

LISA II

**EUROOPA RAVIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA POSITIIVSE ARVAMUSE
NING MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED**

Teaduslikud järeldused

Priligy ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Priligy on ravim, mis on heaks kiidetud enneaegse ejakulatsiooni raviks meestel. Ravimile on müügiluba antud 25 riigis üle maailma, sealhulgas seitsmes Euroopa Liidu riigis, kes osalesid detsentraliseeritud menetluses, mille viiteliikmesriik oli Rootsi. Esimesena andsid ravimile müügiloa Austria, Saksamaa, Hispaania, Soome, Itaalia, Portugal. Euroopa Liidus on ravim heaks kiidetud enneaegse ejakulatsiooni raviks 18–64aastastel meestel.

Seejärel esitas ettevõtte Janssen Cilag taotluse Priligy 30 mg ja 60 mg õhukese polümeerikattega tablettide vastastikuseks tunnustamiseks järgmistes riikides: Belgia, Bulgaaria, Küpros, Tšehhi Vabariik, Taani, Eesti, Kreeka, Prantsusmaa, Ungari, Iirimaa, Island, Leedu, Luksemburg, Läti, Malta, Madalmaad, Norra, Poola, Rumeenia, Sloveenia, Slovakkia ja Ühendkuningriik.

Priligy toimeaine on dapoksetiinhüdrokloriid ning see kuulub selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI) klassi, mis töötati algselt välja valu, rasvumuse ja depressiooni võimalikuks raviks. Pärast seda, kui dapoksetiini raske depressiooni raviks manustanud patsientidel registreeriti ejakulatsiooni hilinemist, ning lähtudes aine kiirest toimest ja eliminatsioonist, arendati see hiljem vajadusepõhiseks (p.r.n) enneaegse ejakulatsiooni ravimiks.

Tehtud III faasi uuringutes täheldati sõltuvust annusest nii efektiivsuse (30 mg manustanute seas oli $\geq 12\%$ rohkem ravile allunuid kui platseeborühmas ja 60 mg manustanute hulgas oli see näitaja 5–10% kõrgem kui 30 mg manustanutel) kui ka ohutuse korral (sünkoobijuhtumeid koos teadvusekaotusega esines platseebo, 30 mg ja 60 mg annuse korral vastavalt 0,05; 0,06 ja 0,23%).

Vastastikuse tunnustamise menetluse käigus jõudis osa liikmesriike järeldusele, et 60 mg annuse riskide ja kasulikkuse suhe ei ole positiivne. Arvestades, et enneaegne ejakulatsioon ei ole eluohtlik haigus, tunnistati, et 60 mg annuse täiendav kasulikkus 30 mg annusega võrreldes (5–10% rohkem ravile allunuid) ei ole nii suur, et ületada võimalikku suurenenud riski raskete sünkoobijuhtumite tekkeks. Kuna kokkulepet ei saavutatud, tehti seejärel esildis küsimuse menetlemiseks inimravimite komiteele.

- **Efektiivsusküsimused**

Efektiivsust ja ohutust hinnati neljas III faasi uuringus, mis kestsid 12–24 nädalat ja kus võrreldi 30 mg (p.r.n.) ja 60 mg (p.r.n.) dapoksetiiniannust platseeboga. 60 mg vastavalt vajadusele ja 60 mg üks kord ööpäevas manustatava dapoksetiiniannuse ärajätunähtude hindamiseks tehti ka üks 9 nädalat kestnud uuring ja veel üks 9 kuud kestnud avatud jätku-uuring (vt alljärgnevat koondtabelit). Efektiivsuse põhitulemusnäitajad olid aeg penetratsioonist ejakulatsioonini (*Intravaginal Ejaculation Latency Time*, IELT) ja ravile allunute osakaal, mis tehti kindlaks ejakulatsiooni kontrolli ja isikliku distressi küsimustikuga (ejakulatsiooni kontrolli suurenemine vähemalt kahe kategooria võrra ja isikliku distressi vähenemine vähemalt ühe kategooria võrra).

