

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Priligy 30 mg filmdragerade tabletter
Priligy 60 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne: [Laktos](#)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

De filmdragerade tabletterna innehållande 30 mg är ljusgrå, runda, konvexa och präglade med "30" inuti en triangel på ena sidan.

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

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Priligy är indicerat för behandling av [prematurl ejakulation \(PE\)](#) hos män i åldern 18 till 64 år.

Följande villkor var uppfyllda i de kliniska studierna på PE:

- en latenstid för intravaginal ejakulation (IELT) på mindre än två minuter, och
- ständig eller återkommande ejakulation vid minimal sexuell stimulering före, under eller strax efter penetration och innan patienten önskar, och
- påtaglig personlig ångslan eller relationssvårigheter till följd av PE, och
- dålig ejakulationskontroll.

4.2 Dosering och administreringsätt

För [oral](#) användning. Tabletterna ska sväljas hela för att undvika den bittra smaken. Det rekommenderas att tabletterna tas med minst ett fullt glas vatten. Patienterna ska uppmanas att undvika situationer som kan leda till skador, däribland fordonskörning eller användning av farliga maskiner, om [synkope](#) eller dess prodromalsymtom såsom yrsel eller svimningskänsla skulle uppstå (se avsnitt 4.4).

Vuxna män (18 till 64 år)

Innan behandlingen påbörjas ska läkaren ta en noggrann medicinsk **anamnes** inriktad på tidigare ortostatiska händelser och även utföra ett ortostatiskt test (**blodtryck** och **pulsfrekvens**, i liggande och stående ställning). Om patientens uppgifter visar en **anamnes** som tyder på ortostatiska reaktioner eller om ett ortostatiskt test visar på denna typ av reaktion, bör behandling med Priligy undvikas.

Rekommenderad begynnelsesdos för alla patienter är 30 mg som tas vid behov ca 1 till 3 timmar före sexuell aktivitet. Maximal rekommenderad behandlingsfrekvens är en gång var 24:e timme. Om effekten av 30 mg är otillräcklig och **biverkningarna** är acceptabla, kan **dosen** ökas till den högsta rekommenderade **dosen** på 60 mg.

Om patienten har fått ortostatiska reaktioner med begynnelsesdosen bör **dosen** inte ökas till 60 mg.

Priligy kan tas oberoende av måltider (se avsnitt 5.2).

Läkare som väljer att använda Priligy för behandling av **prematur** ejakulation bör bedöma riskerna och de patientrapporterade fördelarna med läkemedlet efter de första fyra behandlingsveckorna eller efter 6 **doser** för att uppskatta risk/nytta-balansen för patienten och för att bestämma om det är lämpligt att fortsätta behandlingen med Priligy.

Äldre (65 år och äldre)

Priligys säkerhet och verkan har inte fastställts hos patienter i åldern 65 år eller äldre, eftersom det endast finns begränsade data tillgängliga för denna population (se avsnitt 5.2).

Barn och ungdomar

Priligy ska inte användas av personer under 18 års ålder.

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

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

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

Patienter behandlade med måttliga eller potenta hämmare av CYP3A4

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.

Signifikanta patologiska hjärtsjukdomar såsom:

- **Hjärtsvikt** (NYHA-klass II-IV)
- **Överledningsavvikelser** (**AV-block** II-III eller sjuk sinusknuta) som inte behandlas med permanent pacemaker.
- **Signifikant ischemisk hjärtsjukdom**
- **Signifikant klaffsjukdom**

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

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

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

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

Måttligt och kraftigt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Priligy är endast indicerat hos män med PE. Säkerheten har inte fastställts och det finns inte några data på ejakulationsfördröjande effekter hos män utan PE.

Användning tillsammans med "recreational drugs"

Patienterna bör rådas att inte använda Priligy tillsammans med "recreational drugs". "Recreational drugs" med serotonerg aktivitet, såsom ketamin, metylendioximetamfetamin (MDMA) och lysergsyradietylamid (LSD) kan ge potentiellt allvarliga biverkningar om de kombineras med Priligy. Dessa biverkningar omfattar, men är inte begränsade till, arytmier, hypertermi och serotonergt syndrom. Användning av Priligy tillsammans med "recreational drugs" med sedativa egenskaper såsom narkotika och bensodiazepiner kan ytterligare ökasomnolens och yrsel.

