

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ПРІЛІДЖИ® 30 мг / ПРІЛІДЖИ® 60 мг**

**(PRILIGY® 30 mg / PRILIGY® 60 mg )**

### **Склад:**

*діюча речовина:* дапоксетин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дапоксетину гідрохлориду 33,6 мг або 67,2 мг, що відповідає дапоксетину 30 мг або 60 мг відповідно;

допоміжні речовини: ядро: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кроскармелози натрієва сіль, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

*оболонка:*

- таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг: Powder Grey 4 (лактози моногідрат, гіпромелоза, титану діоксид (E 171), триацетин, заліза оксид чорний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172));
- таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг: Powder Grey 3 (лактози моногідрат, гіпромелоза, титану діоксид (E 171), триацетин, заліза оксид чорний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172)).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

- таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг: сірі, круглі, опуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «30» всередині трикутника на одній стороні і чистою зворотною стороною;
- таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг: сірі, круглі, опуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «60» всередині трикутника на одній стороні і чистою зворотною стороною.

**Фармакотерапевтична група.** Інші урологічні засоби.

Код АТХ G04B X14.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

#### Механізм дії.

Дапоксетин є сильнодіючим селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну (SSRI) з  $IC_{50}$  1,12 нМ, тоді як його основні метаболіти, десметилдапоксетин ( $IC_{50} < 1,0$  нМ) та дидесметилдапоксетин ( $IC_{50} = 2,0$  нМ), еквівалентні або менш потужні (дапоксетин-N-оксид ( $IC_{50} = 282$  нМ)).

Еякуляція у людини регулюється, в першу чергу, симпатичною нервовою системою. Еякуляцію запускає спінальний рефлекторний центр за участю стовбура мозку, на який виявляє первинний вплив ряд ядер мозку (медіальні преоптичні і паравентрикулярні ядра). Механізм дії дапоксетину при передчасній еякуляції, імовірно, пов'язаний з інгібуванням зворотного захоплення серотоніну нейронами і подальшим посиленням впливу нейромедіаторів на пре-і постсинаптичні рецептори.

#### Клінічна ефективність і безпека.

Ефективність Пріліджи® при лікуванні передчасної еякуляції була встановлена при проведенні п'яти подвійно сліпих клінічних досліджень з контролем плацебо, в рамках яких був рандомізований загалом 6081 пацієнт. Вік пацієнтів був від 18 років. За 6 місяців до включення зазначених осіб у дослідження у них в більшості статевих актів була передчасна еякуляція, яка визначалася відповідно до діагностичних критеріїв DSM-IV (Керівництво з діагностики і статистики психічних розладів): короткий час настання еякуляції (латентний час інтравагінальної еякуляції [IELT; час від вагінальної penetрації до моменту інтравагінальної еякуляції] становить менше ніж дві хвилини, що вимірювалося з використанням секундоміра в чотирьох дослідженнях), слабкий контроль над еякуляцією, а також обумовлені таким станом значний стрес або складнощі в міжособистісних стосунках.

Особи з іншими видами статевої дисфункції, включаючи еректильну дисфункцію, а також особи, які застосовують інші лікарські засоби для лікування ПЕ, були виключені з усіх досліджень.

Результати всіх рандомізованих досліджень зіставні. Ефективність спостерігалася після 12 тижнів лікування. Одне дослідження включало пацієнтів як з країн ЄС, так і з інших країн, тривалість їхнього лікування дорівнювала 24 тижням. У дослідженні 1162 пацієнти були рандомізовані: 385 приймали плацебо, 388 пацієнтів приймали Пріліджи® 30 мг у разі потреби, 389 пацієнтів приймали Пріліджи® 60 мг у разі потреби. Середні значення і середній IELT (Intravaginal Ejaculatory Latency Time - інтравагінальний латентний час еякуляції) в кінці дослідження представлено в таблиці 1, а загальний розподіл пацієнтів, які досягли принаймні певного рівня середнього показника IELT в кінці дослідження, представлено в таблиці 2. Інші дослідження та сукупний аналіз даних на 12-му тижні дали схожі результати.