Uuring	Uuringukava ja annused	Uuritavate arv
R096769- PRE-3001	Topeltpime randomiseeritud platseebokontrolliga 24nädalane uuring, kus hinnati 30 mg ja 60 mg <i>p.r.n.</i> dapoksetiiniannust.	Platseebo: 385 Dapoksetiin, 30 mg: 388 Dapoksetiin, 60 mg: 389
R096769- PRE-3003	Topeltpime randomiseeritud platseebokontrolliga 12nädalane uuring, kus hinnati 30 mg ja 60 mg <i>p.r.n.</i> dapoksetiiniannust.	Platseebo: 357 Dapoksetiin, 30 mg: 354 Dapoksetiin, 60 mg: 356
C-2002-012	Topeltpime randomiseeritud platseebokontrolliga 12nädalane uuring, kus hinnati 30 mg ja 60 mg <i>p.r.n.</i> dapoksetiiniannust.	Platseebo: 440 Dapoksetiin, 30 mg: 429 Dapoksetiin, 60 mg: 425
C-2002-013	Topeltpime randomiseeritud platseebokontrolliga 12nädalane uuring, kus hinnati 30 mg ja 60 mg <i>p.r.n.</i> dapoksetiiniannust.	Platseebo: 430 Dapoksetiin, 30 mg: 445 Dapoksetiin, 60 mg: 445
R096769- PRE-3002	Topeltpime randomiseeritud platseebokontrolliga 9nädalane uuring, kus hinnati 60 mg <i>p.r.n.</i> ja 60 mg <i>q.d.</i> dapoksetiiniannust.	Platseebo: 245 Dapoksetiin, 60 mg <i>p.r.n.</i> : 491 Dapoksetiin, 60 mg <i>q.d.</i> : 502
C-2002-014	Mitmekeskuseline avatud 9kuuline jätku-uuring (kuhu kaasati uuringutes C-2002-012 ja C-2002-013 osalenud isikuid)	Dapoksetiin, 60 mg: 1774 Annuse vähendamine annuseni 30 mg: 194

Vastuväite esitanud liikmesriigid märkisid, et 60 mg annusega kaasneb ainult veidi suurem kliiniline kasulikkus kui 30 mg annusega, ning palusid müügiloa hoidjal tõendada, et 60 mg annusega kaasnev ravivastuse suurenemine on statistiliselt ja kliiniliselt oluline. Alljärgnevalt on toodud ettevõtte esitatud andmed.

III faasi uuringutes mõõdeti ravi kasulikkust uuritavatel, kes saavutasid eelnevalt kindlaksmääratud koondtulemusnäitaja, mis iseloomustas nende ejakulatsiooni latentsust, nii funktsionaalse kasu (st ejakulatsiooni üle parema kontrolli saavutamise) kui ka emotsionaalse kasu (st distressi vähenemise) abil. Uuringutes R096769-PRE-3001 ja R096769-PRE-3003 oli ravile allunute keskmine IELT uuringu lõpus juba ligikaudu 6 minutit, võrreldes umbes 1 minutiga uuringu alguses, sõltumata ravirühmast (uuritavad määrati juhuslikkuse alusel kas 30 mg või 60 mg fikseeritud dapoksetiiniannusega ravirühma).

Kõnealuse koondtulemusnäitaja puhul tehtud koondandmete analüüs näitas, et 9.–12. nädalal oli ravile allunud uuritavate osakaal 60 mg dapoksetiiniannuse rühmas 40,2%, 30 mg annuse rühmas 30,8% ja platseeborühmas 18,1%. Pärast platseeborühma näitaja mahaarvestamist oli vastav osakaal 60 mg dapoksetiiniannuse rühmas 22,1% ja 30 mg dapoksetiiniannuse rühmas 12,8%.

Muutuse kliinilise üldhinnangu (*Clinical Global Impression of Change*, CGIC) patsiendi kirjeldatud tulemuste (*Patient Reported Outcome*, PRO) koondandmete analüüs näitas, et nende uuritavate osakaal, kelle CGIC näitaja oli 12. nädalal üks kahest kõrgeimast kategooriast, st kas „parem” või „palju parem”, oli 60 mg dapoksetiiniannuse rühmas 39,0%, 30 mg dapoksetiiniannuse rühmas 30,7% ja platseeborühmas 14,8%. Kõikidest uuritavatest, kelle enneaegse ejakulatsiooni näitajad paranesid (st CGIC tulemus oli vähemalt „veidi parem”), oli nende uuritavate osakaal, kes kirjeldasid seisundi paranemist 9.–12. nädalal, 60 mg dapoksetiiniannuse rühmas 71,7%, 30 mg dapoksetiiniannuse rühmas 62,1% ja platseeborühmas 36,0%. Pärast platseeborühma näitaja mahaarvestamist olid vastavad näitajad 60 mg dapoksetiiniannuse rühmas 35,6% ja 30 mg dapoksetiiniannuse rühmas 26,0%.