Etanol

Kombinationen alkohol och dapoxetin kan öka alkoholrelaterade neurokognitiva effekter och även öka neurokardiogena biverkningar, såsom synkope, och därmed öka risken för skada genom olyckshändelse. Patienterna bör därför rådas att undvika alkohol då de använder Priligy (se avsnitt 4.5 och 4.7).

Synkope

Frekvensen av synkope, definierad som medvetandeförlust i det kliniska utvecklingsprogrammet för Priligy, varierade beroende på vilken population som studerades, från 0,06 % (30 mg) till 0,23 % (60 mg) för de patienter som ingick i placebokontrollerade kliniska fas 3-prövningar, till 0,64 % (alla doser tillsammans) för fas 1-studier på friska frivilliga utan PE.

Möjliga prodromalsymtom såsom illamående, yrsel/svinningskänsla och svettning rapporterades oftare hos patienter som behandlades med Priligy jämfört med placebo. Hos patienter som fick 30 mg Priligy i kliniska fas 3-prövningar rapporterades illamående hos 11,0 %, yrsel hos 5,8 % och hyperhidros/svettning hos 0,8 %. Hos patienter som fick 60 mg Priligy i kliniska fas 3-prövningar rapporterades illamående hos 21,2 %, yrsel hos 11,7 % och hyperhidros/svettning hos 1,5 %. Dessutom förefaller synkope och

möjliga prodromalsymtom vara dosberoende, vilket visades genom högre förekomst hos patienter som behandlades med doser som var högre än de rekommenderade i kliniska fas 3-prövningar.

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

Kombinationen alkohol och dapoxetin kan öka neurokardiogena *biverkningar* såsom *synkope*, och därigenom öka risken för skada genom olyckshändelse. Patienter bör därför rådas att undvika alkohol då de använder Priligy.

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

Ortostatisk hypotoni

Ett ortostatiskt test bör utföras innan behandling påbörjas. Vid tidigare dokumenterad eller misstänkt *ortostatisk* reaktion bör behandling med Priligy undvikas (se avsnitt 4.2).

Ortostatisk hypotoni har rapporterats i *kliniska prövningar*. Förskrivaren bör i förväg uppmana patienten att, om han upplever möjliga prodromalsymtom såsom svimningskänsla strax efter att han har rest sig upp, omedelbart lägga sig ned så att huvudet befinner sig lägre än resten av kroppen eller sätta sig ned med huvudet mellan benen tills symtomen har försvunnit. Förskrivaren bör även informera patienten om att han inte ska resa sig upp snabbt efter att ha legat eller suttit en längre stund. Dessutom bör Priligy förskrivas med försiktighet till patienter som tar läkemedel med kärilvidgande egenskaper (såsom alfa-adrenerga receptorantagonister, nitrater, PDE5-hämmare) på grund av eventuellt minskad *ortostatisk* tolerans (se avsnitt 4.5).

Måttliga CYP3A4-hämmare

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

Potentia CYP2D6-hämmare

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

Själv mord/själv mordstankar

Antidepressiva medel, däribland SSRI, ökade risken jämfört med placebo när det gällde själv mordstankar och själv mordsbenägenhet i korttidsstudier på barn och ungdomar med egentlig depression och andra psykiska störningar. Korttidsstudierna visade inte någon ökad risk för själv mordsbenägenhet med antidepressiva medel jämfört med placebo hos vuxna äldre än 24 år. I kliniska prövningar med Priligy för behandling av prematur ejakulation fanns det ingen tydlig indikation på behandlingsutlöst själv mordsbenägenhet.

Mani

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

Krampanfall

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

Användning hos barn och ungdomar under 18 års ålder

Priligy ska inte användas av personer under 18 års ålder.

Komorbid depression och psykiska störningar

Män med bakomliggande tecken och symtom på depression bör utvärderas före behandling med Priligy för att utesluta icke diagnostiserade depressioner. Samtidig behandling med Priligy och antidepressiva medel, däribland SSRI och SNRI, är **kontraindicerad** (se avsnitt 4.3). Pågående behandling av depression eller ångest bör inte avbrytas för att påbörja behandling av PE med Priligy. Priligy är inte indicerat för psykiska störningar och ska inte användas hos män med sådana störningar, såsom schizofreni, eller de som lider av **avkomorbid** depression, eftersom man inte kan utesluta att depressionssymtomen förvärras. Detta kan bero på den bakomliggande psykiska störningen eller vara ett resultat av läkemedelsbehandlingen. Läkare bör uppmana patienterna att alltid rapportera oroande tankar eller känslor, och om tecken och symtom på depression utvecklas under behandling ska Priligy seponeras.

