

**BILAGA II**

**EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL  
POSITIVT YTTRANDE OCH ÄNDRING AV MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## Vetenskapliga slutsatser

### *Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Priligy och associerade namn (se bilaga I)*

Priligy är en farmakologisk behandling som är godkänd för män med för tidig utlösning. Läkemedlet har beviljats godkännande för försäljning i 25 länder världen över, däribland 7 länder inom Europeiska unionen som deltog i ett decentraliserat förfarande där Sverige agerade referensmedlemsstat. De länder som omfattades av den första omgången var Österrike, Tyskland, Spanien, Finland, Italien och Portugal. Den godkända indikationen inom EU är behandling av för tidig utlösning hos män i åldern 18 till 64 år.

Senare lämnade Janssen Cilag in en ansökan om ömsesidigt erkännande av Priligy 30 mg och 60 mg filmdragerade tabletter i följande medlemsstater: Belgien, Bulgarien, Cypern, Tjeckien, Danmark, Estland, Grekland, Frankrike, Ungern, Irland, Island, Litauen, Luxemburg, Lettland, Malta, Nederländerna, Norge, Polen, Rumänien, Slovenien, Slovakien och Storbritannien.

Den aktiva substansen i Priligy är dapoxetinhydroklorid som tillhör klassen selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och utvecklades ursprungligen som en möjlig behandling av smärta, fetma och depression. Efter rapporter om ejakulationsfördröjning hos patienter som tar dapoxetin mot egentlig depression, och baserat på substansens snabbt insättande effekt och elimineringsprofil, utvecklades läkemedlet senare som en behovsbaserad behandling av för tidig utlösning.

I de fas III-studier som genomfördes, observerades dos-respons med avseende på såväl effekt ( $\geq 12$  procent fler svarade på 30 mg jämfört med placebo och ytterligare 5-10 procent svarade på 60 mg jämfört med 30 mg) som säkerhet (0,05, 0,06 och 0,23 procent fall av synkope med förlust av medvetandet för placebo, 30 mg respektive 60 mg).

Under förfarandet för ömsesidigt erkännande ansåg vissa medlemsstater att nytta-riskförhållandet för dosen 60 mg inte var positivt. Med tanke på att för tidig utlösning inte är en livshotande sjukdom, ansågs den extra fördelen med 60 mg jämfört med 30 mg (5-10 procent fler som svarade) vara alltför blygsam för att uppväga den potentiellt ökade risken för allvarliga fall av synkope. Eftersom någon överenskommelse inte kunde nås, hänsköts förfarandet därefter till CHMP.

- **Effektfrågor**

Effekt och säkerhet dokumenterades i fyra fas III-studier med 12-24 veckors varaktighet som jämförde dapoxetin 30 mg vid behov och 60 mg vid behov med placebo. En studie med 9 veckors varaktighet genomfördes också för att utvärdera utsättningseffekterna av dapoxetin 60 mg vid behov och 60 mg dagligen (en gång dagligen) liksom en annan öppen 9-månaders förlängningsstudie (se sammanfattningstabell nedan). De viktigaste effektmåtten var latenstid för intravaginal ejakulation (IELT) och procentandel som svarade, baserat på ejakulationskontroll och personlig ängslan (en ökning av ejakulationskontrollen med minst 2 kategorier och en minskning av personlig ängslan med minst 1 kategori).

<b>Studie</b>	<b>Utformning och dos</b>	<b>Antal patienter</b>
<b>R096769- PRE-3001</b>	Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad 24-veckorsstudie som utvärderade dapoxetin 30 mg och 60 mg vid behov	Placebo: 385 Dapoxetin 30 mg: 388 Dapoxetin 60 mg: 389
<b>R096769- PRE-3003</b>	Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad 12-veckorsstudie som utvärderade dapoxetin 30 mg och 60 mg vid behov	Placebo: 357 Dapoxetin 30 mg: 354 Dapoxetin 60 mg: 356
<b>C-2002-012</b>	Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad 12-veckorsstudie som utvärderade dapoxetin 30 mg och 60 mg vid behov	Placebo: 440 Dapoxetin 30 mg: 429 Dapoxetin 60 mg: 425
<b>C-2002-013</b>	Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad 12-veckorsstudie som utvärderade dapoxetin 30 mg och 60 mg vid behov	Placebo: 430 Dapoxetin 30 mg: 445 Dapoxetin 60 mg: 445
<b>R096769- PRE-3002</b>	Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad 9-veckorsstudie som utvärderade dapoxetin 60 mg vid behov och 60 mg dagligen	Placebo: 245 Dapoxetin 60 mg vid behov: 491 Dapoxetin 60 mg dagligen: 502
<b>C-2002-014</b>	Öppen, 9-månaders förlängd multicenterstudie (som rekryterade patienter från studie C-2002- 012 och C-2002-013)	Dapoxetin 60 mg: 1 774 Dosreduktion till 30 mg: 194