4 PRO näitaja abil hinnati võimetust ejakulatsiooni kontrollida, ejakulatsiooni ajastusega kaasnevat distressi, rahulolu seksuaalvahekorraga ja suhteprobleeme. Koondtulemusnäitaja saavutanud meeste vastuste jagunemist osutatud PRO näitajate suhtes võrreldi enneaegse ejakulatsiooni all mittekannatavate meeste vastustega, kes osalesid ELi vaatlevas uuringus (R096769-PRE-3004).

Uuringu R096769-PRE-3001 täpsemad tulemused ravile allunute seas (st uuritavad, kes kirjeldasid ejakulatsiooni kontrolli suurenemist vähemalt kahe kategooria võrra ja isikliku distressi vähenemist vähemalt ühe kategooria võrra) olid järgmised:

- kontroll ejakulatsiooni üle: 98,9% ravile allunutest kirjeldas uuringu alguses „väga vähest” või „vähest” kontrolli, uuringu lõpus aga kirjeldas „head” või „väga head” kontrolli 67,4%, kusjuures ELi vaatlevas uuringus (R096769-PRE-3004) osalenud enneaegse ejakulatsiooni all mittekannatavatest meestest kirjeldas „head” või „väga head” kontrolli 78,4%;
- isiklik distress: 77,9% ravile allunutest kirjeldas uuringu alguses „äärmist” või „üsna olulist” distressi, uuringu lõpus aga kirjeldas „üldse mitte” esinevat või „vähesel määral” esinevat distressi 80,1%, kusjuures ELi vaatlevas uuringus (R096769-PRE-3004) osalenud enneaegse ejakulatsiooni all mittekannatavatest meestest kirjeldas „üldse mitte” esinevat või „vähesel määral” esinevat distressi 91,9%;
- rahulolu seksuaalvahekorraga: 64,4% ravile allunutest kirjeldas uuringu alguses „väga vähest” või „vähest” rahulolu, uuringu lõpus aga kirjeldas „head” või „väga head” rahulolu 71,9%, kusjuures ELi vaatlevas uuringus (R096769-PRE-3004) osalenud enneaegse ejakulatsiooni all mittekannatavatest meestest kirjeldas „head” või „väga head” rahulolu 91,6%;
- suhteprobleemid: 33,7% ravile allunutest kirjeldas uuringu alguses „äärmisi” või „üsna olulisi” suhteprobleeme, uuringu lõpus aga kirjeldas „üldse mitte” esinevaid või „vähesel määral” esinevaid suhteprobleeme 79,1%, kusjuures ELi vaatlevas uuringus (R096769-PRE-3004) osalenud enneaegse ejakulatsiooni all mittekannatavatest meestest kirjeldas „üldse mitte” esinevaid või „vähesel määral” esinevaid suhteprobleeme 98,4%.

III faasi uuringud kavandati algselt eesmärgiga võrrelda 30 mg ja 60 mg dapoksetiiniannuse toimet platseebo toimega, aga mitte omavahel (st 30 mg *versus* 60 mg). Seetõttu tegi müügiloa hoidja 60 mg ja 30 mg dapoksetiiniannuse toime võrdlemiseks uurivad analüüsid.

ELi efektiivsus- ja ohutusuuringus (R096769-PRE-3001) 24. nädalal registreeritud 60 mg ja 30 mg dapoksetiiniannuse toime statistilised erinevused efektiivsuse põhinäitajate puhul – IELT tulemuste mediaan, koondtulemusnäitaja ja uuritavate kirjeldatud CGIC tulemused, mis olid vähemalt „parem” ja „veidi parem” – on esitatud tabelis nr 1.

**Tabel nr 1. 30 mg ja 60 mg dapoksetiiniannuse ravi võrdlus:
R096769-PRE-3001 kokkuvõtte uuringu lõpu seisuga (24. ravinädal)**
(dapoksetiin – kliinilise efektiivsuse kokkuvõtte: ravikavatsuslik analüüsikogum)

**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

III faasi uuringu koondandmete analüüsi tulemusena saadud 60 mg ja 30 mg dapoksetiiniannuse toime statistilised erinevused efektiivsuse põhinäitajate korral – keskmine IELT, IELT tulemuste mediaan ja uuritavate kirjeldatud CGIC tulemused, mis olid vähemalt „parem” ja „veidi parem” – on tabelis nr 2.

**Tabel nr 2. 30 mg ja 60 mg dapoksetiiniannuse ravi võrdlus:
III faasi uuringute koondandmed uuringu lõpu seisuga (12. ravinädal)**
(dapoksetiin – kliinilise efektiivsuse kokkuvõtte: ravikavatsuslik analüüsikogum)

**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

Vaatamata sellele, et III faasi uuringute eesmärk ei olnud 30 mg ja 60 mg annuse statistiliselt oluliste erinevuste kindlakstegemine, täheldati kõikides uuringutes kõikide tulemusnäitajate korral sõltuvust annusest.