Blödning

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

Nedsatt njurfunktion

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

Utsättningseffekter

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

En **dubbelblind, klinisk prövning** på patienter med PE, vilken var utformad för att utvärdera utsättningseffekter efter 62 dagars **dosering** dagligen eller vid behov med 60 mg Priligy, visade dock inte några tecken på utsättningssyndrom och endast obetydliga tecken på utsättningssymtom med endast en svagt förhöjd **incidens** av lindrig eller måttlig insomni och yrsel rapporterad hos patienter som bytte till **placebo** efter daglig **dosering** (se avsnitt 5.1). Överensstämmande resultat observerades i en **andradubbelblind, klinisk prövning** med en 24-veckors behandlingsfas med **doser** på 30 och 60 mg vid behov, följt av en period med utsättningsbedömning under en vecka.

Laktosintolerans

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Potentiell interaktion med monoaminoxidashämmare

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

Potentiell interaktion med tioridazin

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

Läkemedel/naturläkemedel med serotonerga effekter

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

CNS-aktiva läkemedel

Användning av Priligy i kombination med CNS-aktiva läkemedel har inte utvärderats systematiskt hos patienter med prematur ejakulation. Därför bör försiktighet iaktas om samtidig administrering av Priligy och sådana läkemedel krävs.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av samtidigt administrerade läkemedel på dapoxetins farmakokinetik

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

CYP3A4-hämmare

Potentia CYP3A4-hämmare

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

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

Samtidig användning av Priligy och potentia CYP3A4-hämmare, såsom ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, sakvinavir, telitromycin, nefazodon, nelfinavir och atazanavir är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Måttliga CYP3A4-hämmare

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

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

Potenta CYP2D6-hämmare

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

PDE5-hämmare

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

Effekter av dapoxetin på farmakokinetiken för samtidigt administrerade läkemedel

Tamsulosin

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

Läkemedel som metaboliseras av CYP2D6

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

Läkemedel som metaboliseras av CYP3A4

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

Läkemedel som metaboliseras av CYP2C19

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

Läkemedel som metaboliseras av CYP2C9

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

Warfarin

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

Etanol

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

4.6 Gravitet och amning

Priligy är inte indicerat för användning av kvinnor.

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dapoxetin har mindre eller måttliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel, störd uppmärksamhet, **synkope**, dimsyn och **somnolens** har rapporterats hos patienter som har fått dapoxetin i **kliniska prövningar**. Patienterna bör därför uppmanas att undvika situationer där skada kan uppstå, däribland att framföra fordon eller använda farliga maskiner.

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

4.8 Biverkningar

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

Synkope, definierat som medvetandeförlust, har rapporterats i **kliniska prövningar** och anses vara läkemedelsrelaterad. Flertalet fall inträffade under de första 3 timmarna efter **dosering**, efter den första **dosen** eller i samband med studierelaterade procedurer på kliniken (såsom blodprovstagning och ortostatiska manövrar och blodtrycksmätningar). Prodromalsymtom föregick oftast **synkope** (se avsnitt 4.4).

Ortostatisk hypotoni har rapporterats i **kliniska prövningar** (se avsnitt 4.4).

De vanligaste läkemedelsbiverkningar som rapporterades under **kliniska prövningar** var huvudvärk, yrsel, illamående, diarré, insomni och trötthet. De vanligaste **biverkningarna** som ledde till seponering var illamående (2,2 % av de patienter som behandlades med Priligy) och yrsel (1,2 % av de patienter som behandlades med Priligy).

Tabell 1 presenterar de **biverkningar** som har rapporterats.