De invändande medlemsstaterna noterade att dosen 60 mg endast ger något bättre klinisk nytta än dosen 30 mg och bad innehavaren av godkännande för försäljning att bevisa att ökningen av behandlingssvar med 60 mg är statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefullt. De data företaget lämnade in presenteras nedan.

I fas III-studierna mättes behandlingsnyttan hos patienter som uppfyllde det fördefinierade sammansatta resultatmåttet som kräver såväl funktionell nytta (dvs. förbättrad ejakulationskontroll) som emotionell nytta (dvs. minskad ångslan) med avseende på latenstiden för deras ejakulation. Medelvärdet för genomsnittlig IELT vid studiens slut för dem som svarade på behandling i studie R096769-PRE-3001 och R096769-PRE-3003 närmade sig 6 minuter jämfört med ungefär 1 minut vid studiestart oavsett behandlingsgrupp (patienterna randomiserades till behandling med fast dos av antingen dapoxetin 30 mg eller 60 mg).

När det gäller detta sammansatta resultatmätt visade analysen av den sammanslagna dataserien att procentandelen patienter som svarade på behandling i den grupp som fick dapoxetin 60 mg var 40,2 procent mot 30,8 procent i den grupp som fick 30 mg och 18,1 procent hos dem som fick placebo vecka 9-12. Den placebokorrigerade procentuella skillnaden var 22,1 procent med dapoxetin 60 mg och 12,8 procent med dapoxetin 30 mg.

I analysen av sammanslagna data för det patientrapporterade resultatmåttet CGIC (Clinical Global Impression of Change) var procentandelen patienter som rapporterade de två högsta CGIC-skattningarna "bättre" eller "mycket bättre" 39,0 procent i gruppen som fick dapoxetin

60 mg, 30,7 procent i gruppen som fick dapoxetin 30 mg och 14,8 procent i placebogruppen vid vecka 12. När det gäller alla patienter med förbättring av deras för tidig utlösning (dvs. CGIC-skattning med minst "något bättre") var procentandelen patienter som rapporterade en förbättring vid vecka 9-12 71,7 procent för dapoxetin 60 mg, 62,1 procent för dapoxetin 30 mg och 36,0 procent för placebogruppen. Motsvarande placebokorrigerad skillnad var 35,6 procent med dapoxetin 60 mg och 26,0 procent med dapoxetin 30 mg.

De fyra patientrapporterade resultatmått återspeglade oförmåga till ejakulationskontroll, ängslan avseende tidpunkt för ejakulation, tillfredsställelse med samlag och relationssvårigheter. Fördelningen av svar på dessa patientrapporterade resultatmått hos män som uppfyllde det sammansatta resultatmättet jämfördes med dem hos män utan för tidig utlösning som deltog i EU-observationsstudien (R096769-PRE-3004).

Närmare bestämt, bland dem som svarade på behandling (dvs. de patienter som rapporterade en ökning av ejakulationskontroll med minst 2 kategorier och en minskning av personlig ängslan med minst 1 kategori) i studie R096769-PRE-3001, beträffande:

- ejakulationskontroll, rapporterade 98,9 procent av dem som svarade "mycket dålig" eller "dålig" kontroll vid studiestart, men 67,4 procent rapporterade "bra" eller "mycket bra" kontroll vid studiens slut, jämfört med 78,4 procent av män utan för tidig utlösning som rapporterade "bra" eller "mycket bra" kontroll i EU-observationsstudien (R096769-PRE-3004);
- personlig ängslan, rapporterade 77,9 procent av dem som svarade "extrem" eller "ganska mycket" ängslan vid studiestart, men 80,1 procent rapporterade "ingen" eller "lite" ängslan vid studiens slut, jämfört med 91,9 procent av män utan för tidig utlösning som rapporterade "ingen" eller "lite" ängslan i EU-observationsstudien (R096769-PRE-3004);
- tillfredsställelse med samlag, rapporterade 64,4 procent av dem som svarade "mycket dålig" eller "dålig" tillfredsställelse vid studiestart, men 71,9 procent rapporterade "bra" eller "mycket bra" tillfredsställelse vid studiens slut, jämfört med 91,6 procent av män utan för tidig utlösning som rapporterade "bra" eller "mycket bra" tillfredsställelse i EU-observationsstudien (R096769-PRE-3004);
- relationssvårigheter, rapporterade 33,7 procent av dem som svarade "extrem" eller "ganska mycket" relationssvårigheter vid studiestart, men 79,1 procent rapporterade "ingen" eller "lite" relationssvårigheter vid studiens slut, jämfört med 98,4 procent av män utan för tidig utlösning som rapporterade "ingen" eller "lite" relationssvårigheter i EU-observationsstudien (R096769-PRE-3004);

Fas III-studierna var från början utformade för att jämföra effekten av dapoxetin 30 och 60 mg med effekten av placebo, och inte med varandra (dvs. 30 mg mot 60 mg). På grund av detta genomförde innehavaren av godkännande för försäljning explorativa analyser för att jämföra effekten av dapoxetin 60 mg med effekten av dapoxetin 30 mg.

Den statistiska signifikansen för effekten av dapoxetin 60 mg jämfört med dapoxetin 30 mg avseende de viktiga effektparametrarna medianvärde för genomsnittlig IELT, det sammansatta resultatmättet och patienternas skattning av CGIC-måttet vid tröskelvärdena minst "bättre" och minst "något bättre" vid vecka 24 i EU-studien på effekt och säkerhet (R096769-PRE-3001) kan ses i tabell 1.

**Tabell 1: Jämförelser av behandling med dapoxetin 30 mg mot 60 mg: R096769-PRE-3001, sammanfattning vid studieslut (behandlingsvecka 24)**

(Dapoxetin – sammanfattning av klinisk effekt: ITT-analysserie)

**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

Den statistiska signifikansen för effekten av dapoxetin 60 mg jämfört med dapoxetin 30 mg avseende de viktiga effektparametrarna medelvärde för genomsnittlig IELT, medianvärde för genomsnittlig IELT och patienternas skattning av CGIC-måttet vid de båda tröskelvärdena minst "bättre" och minst "något bättre" i analyserna av sammanslagna fas III-studiedata kan ses i tabell 2.

**Tabell 2: Jämförelser av behandling med dapoxetin 30 mg mot 60 mg: sammanslagna fas 3-studier vid studieslut (behandlingsvecka 12)**

(Dapoxetin – sammanfattning av klinisk effekt: ITT-analysserie)

**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

Även om det inte var tänkt att fas III-studierna skulle påvisa en statistiskt signifikant skillnad mellan doserna 30 mg och 60 mg, observerades dos-respons för alla resultatmått i alla studier.

Med tanke på att IELT-data inte förväntas vara normalfördelade, har det geometriska medelvärdet för IELT föreslagits som en lämpligare sammanfattande statistik än medelvärdet för IELT. I analysen av log-transformerade data var det geometriska medelvärdet för genomsnittlig IELT vid vecka 24 i studien R096769-PRE-3001 2,3 minuter för dapoxetin 60 mg och 1,8 minuter för dapoxetin 30 mg ( $p < 0,001$ ) (tabell 3). Liknande resultat för det geometriska medelvärdet för genomsnittlig IELT vid vecka 12 observerades i varje fas III-studie där IELT mättes.