Arvestades, et IELT andmete korral ei eeldata normaaljaotust, on statistilise kokkuvõtte jaoks IELT keskmise väärtuse asemel sobivama näitajana välja pakutud IELT geomeetrilist keskmist. Logaritmitud andmete analüüs näitas, et uuringu R096769-PRE-3001 24. nädalal oli IELT geomeetriline keskmine 60 mg dapoksetiiniannuse rühmas 2,3 minutit ja 30 mg dapoksetiiniannuse rühmas 1,8 minutit ($p < 0,001$) (tabel nr 3). Kõigis III faasi uuringutes, kus IELTd mõõdeti, täheldati 12. nädala IELT geomeetrilise keskmise puhul sarnaseid tulemusi.

**Tabel nr 3. 30 mg ja 60 mg dapoksetiiniannuse ravi võrdlus hinnangute geomeetriliste keskmiste põhjal uuringu lõpu seisuga (viimane algseisundijärgne edasikantud väärtus)
(dapoksetiin – kliinilise efektiivsuse kokkuvõte: ravikavatsuslik analüüsikogum)**

**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

Tundlikkusanalüüsid: tundlikkusanalüüsid teostati efektiivsuse põhimuutujate puhul, mis kõik esindasid konservatiivsemaid eeldusi kui algselt kavandatud analüüsid, kuhu kaasati ravikavatsuslik populatsioon viimase algseisundijärgse edasikantud väärtusega. Kui uuritavaid, kes katkestasid uuringu varases staadiumis, kelle kohta ei olnud algseisundijärgseid andmeid või kelle kohta ei olnud algseisundijärgseid andmeid 9.–12. nädalal, loeti ravile mitteallunuks, kinnitasid kõikide tulemusnäitajate kõik analüüsid dapoksetiiravi kasulikkust. Osutatud analüüsides eeldati, et ükski uuritav, kelle kohta puudusid andmed, sõltumata uuringu katkestamise põhjustest, ei saanud dapoksetiiravist kasu.

Kättesaadavate andmete põhjal otsustas inimravimite komitee, et Priligy 30 mg ja 60 mg annust võtnud patsientidel esines platseeboga võrreldes statistiliselt oluline ravivastus.

Tõstatati küsimus 60 mg tugevuse täiendava kasulikkuse kohta võrreldes 30 mg tugevusega.

Euroopa sihtpopulatsiooni jaoks kõige olulisemas uuringus (R096769-PRE-3001) ei õnnestunud 30 mg ja 60 mg annuse võrdlemisel tõendada esmase tulemusnäitaja (keskmine IELT) statistiliselt olulist erinevust. Samas on mediaan ja geomeetiline keskmine IELT keske suundumuse sobivamad näitajad ja nende tulemusnäitajate puhul saavutati 30 mg ja 60 mg annuse vahel olulised erinevused. Veelgi olulisem on asjaolu, et 60 mg annust manustanute seas oli eri ravivastuse analüüside, sealhulgas esmase ravivastuse analüüside põhjal statistiliselt olulisel määral rohkem ravile allunuid.

Kõikide III faasi uuringute koondanalüüsid näitasid 60 mg annuse olulist paremust 30 mg annuse ees, kui võeti arvesse IELT tulemuste mediaani ja kolmest PRO näitajast kahte, st koondtulemusnäitajat (C2D1) ja CGIC tulemust, mis oli vähemalt „veidi parem”. Keskmise IELT võrdlemisel sellist erinevust ei täheldatud.

Seega vaatamata asjaolule, et statistiliselt olulist erinevust ei täheldatud kõikides analüüsides, saab üldise suundumuse alusel järeldada, et statistiliselt oluline erinevus 30 mg ja 60 mg annuse efektiivsuse vahel on kindlaks tehtud.

Lisaks saab järeldada, et 60 mg annust manustanutest allus ravile umbes kuni 10% rohkem patsiente kui 30 mg annust manustanutest.

Inimravimite komitee jõudis järeldusele, et Priligy 30 mg annus on efektiivsem kui platseebo. 60 mg annuse korral täheldati kõikides analüüsides rohkem või vähem avalduvat sõltuvust annusest. Kindlaks on tehtud 60 mg annuse statistiliselt oluline suurem efektiivsus võrreldes 30 mg annusega. Keskmiselt on toime tagasihoidlik. Siiski esineb eri ravivastuse analüüsides pidev suundumus, et 30 mg annust manustanute seas on platseeboga võrreldes $\geq 12\%$ rohkem ravile allunuid ja 60 mg annust manustanute hulgas on see näitaja 5–10% suurem. Inimravimite komitee on teadlik, et osutatud tulemused on konservatiivsed hinnangud, mis on saadud algseisundi väärtuse edasikandmise teel, et puuduvaid väärtusi üle kanda, st uuritavad, kes katkestasid uuringu enne lõppu, loeti ravile mitteallunuks.