Таблиця 1. Середні значення та медіана показника IELT в кінці дослідження, обчислені методом найменших квадратів\*

| Середній IELT | Плацебо | Пріліджи® 30 мг | Пріліджи® 60 мг |
|---------------|---------|-----------------|-----------------|
|---------------|---------|-----------------|-----------------|

|   |         |                           |                          |
|---|---------|---------------------------|--------------------------|
| Медіана   | 1,05 хв | 1,72 хв                   | 1,91 хв                  |
| Різниця в порівнянні з плацебо [95 % CI]                |         | 0,6 хв **<br>[0,37; 0,72] | 0,9 хв**<br>[0,66; 1,06] |
| Середнє значення, обчислене методом найменших квадратів | 1,7 хв  | 2,9 хв                    | 3,3 хв                   |
| Різниця в порівнянні з плацебо [95 % CI]                |         | 1,2 хв **<br>[0,59; 1,72] | 1,6 хв**<br>[1,02; 2,16] |

\* Фонове (вихідне) значення, перенесене на пацієнтів, стосовно яких немає початкових даних.

\*\* Різниця була статистично значущою (значення  $p \leq 0,001$ ).

Таблиця 2. Пацієнти, які досягли принаймні характерного рівня середнього IELTS в кінці дослідження\*

| IELT (хвилини) | Плацебо % | Пріліджи® 30 мг % | Пріліджи® 60 мг % |
|----------------|-----------|-------------------|-------------------|
| ≥1,0           | 51,6      | 68,8              | 77,6              |
| ≥2,0           | 23,2      | 44,4              | 47,9              |
| ≥3,0           | 14,3      | 26,0              | 37,4              |
| ≥4,0           | 10,4      | 18,4              | 27,6              |
| ≥5,0           | 7,6       | 14,3              | 19,6              |
| ≥6,0           | 5,0       | 11,7              | 14,4              |
| ≥7,0           | 3,9       | 9,1               | 9,8               |
| ≥8,0           | 2,9       | 6,5               | 8,3               |

\*Вихідне значення, перенесене на пацієнтів з відсутністю вихідних даних.

Величина подовження IELTS була пов'язана з вихідним IELTS і була непостійною в окремих пацієнтів: клінічна значимість ефективності лікування Пріліджи® була продемонстрована у наведених показниках ефективності та аналізі даних пацієнтів з терапевтичним ефектом.

Пацієнт з терапевтичним ефектом визначався як такий, що мав принаймні 2 категорію збільшення в контролі еякуляції плюс принаймні 1 категорію зменшення розладів еякуляції. Статистично більшість пацієнтів мали терапевтичний ефект у кожній з груп застосування Пріліджи® в порівнянні з групою плацебо в кінці дослідження: тиждень 12 або 24. Спостерігався більш високий відсоток пацієнтів з терапевтичним ефектом у групі прийому Пріліджи® 30 мг (11,1 %, 95 % CI [7,24; 14,87]) і Пріліджи® 60 мг (16,4 %, 95 % CI [13,01; 19,75]) порівняно з групою плацебо на 12 тижні (узагальнений аналіз).

Клінічне значення ефекту від лікування Пріліджи® представлено на прикладі групи для вимірювання результату *Загального клінічного враження пацієнта* (CGIC), в якій пацієнтів попросили порівняти їхню передчасну еякуляцію з самого початку дослідження з градацією відповідей: від «набагато краще» до «набагато гірше». У кінці дослідження (тиждень 24) 28,4 % (група 30 мг) і 35,5 % (група 60 мг) пацієнтів повідомили, що їхній стан став кращим чи набагато кращим у порівнянні з 14 % в групі плацебо. Також 53,4 % і 65,6 % пацієнтів, які приймали Пріліджи® 30 мг і 60 мг відповідно, повідомили, що їхній стан був принаймні дещо кращим в порівнянні з 28,8 % в групі плацебо.