### Tabell 3: Jämförelser av behandling med dapoxetin 30 mg mot 60 mg vid uppskattningar av geometriskt medelvärde vid studieslut (LPOCF)

(Dapoxetin – sammanfattning av klinisk effekt: ITT-analysserie)

**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	LS		Comparison-Group	N	LS		LS Geometric Mean Ratio (95%CI)	P-value
				Geometric Mean (SE)	Geometric Mean (SE)			Geometric Mean (SE)	Geometric Mean (SE)		
<b>Week 12 LPOCF</b>											
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)								
<b>Week 24 LPOCF</b>											
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\_tl.rtf generated by t\_chmp\_table231.sas, 29AUG2011 15:54

**Känslighetsanalyser:** Känslighetsanalyser genomfördes för de viktiga effektvariablerna, som var och en representerar mer konservativa antaganden än de ursprungligen planerade analyserna, som inkluderade ITT (Intent-To-Treat)-populationen med senaste observationen efter studiestart överförd (LPOCF). Alla analyser av alla resultatmått bekräftade behandlingsnyttan med dapoxetin när patienter som avbröt tidigt, inte hade några data efter studiestart eller inte hade några data efter studiestart vid vecka 9-12 betraktades som icke-svarande. Dessa analyser antar att alla patienter med saknade data, oberoende av skälet för avbrytande, inte fick någon nytta av behandling med dapoxetin.

Baserat på tillgängliga data drog CHMP slutsatsen att patienter som fick Priligy 30 mg och 60 mg visade statistiskt signifikant svar jämfört med patienter som fick placebo.

Frågor uppstod gällande den extra nyttan med styrkan 60 mg jämfört med styrkan 30 mg.

Den viktigaste studien för den europeiska målpopulationen (R096769-PRE-3001) lyckades inte visa statistisk signifikans för det primära resultatmålet (medelvärde för genomsnittlig IELT) vid jämförelse av doserna 30 och 60 mg. Medianvärdet och det geometriska medelvärdet är dock lämpligare mått på centraltendens för IELT, och för dessa resultatmått erhöles höggradigt signifikanta skillnader mellan 30 och 60 mg. Viktigare är att det finns statistiskt signifikant fler som svarar på behandling med 60 mg i olika responderanalyser, inklusive de primära responderanalyserna.

I de poolade analyserna av alla fas III-studier observerades signifikanta skillnader till fördel för dosen 60 mg jämfört med 30 mg när det gällde medianvärdet för genomsnittlig IELT och två av tre

patientrapporterade resultatmått, dvs. sammansatta resultatmått (C2D1) och CGIC minst "något bättre". Denna skillnad observerades inte för medelvärdet för genomsnittlig IELT.

Även om inte något statistiskt signifikant resultat observerades i varje analys måste man, från det totala mönstret, dock dra slutsatsen att en statistiskt signifikant effektskillnad mellan 30 och 60 mg har fastställts.

Det kan också konstateras att upp till omkring 10 procent fler patienter svarar på 60 mg jämfört med 30 mg.

Det konstaterades att Priligy 30 mg visar större effekt jämfört med placebo. När det gäller styrkan 60 mg observerades en mer eller mindre uttalad dos-respons i alla analyser. En statistiskt signifikant effektskillnad till fördel för 60 mg jämfört med 30 mg har fastställts. I genomsnitt förefaller effekterna vara blygsamma. I olika responderanalyser finns det dock ett konsekvent mönster med  $\geq 12$  procent fler som svarar på behandling med 30 mg jämfört med placebo och ytterligare 5-10 procent fler som svarar på behandling med 60 mg. Det är känt att dessa resultat är konservativa uppskattningar som erhållits med BOCF-metoden (observation vid studiestart överförd) för imputering av saknade värden, dvs. patienter som avbryter före studiens slut räknas som icke-svarande.

- **Säkerhetsfrågor**

De invändande medlemsstaterna påpekade att det ökade svar som noterats för styrkan 60 mg jämfört med styrkan 30 mg i de kliniska studierna motverkas av den dosrelaterade ökningen av biverkningar, särskilt förekomsten av synkope förknippad med förlust av medvetandet, bradykardi och asystoli.

De flesta biverkningar som rapporterades i kliniska fas III-studier ( däribland illamående, diarré, yrsel, huvudvärk, sömnlöshet och trötthet, vilka är typiska för läkemedelsklassen SSRI) var i allmänhet akuta symtomatiska biverkningar som vanligtvis var självbegränsande, lindriga eller måttliga i sin svårighetsgrad, hade kort varaktighet och var tidsmässigt relaterade till dosering.