- **Ohutusküsimused**

Vastuväite esitanud liikmesriigid märkisid, et kliinilistes uuringutes 60 mg tugevuse korral täheldatud suurema ravivastusega võrreldes 30 mg tugevusega kaasneb annusest sõltuv kõrvalnähtude sagenemine, eriti süngoobi esinemine, millega kaasneb teadvusekaotus, bradükardia ja asüstoolia.

Enamik III faasi kliinilistes uuringutes registreeritud kõrvalnähte (sealhulgas iiveldus, kõhulahtisus, peapööritus, peavalu, unetus ja väsimus, mis on omased SSRI klassi ravimitele) olid üldjuhul ägedad sümptomaatilised juhud, mis taandusid enamasti iseenesest, olid raskusastmelt kerged või mõõdukad, kestsid lühikest aega ning olid ajaliselt seotud annustamisega.

Kõige sagedamini registreeritud kõrvalnähtudest, mis olid annusest sõltuvad, registreeriti rohkem kui pooled III faasi uuringute topeltpimeda raviperioodi esimese 4 nädala jooksul ja juba alates esimesest annusest ning need tekkisid ja taandusid prognoositavatel ajahetkedel umbes dapoksetiini eeldatava C_{max} ajal (tabel nr 4).

Tabel nr 4. Ravi käigus ilmnenud kõrvalnähud ($\geq 2\%$), mis tekkisid platseebokontrolliga III faasi uuringutes 4 osalemisnädala jooksul (dapoksetiini kliinilise ohutuse kokkuvõte: ravikavatsuslik analüüsikogum)

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 (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.

6081 uuritavast, kellele määrati III faasi uuringutes juhuslikkuse alusel ravi, registreeriti tõsise kõrvalnähu esinemine 41 uuritaval (25 uuritavat raviti dapoksetiiniga, 16 uuritavat sai platseebot). Nende tõsiste kõrvalnähtude puhul ei täheldatud 30 mg ja 60 mg dapoksetiiniannuse vahel platseeboga võrreldes erinevust: platseebo 0,9%; dapoksetiin 30 mg *p.r.n.* 0,6% ja dapoksetiin 60 mg *p.r.n.* 0,5%.

Uuringutes, kus hinnati ravi 60 mg *p.r.n.* ja 60 mg *q.d.* dapoksetiiniga vastavalt kuni 24 ja 9 nädala jooksul, kasutades erimeetodeid, SSRI ravimiklassile omaseid kõrvalnähtusid dapoksetiiravi ajal ei ilmnenud. Paljud osutatud kõrvalnähtudest kuuluvad turustatavate SSRI klassi antidepressantidega seotud ohutusprobleemide hulka, näiteks ravi käigus ilmnenud suitsidaalsus, kliiniliselt olulised meeleoluga seotud kõrvalnähud (sealhulgas depressioon ja ärevus), akatiisia, SSRI võtmise katkestamise sündroom ja seksuaalfunktsiooni kõrvalnähud, mida mõõdeti üldtunnustatud ja valideeritud hindamisskaalade abil, sealhulgas Montgomery-Asbergi depressiooni hindamise skaala (MADRS) ja Becki depressiooniküsimustik II (BDI-II; meeleolu), Hamiltoni ärevuse hindamise skaala (HAM-A; ärevus), Barnesi akatiisia skaala (BARS; akatiisia), ravi katkestamisest tingitud nähtude ja sümptomite küsimustik (DESS; võõrutussündroom) ja ereksioonifunktsiooni rahvusvaheline küsimustik (IIEF; toime seksuaalfunktsioonile), ning suitsidaalsuse hindamise meetodite abil (Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment [C-CASA]).