## Фармакокінетика.

Всмоктування. Дапоксетин швидко всмоктується і досягає максимальної концентрації в плазмі ( $C_{max}$ ) приблизно через 1-2 години після прийому таблетки. Абсолютна біодоступність становить 42 % (діапазон 15-76 %), а в діапазоні від 30 мг до 60 мг  $C_{max}$  і AUC (площа під кривою) підвищувалися пропорційно дозі. Після багаторазового прийому значення AUC для дапоксетину і активного метаболіту десметилдапоксетину збільшуються приблизно на 50 % порівняно зі значеннями AUC після одноразового прийому препарату. Прийом жирної їжі незначно знижував  $C_{max}$  (на 10 %) і незначно підвищував AUC дапоксетину (на 12 %), а також дещо подовжував час досягнення пікової концентрації дапоксетину. Ці зміни не були клінічно значущими. Пріліджи® можна приймати незалежно від прийому їжі.

Розподіл. Більше 99 % дапоксетину *in vitro* зв'язується з білками сироватки у людини. Активний метаболіт десметилдапоксетин зв'язується з білками на 98,5 %. Середній об'єм розподілу дапоксетину в рівноважному стані становить 162 л.

Біотрансформація. За даними досліджень *in vitro* дапоксетин метаболізується численними ферментними системами в тканини печінки і нирок (насамперед CYP2D6, CYP3A4) і флавін, що містить монооксигеназу (FMO1). Після перорального прийому  $^{14}C$ -дапоксетину останній активно метаболізується з утворенням численних метаболітів з залученням, насамперед, таких шляхів біотрансформації: N-окислення, N-деметилування, гідроксилювання нафтилу, глюкуронізація і сульфатування. Є свідчення про наявність пресистемного ефекту першого проходження після прийому всередину.

Більшість речовин, циркулюючих в плазмі, являли собою інтактний дапоксетин і N-оксид дапоксетину. Дані досліджень зв'язування та транспортування, проведені *in vitro*, показали, що N-оксид дапоксетину є неактивним. Додаткові метаболіти, включаючи десметилдапоксетин і дидесметилдапоксетин, становили менше 3 % від загальної кількості речовин в плазмі, зв'язаних з лікарським засобом. Дані досліджень зв'язування, проведені *in vitro*, показали, що десметилдапоксетин і дапоксетин мають однакову ефективність, а активність дидесметилдапоксетину становить приблизно 50 % активності дапоксетину (див. розділ «Фармакодинаміка»). Концентрація вільного десметилдапоксетину (AUC і  $C_{max}$ ) становить відповідно 50 % і 23 % концентрації вільного дапоксетину.

Виведення. Метаболіти дапоксетину виводяться, перш за все, з сечею як кон'югати. Активну речовину в незміненому стані в сечі не виявляли. Після перорального прийому початковий період напіврозпаду дапоксетину (фармакокінетика) становив приблизно 1,5 години, рівень у плазмі складав менше 5 % пікової концентрації через 24 години після прийому, а кінцевий період напіврозпаду дорівнював приблизно 19 годинам. Кінцевий період напіврозпаду десметилдапоксетину - приблизно 19 годин.

## Фармакокінетика у пацієнтів особливих груп.

Метаболіт десметилдапоксетин сприяє фармакологічному ефекту Пріліджи®, зокрема, коли вплив десметилдапоксетину збільшується. Нижче представлено збільшення показників активної фракції в деяких групах пацієнтів. Це результат вільного впливу дапоксетину і десметилдапоксетину. Десметилдапоксетин має таку ж силу дії, як і дапоксетин. Попередній розрахунок передбачає рівномірний розподіл десметилдапоксетину в ЦНС, але невідомо, чи буде це так.

## Раса.

Аналіз дослідження клінічної фармакології після однократного прийому дапоксетину в дозі 60 мг статистично значущої різниці між представниками латиноамериканців, а також європеїдної, негроїдної та монголоїдної рас не виявив. Клінічні дослідження, які були проведені для порівняння фармакокінетики дапоксетину у японців та європейців виявили, що у японців наявний більш високий рівень дапоксетину у плазмі (на 10–20 %) (площа під кривою та пікова концентрація) завдяки меншій масі тіла. Значущого клінічного ефекту, якщо концентрація трохи вища, не очікується.

#### Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

Аналіз фармакології досліджень однократної дози 60 мг дапоксетину не показав істотних відмінностей фармакокінетичних параметрів ( $C_{max}$ ,  $AUC_{inf}$ ,  $T_{max}$ ) у здорових літніх чоловіків і здорових молодих чоловіків. Ефективність та безпека не були встановлені для пацієнтів цієї групи.