Av de vanligaste rapporterade dosberoende biverkningarna rapporterades mer än hälften inom de första 4 veckorna av den dubbelblinda behandlingsperioden i fas III-studierna, och redan vid första dosen, och uppstod och försvann inom en förutsägbar tidsram runt tidpunkten för förväntad  $C_{max}$  för dapoxetin (tabell 4).

**Tabell 4: Behandlingsutlösta biverkningar (≥2 procent) med debutdagar inom 4 veckor av studien i placebokontrollerade fas III-studier (sammanfattning av klinisk säkerhet för dapoxetin: ITT (Intent-To-Treat-serie))**

System Organ Class Preferred Term	PLACEBO (N=1857) n (%) <sup>a</sup>	DPX 30 MG PRN (N=1616) n (%) <sup>a</sup>	DPX 60 MG PRN (N=2106) n (%) <sup>a</sup>	DPX 60 MG QD (N=502) n (%) <sup>a</sup>	Total DPX (N=4224) n (%) <sup>a</sup>
<b>Total number of subjects with adverse events</b>	<b>342 (18.4)</b>	<b>487 (30.1)</b>	<b>987 (46.9)</b>	<b>276 (55.0)</b>	<b>1750 (41.4)</b>
<b>Gastrointestinal disorders</b>	<b>70 (3.8)</b>	<b>205 (12.7)</b>	<b>541 (25.7)</b>	<b>124 (24.7)</b>	<b>870 (20.6)</b>
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)
<b>Nervous system disorders</b>	<b>95 (5.1)</b>	<b>178 (11.0)</b>	<b>391 (18.6)</b>	<b>99 (19.7)</b>	<b>668 (15.8)</b>
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)
<b>Psychiatric disorders</b>	<b>31 (1.7)</b>	<b>54 (3.3)</b>	<b>144 (6.8)</b>	<b>56 (11.2)</b>	<b>254 (6.0)</b>
Insomnia	11 (0.6)	20 (1.2)	55 (2.6)	25 (5.0)	100 (2.4)
<b>General disorders and administration site conditions</b>	<b>26 (1.4)</b>	<b>51 (3.2)</b>	<b>102 (4.8)</b>	<b>48 (9.6)</b>	<b>201 (4.8)</b>
Fatigue	13 (0.7)	21 (1.3)	56 (2.7)	29 (5.8)	106 (2.5)
<b>Vascular disorders</b>	<b>21 (1.1)</b>	<b>21 (1.3)</b>	<b>58 (2.8)</b>	<b>36 (7.2)</b>	<b>115 (2.7)</b>
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  
<sup>a</sup> 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\_r1.rtf generated by t\_dae49.sas.  
 Cross reference: SCS, Table 22. Refer to Part II for a complete copy of the SCS.

Av de 6 081 patienter som randomiserades till behandling i fas III-studierna rapporterade 41 patienter allvarliga biverkningar (25 patienter behandlades med dapoxetin, 16 patienter fick placebo). Det observerades ingen obalans för dessa allvarliga biverkningar mellan doserna 30 mg och 60 mg av dapoxetin jämfört med placebo: placebo 0,9 procent, dapoxetin 30 mg vid behov 0,6 procent och dapoxetin 60 mg vid behov 0,5 procent.

SSRI-klassrelaterade biverkningar var inte uppenbara med dapoxetinbehandling vid utvärdering med specifika instrument i studier som utvärderade behandling med dapoxetin 60 mg vid behov och 60 mg dagligen i upp till 24 respektive 9 veckor. Dessa omfattar många av de säkerhetsproblem som är förknippade med antidepressiva SSRI-preparat, såsom behandlingsutlöst självmordsbenägenhet, kliniskt betydelsefulla sinnesstämningsrelaterade biverkningar ( däribland depression och ångest), akatisi, SSRI-utsättningssyndrom och negativa effekter på sexuell funktion, vilka mättes med hjälp av allmänt vedertagna och validerade skattningsskalor, däribland MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) och BDI-II (Beck Depression Inventory-II) (sinnesstämning), HAM-A (Hamilton Anxiety Scale) (ångest), BARS (Barnes Akathisia Scale) (akatisi), DESS (Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms) (utsättningssyndrom), samt IIEF (International Index of Erectile Function) (effekter på sexuell funktion) och metoder för självmordsbenägenhet (C-CASA [Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment]).