Sünkoop

Dapoksetiini III faasi uuringutes leiti Holteri monitooringu käigus sünkoobiga seostatavat bradükardiat ja asüstooliat (sealhulgas üks 28sekundilise asüstoolia juhtum). Osutatud leiud näitavad, et dapoksetiini manustamisest tingitud sünkoop on etioloogiliselt vasovagaalne. Vasovagaalset sünkoopi iseloomustab lühiajaline iseenesest mööduv teadvusekaotus, millest taastumine on spontaanne, täielik ja tavaliselt kiire ning mille korral ei ole registreeritud tõsist kaasnevat vigastust. Tüüpilised sünkoobiepisoodid on lühiajalised ja tavaliselt ei kesta need üle 20 sekundi. Dapoksetiini kliinilises arendusprogrammis registreeritud kõrvalnähtude puhul, mis

vastasid MedDRA süsteemis kasutatavatele terminitele „sünkoop“ või „vasovagaalne sünkoop“ (st huvipakkuvad juhud), kandis 7 uuritavat sünkoobi juhu ajal Holteri monitori. Ühelgi osutatud 7 uuritavast ei täheldatud nende juhtude ajal vatsakeste tahhükardiat ega teisi tõsiseid rütmihäireid.

Kliiniliste uuringute ajal täheldati kokku 30 sünkoobi juhtu (huvipakkuvat juhtu). Pool nendest juhtudest loeti arstlikult kinnitatuks (lahendatud sünkoop).

Kõik müügiloa taotluses kirjeldatud sünkoobi juhud, mida III faasi kliinilises arendusprogrammis täheldati, esinesid enne sünkoobi esinemise riski minimeerimiseks rakendatud meetmeid, sealhulgas patsiendile suuniste andmine ja ortostaatiliste toimingute välistamine uuringukavas, mis osutab sellele, et sünkoopi oli võimalik kontrollida patsiendi ja arsti juhendamise/koolituse teel. Pärast seda, kui ettevõtte võttis kahes tol ajal toimivas III faasi uuringus (R096769-PRE-3001 ja R096769-PRE-3003) tarvitusele riski minimeerimise meetmed, nendes uuringutes enam sünkoobiepisoodide ei registreeritud. Osa dapoksetiini kliinilises arendusprogrammis vajalikuks osutunud protseduure (nt veenipunktsioon ja ortostaatiline test), mis võisid kaasa aidata sünkoobi tekkele, ei ole rutiinses kliinilises praktikas eeldatavalt vaja kasutada. Inimravimite komitee märkis ka seda, et III faasi uuringutes kasutati fikseeritud annuste skeemi, mille kohaselt alustati uuritavatel, kes randomiseeriti 60 mg dapoksetiiniannuse ravirühma, ravi 60 mg annusega, aga mitte 30 mg annusega, mida soovitatakse ravimi omaduste kokkuvõttes. Seega erinevalt müügiloa andmise järgsetest tingimustest, kus kõik patsiendid alustavad ravi 30 mg dapoksetiiniannusega, ei saanud III faasi uuringutesse kaasatud patsiendid kasutada kõigepealt madalamat annust, võimalusega alustada suurema annuse võtmist ainult juhul, kui madalamat annust taluti hästi. Ravimi omaduste kokkuvõttes soovitatakse annust tiitrida, et vähendada nende patsientide riski, kes võtavad 60 mg dapoksetiiniannust, ning ühtlasi tõenäosust, et patsiendil võivad rutiinses kliinilises praktikas tekkida raskemad kõrvalnähud, sealhulgas sünkoop.

Sünkoobi esinemine pärast müügiloa andmist

Tõendid Priligy ohutusprofiili kohta kliinilises praktikas pärinevad kahest alljärgnevast täiendavast andmeallikast:

- kõrvalnähtude teatised, mis on kokkuvõtlikult esitatud 5 perioodilises ohutusuaruandes ajavahemikus 17. detsembrist 2008 17. juunini 2011, ja
- suure turustamisjärgse ohutuse jälgimise uuringu (R096769-PRE-4001) andmed.

Pärast müügiloa andmist registreeriti 9 sünkoobi juhtu. Nendest juhtudest neli oli seotud 30 mg annusega ja ülejäänud viis 60 mg annusega. Kõik need juhud on kirjas eespool osutatud 5 perioodilises ohutusuaruandes. Nendest juhtudest 5 olid arstlikult kinnitatud ja 4 kinnitamata. Osutatud juhtumid olid lühiajalised ja taandusid iseenesest ning juhuslikke vigastusi ega pikaajalisi tüsistusi nende korral ei registreeritud. Need 9 juhtumit esinesid tingimustes, kus hinnanguline ekspositsioon oli 1 967 483 kuni 3 934 965 ravikuuri, mis tähendab hinnanguliselt 850 000 ravi saanud patsienti alates Priligy turustamise alustamisest kuni 17. juunini 2011. Alates 2011. aasta veebruarist ei ole seoses Priligy manustamisega sünkoobi juhtude kohta teatise esitatud.