Tabell 1: Biverkningsfrekvenser

Organsystem	Biverkningar		
	Mycket Vanliga ($\geq 1/100$,	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$,	Sällsynta ($\geq 1/10000$,

	($>1/10$ <math><1/10))	<math><1/100)	<math><1/1000)
Psykiska störningar		Insomni, ångest, agitation, rastlöshet, minskad libido, onormala drömmar	Depression, nedstämdhet, nervositet, mardrömmar, sömnstörningar, bruxism, euforisk sinnesstämning, likgiltighet, apati, humörförändring, insomningssvårigheter, svårigheter att bibehålla sömnen, anorgasmi, förvirringstillstånd, spänd vaksamhet, onormala tankar, desorientering, förlust av libido
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk	Somnolens, störd uppmärksamhet, tremor, parestesi	Dysgeusi, hypersomni, letargi, se Yrsel vid ansträngning, plötsliga sömnattacker
Ögon		Dimsyn	Mydriasis, synstörning
Öron och balansorgan		Tinnitus	Vertigo
Hjärtat			Sinusal arrest, sinusbradykardi, takykardi
Blodkärl		Rodnad	Blodvallningar, hypotoni, systolisk hypertoni
Andningsvägar, bröstorgans och mediastinum		Täppta bihålor, gäspningar	
Magtarmkanalen	Illamående	Diarré, muntorrhet, kräkningar, förstoppning, buksmärta, övre buksmärta, dyspepsi, flatulens, magbesvär, utspänd buk	Bukobehag, epigastriskt obehag Brådsakande tarmtömningar
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros	Klåda, kallsvettning
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Erektildysfunktion	Misslyckad ejakulation, parestesi i genitalierna hos män, orgasmstörningar hos män
Allmänna symtom och/eller		Trötthet, irritabilitet	Asteni, värmekänsla, känsla av att vara stirrig, känsla av att vara onormal, känsla av

symtom vid administreringstället	berusning
Undersökningar	Förhöjtblodtryck Ökad hjärtfrekvens, förhöjt diastoliskt blodtryck, förhöjt ortostatiskt blodtryck

De biverkningar som rapporterades i öppna långtidsprövningar överensstämde med de som rapporterades i de dubbelblinda studierna och inga ytterligare biverkningar rapporterades.

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

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

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Dapoxetins verkningsmekanism vid prematur ejakulation antas vara kopplad till hämning av neuronalt återupptag av serotonin och den följande förstärkningen av neurotransmittorns effekt på pre- och postsynaptiska receptorer.

Ejakulation hos människa medieras främst av det sympatiska nervsystemet. Den ejakulatoriska banan utgår från ett reflexcentrum i ryggmärgen och medieras av hjärnstammen, som initialt påverkas av ett antal kärnor i hjärnan (mediala preoptiska och paraventrikulära kärnor). Hos råtta hämmar dapoxetin den ejakulatoriska utstötningsreflexen genom att verka på supraspinal nivå där den laterala paragigantocellulariskärnan (LPGi) är en nödvändig hjärnstruktur för effekten. Postganglionära sympatiska fibrer som innerverar sädesblåsorna, sädesledaren, prostata, de bulbouretrala musklerna och blåshalsen får dem att kontrahera sig på ett koordinerat sätt för att uppnå ejakulation. Dapoxetin modulerar

									12	24
Placebo	382	339	332	280	238	221	195	182	339	339
DPX 30 mg vid behov	385	363	356	303	264	240	221	218	363	363
DPX 60 mg vid behov	387	355	347	287	249	229	214	198	355	355

Behandlingsgrupp: --- . Placebo, - · - . DPX 30 mg vid behov, ——. DPX 60 mg vid behov
 Slutpunkt (TRT v.12) = LPOCF till vecka 12. Slutpunkt (TRT v.24) = LPOCF till vecka 24.
 LPOCF = last post-baseline observation carried forward (sista noterade studiedata efter baslinjen)

Förutom det primära effektmåttet genomsnittlig IELT visades betydelsefull behandlingsnytta för patienten i ovanstående studie, med hjälp av en definition av behandlingssvar, vilken var sammansatt av en ökning av ejakulationskontrollen i minst 2 steg och en minskning av ejakulationsrelaterad ängslan i minst 1 steg. En statistiskt signifikant större procentandel patienter svarade i var och en av Priligy-grupperna jämfört med placebo i början av vecka 4 och fram till och med vecka 24 ($p=0,003$ för dapoxetin 30 mg jämfört med placebo vid vecka 16, alla andra jämförelser $p\leq 0,001$). En signifikant minskning av patientens ängslan och en signifikant förbättring av patientens tillfredsställelse vid samlag observerades också. Förbättringarna vid vecka 12 och 24 avseende de sekundära effektmåten visas i tabell 2.