### Synkope

Under fas III-studierna med dapoxetin detekterade övervakning med Holter-EKG bradykardi och asystoli (däribland 1 fall av asystoli på 28 sekunder) i samband med synkope. Dessa fynd tyder på att synkope i samband med administrering av dapoxetin har vasovagal etiologi. Vasovagal synkope är en övergående, självbegränsande förlust av medvetandet och den efterföljande återhämtningen är spontan, fullständig och vanligtvis snabb, utan rapporterad allvarlig skada. Typiska episoder av synkope är kortvariga och varar vanligtvis inte i mer än 20 sekunder. När det gäller de biverkningar som kodas som MedDRA-termerna "synkope" eller "vasovagal synkope" (dvs. fall av intresse) och som rapporterats i det kliniska utvecklingsprogrammet för dapoxetin, bar 7 patienter



en Holter-apparat vid tidpunkten för synkopehändelsen. Ventrikulär takykardi (VT) eller andra allvarliga rytmrubbningar observerades inte hos någon av dessa 7 patienter under händelserna.

Totalt 30 fall av synkope (fall av intresse) observerades under de kliniska studierna. Hälften av dem ansågs vara medicinskt bekräftade (fastställd synkope).

Alla fall av synkope som observerats i det kliniska fas III-utvecklingsprogrammet och som sammanfattats i ansökan om godkännande för försäljning förekom före genomförandet av de aktiviteter som syftade till att minimera förekomsten av synkope, däribland utdelande av patientinstruktioner och utslutande av ortostatiska manövrer från studieutformningen, vilket tyder på att synkope skulle kunna hanteras genom instruktion/utbildning av patienter och kliniker. Efter att sponsorn genomfört åtgärder för riskminimering under de två då pågående fas III-studierna (R096769-PRE-3001 och R096769-PRE-3003), rapporterades inte fler fall av synkope i dessa studier. En del av de åtgärder som krävdes i det kliniska utvecklingsprogrammet för dapoxetin (dvs. venpunktion och ortostatisk provokation), och som kan ha bidragit till förekomsten av synkope, förväntas inte förekomma i rutinmässig klinisk praxis. Det noterades också att fas III-studierna använde en utformning med fast dos, i vilken patienter som randomiserades till behandling med dapoxetin 60 mg fick börja med en dos på 60 mg i stället för dosen 30 mg som rekommenderas i produktresumén. Till skillnad mot förhållandena efter godkännandet då alla patienter inledde behandlingen med dosen 30 mg dapoxetin, upplevde därför de patienter som rekryterades till fas III-studierna inte effekten av den lägre dosen först, med möjligheten att öka till den högre dosen endast om den lägre dosen tolererades väl. Rekommendationen i produktresumén om dositering syftar till att minska risken för de patienter som exponeras för dosen 60 mg dapoxetin och därmed minska risken för att en patient kan få allvarigare biverkningar, däribland synkope, i rutinmässig klinisk praxis.

#### Förekomst av synkope efter godkännande

Det finns uppgifter om säkerhetsprofilen för Priligy i klinisk praxis från två kompletterande datakällor, omfattande

- spontant rapporterade biverkningar som sammanfattats i 5 uppdaterade periodiska säkerhetsrapporter (PSUR) från den 17 december 2008 till den 17 juni 2011 och
- data från en stor säkerhetsövervakningsstudie efter godkännandet (R096769-PRE-4001).

Nio fall av synkope rapporterades efter godkännandet. Fyra av dessa fall var förknippade med dosen 30 mg och de andra fem fallen var förknippade med dosen 60 mg. De ingår alla i de 5 PSUR som nämns ovan. Fem av dessa fall bekräftades medicinskt och fyra fall var obekräftade. De var av övergående natur och försvann spontant, utan någon rapporterad oavsiktlig skada eller några långsiktiga följsymtom. De 9 fallen förekom i samband med en uppskattad exponering med 1 967 483 till 3 934 965 behandlingar, motsvarande uppskattningsvis 850 000 patienter som exponerades från den tidpunkt då Priligy blev kommersiellt tillgängligt och fram till den 17 juni 2011. Inga fall av synkope har rapporterats spontant i samband med administrering av Priligy sedan februari 2011.