Turustamisjärgse ohutuse jälgimise uuringus (R096769-PRE-4001) on enneaegse ejakulatsiooni raviks 30. juuni 2011. aasta seisuga Priligy saanud 4002 patsienti ja asendusravi 1696 patsienti (nendest 669 võttis suukaudset ravimit), kellelt on kogutud andmed umbes 24 kuu jooksul alates müügiloa andmisest detsentraliseeritud menetluse teel. Selle uuringu andmed tõendavad, et enamikul patsientidest alustatakse ravi dapoksetiiniga vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte soovitusel 30 mg annusega. Registreeritud kõrvalnähud on üldjuhul kerged või ka mõõdukad, mistõttu katkestavad uuringus osalemise vähesed patsiendid.

17 uuringus osalevat patsienti on teatanud tõsistest kõrvalnähtudest (11 Priligyt võtvat patsienti, 6 asendusravimit / mitte Priligyt võtvat patsienti), mida raviarst pidas kõikidel juhtudel raviga mitteseotuks.

Kõnealuses uuringus ei ole ühelgi patsiendil, kellele on määratud Priligy, registreeritud süngoobi-ega vasovagaalse süngoobi juhte. Süngoop registreeriti ühel asendusravimit / mitte Priligyt võtval patsiendil.

Patsiendid, kellele määrati uuringus R096769-PRE-4001 Priligy, vastasid viimasel vaatlusvisiidil küsimustikule, et anda tagasisidet Priligy patsiendivoldiku ja/või patsiendi infolehe arusaadavuse ja kasulikkuse kohta. Praeguseks kogutud andmete põhjal osutasid küsimustiku vastused sellele, et enamik (>98%) patsientidest, kellele anti patsiendivoldik ja patsiendi infoleht, sai sisust aru ja tundis, et info Priligy annustamise, ohutuse ja enneaegse ejakulatsiooni kohta oli piisav.

Olles läbi vaadanud eespool esitatud kättesaadavad andmed ohutuse kohta, märkis inimravimite komitee järgmist.

Pärast harvade süngoobijuhtude esinemist kliinilise arendusprogrammi varastes faasides rakendati III faasi programmis Holteri monitooringut. Kliiniliste uuringute käigus täheldati kokku 30 süngoobijuhtu (huvipakkuvat juhtu). Pooled nendest olid arstlikult kinnitatud (lahendatud süngoop). Osutatud juhtudest vastas rängele meditsiinilisele määratlusele, mille kohaselt peab esinema teadvusekaotus, 8 juhtu, sealhulgas 1 juht, mille korral esines siinussõlme seiskumine (kaasnenud 28sekundilise asüstooliaga). Tuleb märkida, et 60 mg manustamise korral esinenud 6 süngoobijuhust, millega kaasnes teadvusekaotus, 3 juhtu esines uuringus R096769-PRE-3002, kus kõikidele uuritavatele tehti ortostaatilisi toiminguid ja kus võrreldi ainult 60 mg annust ja platseebot, mille vahel randomiseeriti patsiendid suhtes 4:1, mis võis tingida 60 mg annuse vale hindamise.

Pärast müügiloa andmist saadud teatised 9 süngoobijuhu kohta on kirjas perioodilistes ohutusaruannetes, mis kajastavad ohutusandmeid ajavahemikus 17. detsembrist 2008 17. juunini 2011; osutatud juhtudest on 5 arstlikult kinnitatud ja 4 kinnitamata. Kõik juhtumid olid lühiajalised ja taandusid iseenesest ning juhuslikke vigastusi ega pikaajalisi tüsistusi nende korral ei registreeritud. Need 9 juhtumit esinesid tingimustes, kus hinnanguline ekspositsioon oli 1 967 483 kuni 3 934 965 ravikuuri, mis tähendab hinnanguliselt 850 000 ravi saanud patsienti alates Priligy turustamise alustamisest kuni 17. juunini 2011.

Kättesaadavad tõendid näitavad, et rakendatud riski minimeerimise meetmed on efektiivselt süngoobijuhte vähendanud:

- teatavad riski minimeerimise meetmed (nt patsiendile suuniste andmine, ortostaatiliste toimingute välistamine) võeti tarvitusele juba III faasi arendusprogrammi ajal, misjärel ei registreeritud kliinilises programmis enam ühtegi süngoobiepisoodi;
- turustamisjärgsetes tingimustes, kus ravimit on manustanud hinnanguliselt 850 000 patsienti, on teatatud ainult 9 süngoobijuhust, millest 5 on arstlikult kinnitatud ja 4 kinnitamata. Kõik osutatud juhtumid olid lühiajalised ja taandusid iseenesest;

- turustamisjärgse ohutuse jälgimise uuringu (R096769-PRE-4001) vaheandmed (4002 Priligyga ravitud patsienti) näitavad järgmist:
 - ühestki süngoobijuhust ei ole teatatud;
 - 92%-le patsientidest määrati ravi vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele, st ravi alustati 30 mg annusega;
 - rohkem kui 98% patsientidest, kellele oli määratud Priligy, leidis, et patsiendivoldik ja patsiendi infoleht olid arusaadavad, ja tundis, et info Priligy annustamise ja ohutuse kohta oli kasulik.

