiolatenssia koskevien tietojen sekä potilaiden ja kumppaneiden ilmoittamien tulosten perusteella tehtyjen, hoitoon vastanneita koskevien varovaisten analyysien mukaan 5–10 prosenttia hoitoon vastanneista sai 60 mg:n annoksesta enemmän hyötyä 30 mg:n annokseen verrattuna.

Turvallisuuden osalta kliinisten tutkimusten aikana ilmoitetut keskeisimmät haittavaikutukset olivat pahoinvointi, ripuli, heitehuimaus, päänsärky, unettomuus ja väsymys, jotka ovat tyypillisiä SSRI-ryhmään kuuluvien lääkkeiden haittavaikutuksia. Pääasiallinen turvallisuuteen liittyvä huolenaihe oli pyörtymisen esiintyminen etenkin 60 mg:n annosta käytettäessä. Aluksi havaitun suurentuneen pyörtymisen riskin, joka liittyi 60 mg:n annokseen, todettiin olevan hallittavissa vaiheen III ohjelman aikana käyttöönotettujen riskienvähentämistoimien avulla. Kun tuotetietoihin oli lisätty tätä koskeva maininta, alustavassa hajautetussa menettelyssä päätettiin, että 60 mg:n annoksen hyöty-riskisuhde on suotuisa. Tätä päätelmää ovat myöhemmin vahvistaneet seuraavat seikat:

markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa ei ole ilmennyt pyörtymistapauksia, ja markkinoille tulon jälkeen 850 000 potilaan arvioidaan altistuneen lääkkeelle, mutta pyörtymistapauksista on tehty vain viisi spontaania lääketieteellisesti vahvistettua ilmoitusta. Kaikki tapaukset olivat lyhytkestoisia ja hävisivät itseksensä.

Loppupäätelmänä voidaan siis todeta, että joidenkin potilaiden osalta 60 mg:n annoksella voidaan saavuttaa jonkin verran parannusta, jos hoitovaste 30 mg:n annokselle oli riittämätön. Pyörtymisen mahdollisesti suurentunut riski on osoittautunut olevan hallittavissa käyttöön otettujen riskejä vähentävien toimien avulla. Näin ollen lääkevalmistekomitea päätti, että 30 mg:n ja 60 mg:n vahvuisten Priligy-tablettien hyöty-riskisuhteen katsotaan olevan suotuisa.

Myönteisen lausunnon perusteet ja perusteet myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

- Komitea aloitti menettelyn Ruotsin tekemän ilmoituksen perusteella neuvoston direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisesti.
- Komitea arvioi kaikki saatavilla olevat myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot, etenkin sellaiset, jotka tukivat 60 mg:n vahvuisten kalvopäällysteisten Priligy-tablettien tehokkuutta verrattuna 30 mg:n vahvuisiin kalvopäällysteisiin Priligy-tabletteihin.
- Komitea arvioi kaikki saatavilla olevat myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot, jotka koskivat 60 mg:n vahvuisten kalvopäällysteisten Priligy-tablettien turvallisuutta ja ilmoitettuja pyörtymistapauksia.
- Komitea katsoi, että joidenkin potilaiden osalta 60 mg:n annoksella voidaan saavuttaa jonkin verran parannusta, jos hoitovaste 30 mg:n annokselle oli riittämätön, ja että pyörtymisen mahdollisesti suurentunut riski on osoittautunut olevan hallittavissa käyttöön otettujen riskejä vähentävien toimien avulla.

Näin ollen lääkevalmistekomitea totesi, että 30 mg:n ja 60 mg:n vahvuisten kalvopäällysteisten Priligy-tablettien hyöty-riskisuhteen katsotaan olevan suotuisa.

Lääkevalmistekomitea antoi myönteisen lausunnon, jossa se suositteli myyntiluvan myöntämistä 30 mg:n ja 60 mg:n vahvuisia kalvopäällysteisiä Priligy-tabletteja varten. Valmisteyhteenvedo on koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laadittu lopullinen versio. Viitejäsenvaltion muutetut myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste ovat liitteessä III.