Tabell 2: Procentandel patienter med förbättringar av sekundära effektmått; studie R096769-PRE-3001

	Placebo	Priligy 30 mg	Priligy 60 mg
Sekundära effektmått (vid LPOCF)*	%	%	%
Sammansatt behandlingssvar (förändring ≥ 2 av kontroll och ≤ -1 av ängslan)	(n=346)	(n=359)	(n=353)
Vecka 12	12,1	27,3*	34,0*
Vecka 24	13,0	25,3*	37,1*
Förändring ≤ -1 av ängslan	(n=347)	(n=360)	(n=353)
Vecka 12	46,1	63,1*	65,4*
Vecka 24	47,8	60,0*	68,6*
Förändring ≥ 1 av tillfredsställelse	(n=347)	(n=359)	(n=353)
Vecka 12	31,7	51,3*	56,1*
Vecka 24	35,7	48,5*	55,8*

* p-värde $<0,001$ för Priligy jämfört med placebo; LPOCF = last post-baseline observation carried forward (sista noterade studiedata efter baslinjen)

Tabell 3 visar fördelningen av responsutfall efter behandlingsgrupp för resultatmålet patientens CGIC (Clinical Global Impression of Change), i vilket patienterna ombads jämföra sin prematura ejakulation med den i början av studien, och där svarsalternativen sträckte sig från mycket bättre till mycket sämre.

Tabell 3: Sammanfattning av CGIC vid vecka 24 (LPOCF)*; studie R096769-PRE-3001

CGIC, responsutfall	Placebo n (%)	Priligy 30 mg n (%)**	Priligy 60 mg n (%)**
Ingen förändring eller sämre***	236 (68,0 %)	152 (42,3 %)	97 (27,6 %)
Något bättre	57 (16,4 %)	97 (27,0 %)+	117 (33,2 %)+
Bättre	41 (11,8 %)	74 (20,6 %)	96 (27,3 %)
Mycket bättre	13 (3,7 %)	36 (10,0 %)	42 (11,9 %)
Totalt	347 (100 %)	359 (100 %)	352 (100 %)

*LPOCF = last post-baseline observation carried forward (sista noterade studiedata efter baslinjen)

**Tvåsidigt p-värde < 0,001 för både Priligy 30 mg jämfört med placebo och Priligy 60 mg jämfört med placebo (utfört med van Elteren test som kontrollerar baslinjens IELT stratum och poolat centrum som visade att fördelningen av CGIC i Priligy-grupperna var statistiskt signifikant bättre än i placebogruppen).

***Ingen förändring eller sämre omfattar ingen förändring, något sämre, sämre eller mycket sämre

+Minst något bättre CGIC-responsfrekvens: Placebo (32 %), Priligy 30 mg (57,7 %) och Priligy 60 mg (72,4 %) med p-värde < 0,0001 för Priligy 30 mg jämfört med placebo och Priligy 60 mg jämfört med placebo

Utsättningseffekterna vid kronisk dosering dagligen och vid behov med 60 mg Priligy vid behandling av prematurejakulation utvärderades i en placebokontrollerad, dubbelblind studie med parallella grupper, i vilken 1 238 patienter randomiserades. Patienterna fick placebo eller 60 mg Priligy en gång dagligen eller vid behov i 62 dagar, följt av en period med utsättningsbedömning under 7 dagar med ytterligare behandling med Priligy eller placebo. Utsättningseffekterna efter abrupt avbruten behandling mättes med hjälp av DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms), ett skattningsinstrument för kliniker, vilket frågar om symtom och tecken i samband med seponering av serotoninåterupptagshämmare. För varje patient definierades seponeringssyndrom som en ökning i DESS-poängen varje vecka med minst 4 poäng från dag 63 till dag 70. I denna studie fanns det inga tydliga bevis på seponerings(utsättnings)syndrom vid abrupt seponering av behandling med Priligy. I överensstämmelse med avsaknaden av seponeringssyndrom baserat på DESS, visade biverkningsdata obetydliga tecken på utsättningssymtom. Liknande resultat observerades i en andra dubbelblind, klinisk prövning med en 24-veckors behandlingsfas med doser på 30 och 60 mg vid behov, följt av en period med utsättningsbedömning under en vecka.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Dapoxetin absorberas snabbt med maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) ca 1-2 timmar efter tablettintag. Den absoluta biotillgängligheten är 42 % (spridning 15-76 %).