Üldine arutelu ning kasulikkuse ja riski suhte hindamine

Efektiivsusega seoses jõudis inimravimite komitee kättesaadavate andmete põhjal järeldusele, et Priligy 30 mg ja 60 mg annust võtnud patsientidel esines võrreldes platseebot saanud patsientidega statistiliselt oluline ravivastus. 60 mg tugevuse täiendava kasulikkuse puhul ilmnas, et 30 mg ja 60 mg annuse keskmiste IELT väärtuste (või IELT tulemuste mediaanide) erinevus oli marginaalne. Konservatiivsetes ravivastuse analüüsid, mis põhinesid IELT andmetel ning patsientide ja partnerite kirjeldatud tulemustel, oli aga 60 mg annuse rühmas ravile allunute osakaal 5–10% suurem kui 30 mg annuse rühmas.

Ohutusega seoses olid kliinilistes uuringutes registreeritud peamised kõrvalnähud iiveldus, kõhulahtisus, pearinglus, peavalu, unetus ja väsimus, mis on iseloomulikud SSRI klassi ravimitele. Peamine ohutusprobleem oli seotud süngoobi esinemisega, põhiliselt 60 mg tugevuse korral. Siiski osutus algselt täheldatud suurem süngoobirisk III faasi programmis kasutusele võetud riski minimeerimise meetmetega kontrollitavaks. Ravimiinfosse lisatud tekstis järeldati ja algses detsentraliseeritud menetluses jõuti kokkuleppele, et 60 mg annuse kasulikkus on suurem kui sellega kaasnevad riskid. Seda järeldust kinnitab asjaolu, et turustamisjärgse ohutuse jälgimise uuringus ei ole teatatud ühestki süngoobijuhust ja turustamisjärgsetes tingimustes, kus ravimit on manustanud hinnanguliselt 850 000 patsienti, on teatatud ainult viiest arstlikult kinnitatud süngoobijuhust, mis kõik on olnud lühiajalised ja taandunud iseenesest.

Kokkuvõttes on osal patsientidest, kelle ravivastus 30 mg tugevusele on ebapiisav, 60 mg annusega võimalik saavutada märkimisväärselt parem ravivastus. On näidatud, et võimalik suurem süngoobi tekkerisk on asjakohaste riski minimeerimise meetmete rakendamisega kontrollitav. Seetõttu jõudis inimravimite komitee järeldusele, et Priligy 30 mg ja 60 mg annuse kasulikkus on suurem kui kaasnevad riskid.

Positiivse arvamuse ning märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

- Inimravimite komitee vaatas läbi esildise, mille Rootsi esitas Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 alusel.
- Inimravimite komitee vaatas läbi kõik müügiloa hoidja esitatud kättesaadavad andmed, mis esitati Priligy 60 mg õhukese polümeerikattega tablettide efektiivsuse tõendamiseks võrreldes Priligy 30 mg õhukese polümeerikattega tablettidega.
- Inimravimite komitee vaatas läbi kõik müügiloa hoidja esitatud kättesaadavad andmed Priligy ohutuse, täpsemalt 60 mg õhukese polümeerikattega tablettide ja registreeritud süngoobijuhtude kohta.
- Inimravimite komitee jõudis järeldusele, et 60 mg tugevusega on osal patsientidest, kelle ravivastus 30 mg tugevusele on ebapiisav, võimalik saavutada märkimisväärselt parem

ravivastus, ning tõendati, et võimalik suurem süngoobi tekkerisk on asjakohaste riski minimeerimise meetmetega kontrollitav.

Seetõttu jõudis inimravimite komitee järeldusele, et Priligy 30 mg ja 60 mg õhukese polümeerikattega tablettide kasulikkus on suurem kui nendega kaasnevad riskid.

Inimravimite komitee andis välja positiivse arvamuse, milles soovitatakse Priligy 30 mg ja 60 mg õhukese polümeerikattega tablettidele anda müügiluba vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele, mille lõplik versioon kinnitati koordineerimisrühma arutelu tulemusena. Viiteliikmesriigi muudetud märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.