I säkerhetsövervakningsstudien (R096769-PRE-4001) efter godkännandet har 4 002 patienter behandlats med Priligy och 1 696 patienter har behandlats med en alternativ form av behandling (varav 669 patienter behandlades med oralt läkemedel) för för tidig utlösning till och med sista dagen för datainsamling den 30 juni 2011, vilket utgör data som samlats in under ungefär 24 månader sedan myndigheternas godkännande genom det decentraliserade förfarandet. Data från denna studie bekräftar att majoriteten patienter påbörjar behandling med dapoxetin vid dosen 30 mg, enligt rekommendation i produktresumén. Biverkningarnas svårighetsgrad har i allmänhet

rapporterats vara lindriga eller möjligen måttliga, vilket resulterat i begränsat avbrytande av studien från patienternas sida.

Sjutton patienter i studien har rapporterat en allvarlig biverkning (11 patienter som tog Priligy, 6 patienter som fick alternativ behandling/icke-Priligy) och alla ansågs "inte ha samband med behandling" av behandlande vårdgivare.

I denna studie har inga fall av "synkope" eller "vasovagal synkope" rapporterats hos någon patient som ordinerats Priligy. Synkope har rapporterats hos en patient som fick alternativ behandling/icke-Priligy-behandling.

Patienter som ordinerades Priligy i studie R096769-PRE-4001 fick en enkät vid det sista observationsbesöket för att ange sina åsikter om begripligheten och användbarheten hos patientbroschyren och/eller bipacksedeln för Priligy. Baserat på de data som hittills samlats in, visar svaren på enkätfrågorna att majoriteten (>98 procent) av de patienter som fick patientbroschyren och bipacksedeln förstod innehållet och tyckte att informationen om Priligys dosering och säkerhet samt för tidig utlösning var tillräcklig.

CHMP noterade, efter att ha granskat ovanstående tillgängliga data om säkerhet, följande:

Efter att det förekommit sällsynta fall av synkope under de tidiga faserna av det kliniska utvecklingsprogrammet infördes övervakning med Holter-EKG i fas III-programmet. Totalt 30 fall av synkope (fall av intresse) observerades under de kliniska studierna. Hälften av dem ansågs vara medicinskt bekräftade (fastställd synkope). Av dessa uppfylldes den strikt medicinska definitionen som krävde förlust av medvetandet i 8 fall, däribland ett fall med sinuspaus (med en åtföljande asystoli på 28 sekunder). Det bör noteras att 3 av 6 fall av synkope med förlust av medvetandet vid dosen 60 mg förekom i studie R096769-PRE-3002, i vilken alla patienter genomgick ortostatiska manövrer, och studien jämförde endast 60 mg och placebo randomiserat i förhållandet 4:1, vilket kan ge en vinkling mot dosen 60 mg.

Nio spontant rapporterade fall av synkope efter godkännandet ingår i de PSUR som sammanfattar säkerheten från den 17 december 2008 till den 17 juni 2011, varav 5 fall är medicinskt bekräftade och 4 fall är obekräftade. Vart och ett av dessa fall var av övergående natur och försvann spontant, utan någon rapporterad oavsiktlig skada eller några långsiktiga följsymtom. De 9 fallen förekom i samband med en uppskattad exponering med 1 967 483 till 3 934 965 behandlingar, motsvarande uppskattningsvis 850 000 patienter som exponerats från den tidpunkt då Priligy blev kommersiellt tillgängligt och fram till den 17 juni 2011.

De tillgängliga bevisen visar att de riskminimeringsåtgärder som vidtagits har varit effektiva vid hanteringen av synkope:

- vissa av riskminimeringsåtgärderna (t.ex. patientinstruktioner, uteslutande av ortostatiska manövrer) infördes redan under fas III-programmet och inga fler fall av synkope rapporterades i det kliniska programmet efter det.