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

Distribution

Mer än 99 % av dapoxetin är bundet **in vitro** till humana serumproteiner. Den aktiva **metaboliten** desmetyldapoxetin (DED) är proteinbundet till 98,5 %. Dapoxetin förefaller ha snabb distribution med en genomsnittlig **distributionsvolym** vid **steady state** på 162 liter. Efter intravenös **administrering** till människa, var de genomsnittliga uppskattade värdena för dapoxetins initiala, intermediära och terminala **halveringstid** 0,10, 2,19 respektive 19,3 timmar.

Biotransformation

In vitro-studier tyder på att dapoxetin elimineras via flera enzymssystem i lever och njurar, främst CYP2D6, CYP3A4 och flavinmonooxygenas (FMO1). Efter **oral dosering** i **en klinisk studie**, utformad för att undersöka **metabolismen** av ^{14}C -dapoxetin, metaboliserades dapoxetin i hög grad till flera **metaboliter** främst via följande biotransformationsvägar: N-oxidation, N-demetylering, naftylhydroxylering, glukuronidering och sulfatering. Det fanns bevis på presystemisk första-passagemetabolism efter **oral administrering**.

Oförändrat dapoxetin och dapoxetin-N-oxid var de viktigaste cirkulerande substanserna i **plasma**. **In vitro**-studier visar att dapoxetin-N-oxid var inaktivt i en serie bindnings- och transportörstudier. Andra **metaboliter** är DED och didesmetyldapoxetin, vilka utgör mindre än 3 % av de cirkulerande läkemedelsrelaterade substanserna. Bindningsstudier **in vitro** indikerar att DED är lika **potent** som dapoxetin och att didesmetyldapoxetin har ca 50 % av dapoxetins potens. Exponeringen av obundet DED är ungefär 1/2 av exponeringen av fritt dapoxetin. C_{max} för obundet DED uppskattas vara 20-25 % av C_{max} för dapoxetin i frånvaro av inre (demografiska) eller yttre faktorer som kan förändra exponeringsnivåerna. **Halveringstiden** för DED är liknande den för dapoxetin.

Eliminering

Dapoxetins **metaboliter** eliminerades främst i urinen som konjugat. Oförändrad aktiv substans påvisades inte i urinen. Dapoxetin elimineras snabbt, vilket visas genom en låg

koncentration (mindre än 5 % av maximum) 24 timmar efter dosering. Det förekom minimal ackumulering av dapoxetin efter daglig dosering. Den terminala halveringstiden är ca 19 timmar efter oral administrering.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

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

Etnisk tillhörighet

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

Äldre (65 år och äldre)

Analyser av en klinisk farmakologisk studie med en engångsdos på 60 mg dapoxetin visade inte några signifikanta skillnader med avseende på farmakokinetiska parametrar (C_{max} , AUC_{inf} , T_{max}) mellan friska äldre män och friska unga vuxna män.

Nedsatt njurfunktion

I en klinisk farmakologisk studie med en engångsdos på 60 mg dapoxetin observerades inte någon korrelation mellan kreatininclearance och dapoxetin C_{max} eller AUC_{inf} hos patienter med lindrigt (kreatininclearance 50 till 80 ml/min), måttligt (kreatininclearance 30 till < 50 ml/min) och kraftigt (kreatininclearance < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion. Dapoxetins farmakokinetik har inte utvärderats hos patienter i dialys. Det finns begränsade data på patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för dapoxetin och DED är oförändrad hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. För patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B), ökar C_{max} för obundet dapoxetin med 55 % och AUC med 120 %. Obundet C_{max} och AUC för den aktiva fraktionen var oförändrad respektive dubblerad.

Vid kraftigt nedsatt leverfunktion var C_{max} för obundet dapoxetin oförändrat men AUC ökade mer än 3-faldigt. AUC för den aktiva fraktionen ökade flerfaldigt (se avsnitt 4.2 och 4.3).

CYP2D6-polymorfism

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

Plasmakoncentrationerna av dapoxetin och DED hos ultrasnabba CYP2D6-metaboliserare förväntas vara minskade.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Tablettdragering:

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-PE-PVDC/Alu-bliester i vikbara förpackningar om 1, 2, 3 och 6 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag AB
Box 7073
192 07 Sollentuna
Sverige

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30 mg: 26319
60 mg: 26320

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2009-02-06

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2010-03-16