- mot bakgrund av en exponering uppskattad till 850 000 patienter efter godkännandet, har endast 9 fall av synkope rapporterats spontant, varav 5 är medicinskt bekräftade och 4 är obekräftade. Alla dessa fall av synkope var kortvariga och försvann spontant.
- Interimsdata (4 002 patienter som behandlats med Priligy) från observationsstudien på säkerhet efter godkännandet (R096769-PRE-4001) visar:
  - Inga fall av synkope har rapporterats.
  - 92 procent av patienterna ordinerades behandling i enlighet med produktresumén, dvs. inledde behandlingen med 30 mg.
  - Mer än 98 procent av de patienter som ordinerades Priligy tyckte att patientbroschyren och bipacksedeln var begripliga, och tyckte att informationen om Priligys dosering och säkerhet var användbar.

### ***Övergripande diskussion och nytta-riskbedömning***

Beträffande effekt baserat på tillgängliga data drog CHMP slutsatsen att patienter som fick Priligy 30 mg och 60 mg visade statistiskt signifikant svar jämfört med patienter som fick placebo. När det gäller de extra fördelarna med styrkan 60 mg förefaller medelvärdet (eller medianvärdet) för skillnaden i IELT mellan doserna 30 och 60 mg vara marginell. I konservativa responderanalyser, baserade på IELT-data samt på patient- och partnerrapporterade resultatmått, svarade dock ytterligare 5–10 procent på 60 mg jämfört med 30 mg.

Beträffande säkerhet var de huvudsakliga biverkningarna som rapporterades under kliniska prövningar illamående, diarré, yrsel, huvudvärk, sömnlöshet och trötthet, vilka är typiska för läkemedelklassen SSRI. Det huvudsakliga säkerhetsproblemet var förknippat med förekomst av synkope, i synnerhet för styrkan 60 mg. Den initialt observerade risken för synkope med 60 mg visade sig dock vara hanterlig med de riskminimeringsåtgärder som infördes under fas III-programmet. Genom ytterligare formuleringar i produktinformationen drog man slutsatsen och enades i det första decentraliserade förfarandet om att nytta-riskförhållandet var positivt för dosen 60 mg. Denna slutsats har förstärkts ytterligare genom att det inte förekom några fall av synkope i säkerhetsstudien efter godkännandet och en uppskattad exponering av 850 000 patienter efter godkännandet med endast 5 medicinskt bekräftade spontana rapporter om synkope, som alla var kortvariga och försvann spontant.

Sammanfattningsvis kan en icke försumbar förbättring uppnås med 60 mg för vissa patienter med otillräckligt behandlingssvar på 30 mg. Den potentiellt ökade risken för synkope har visat sig vara hanterlig med de riskminimeringsåtgärder som vidtagits. Därför kom CHMP fram till att nytta-riskförhållandet för Priligy 30 mg och 60 mg kan anses vara positivt.

### ***Skäl till positivt yttrande och ändring av märkning och bipacksedel***

- Kommittén beaktade anmälan av hänskjutningen som utlösts av Sverige enligt artikel 29.4 i rådets direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén granskade alla tillgängliga data som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning, i synnerhet till stöd för effekten av Priligy 60 mg filmdragerade tabletter jämfört med Priligy 30 mg filmdragerade tabletter.
- Kommittén granskade alla tillgängliga data som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning om Priligys säkerhet, i synnerhet för de 60 mg filmdragerade tabletterna och de rapporterade fallen av synkope.

- Kommittén ansåg att en icke försumbar förbättring kan uppnås med styrkan 60 mg för vissa patienter med otillräckligt behandlingssvar på styrkan 30 mg och att den potentiellt ökade risken för synkope har visat sig vara hanterlig med lämpliga riskminimeringsåtgärder.

Därför ansåg CHMP att nytta-riskförhållandet för Priligy 30 mg och 60 g filmdragerade tabletter kan anses vara fördelaktigt.

CHMP avgav ett positivt yttrande som rekommenderade beviljande av godkännande för försäljning av Priligy 30 mg och 60 mg filmdragerade tabletter, för vilka produktresumén kvarstår i den slutliga version som utarbetades under förfarandet i samordningsgruppen.

Referensmedlemsstatens ändrade märkning och bipacksedel anges i bilaga III.