#### Пацієнти з порушенням функції нирок.

Клінічне фармакологічне дослідження застосування однократної дози 60 мг дапоксетину було проведено за участю пацієнтів з легким (кліренс креатиніну від 50 до 80 мл/хв), середнім (кліренс креатиніну від 30 до < 50 мл/хв) і тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) та пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну > 80 мл/хв). Не спостерігалось тенденції до збільшення  $AUC$  дапоксетину зі зменшенням ниркової функції.  $AUC$  у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю була приблизно в 2 рази більша, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, хоча є обмежені дані щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. Фармакокінетика дапоксетину не була оцінена у пацієнтів, які потребують гемодіалізу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

#### Пацієнти з порушенням функції печінки.

У пацієнтів з легким порушенням функції печінки вільне значення  $C_{max}$  дапоксетину зменшується на 28 %, а вільне значення  $AUC$  є незмінним. Вільне значення  $C_{max}$  і  $AUC$  активної фракції (сума вільного впливу дапоксетину та десметилдапоксетину) було знижено на 30 % і 5 % відповідно. У пацієнтів з помірними порушеннями печінки вільне значення  $C_{max}$  дапоксетину практично не змінюється (зниження на 3 %) і вільне  $AUC$  збільшується на 66 %. Вільний  $C_{max}$  і  $AUC$  активної фракції були практично незмінними і в два рази збільшені, відповідно.

У пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю вільне значення  $C_{max}$  дапоксетину було знижено на 42 %, але вільне значення  $AUC$  було збільшено приблизно на 223 %.  $C_{max}$  і  $AUC$  активної фракції мали подібні зміни (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

#### Поліморфізм CYP2D6.

Клінічне фармакологічне дослідження застосування однократної дози 60 мг дапоксетину показало, що концентрація в плазмі в повільних метаболізаторів CYP2D6 була вищою, ніж у швидких метаболізаторів CYP2D6 (приблизно на 31 % вищою за показником  $C_{max}$ , на 36 % вищою за показником  $AUC_{inf}$  дапоксетину, на 98 % вищою за показником  $C_{max}$  та на 161 % вищою за показником  $AUC_{inf}$  десметилдапоксетину). Активна фракція Пріліджи® може бути збільшена приблизно на 46 % щодо  $C_{max}$  і приблизно на 90 % щодо  $AUC$ . Це збільшення може призвести до більш високої захворюваності та серйозних дозозалежних побічних ефектів (див. розділ «Протипоказання»). Безпека застосування Пріліджи® у повільних метаболізаторів

CYP2D6 викликає особливу занепокоєність при одночасному призначенні з іншими лікарськими засобами, які можуть пригнічувати метаболізм дапоксетину, такими як помірні та сильні інгібітори CYP3A4.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Лікування передчасної еякуляції (ПЕ) у дорослих чоловіків віком від 18 до 64 років.

Пріліджи® рекомендовано призначати тільки пацієнтам, які відповідають таким критеріям:

- латентний час інтравагінальної еякуляції (IELT) становить менше ніж дві хвилини; персистуюча або повторна еякуляція після мінімальної сексуальної стимуляції перед, під час або незабаром після статевого проникнення, яка настає раніше бажаного для пацієнта моменту;
- виражений стрес або труднощі, що виникали у міжособистісних взаємовідносинах як наслідок ПЕ;
- недостатній контроль за настанням еякуляції;
- початок передчасної еякуляції в більшості спроб здійснення статевого акту за останні 6 місяців.

Пріліджи® слід приймати у разі потреби тільки як лікування - перед передбачуваним статевим актом. Пріліджи® не можна призначати для затримки еякуляції чоловікам, яким не був поставлений діагноз ПЕ.

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини.
- Виражена патологія серцевого стану, така як серцева недостатність (II-IV класів за NYHA).
- Порушення провідності, такі як AV-блокада або синдром слабкості синусового вузла.
- Виражена ішемічна хвороба серця.
- Виражена вада клапанів серця.
- Наявність в анамнезі непритомності.
- Наявність в анамнезі манії або важкої депресії.
- Одночасний прийом інгібіторів моноаміноксидази (інгібітори MAO) та період до 14 днів після припинення їх прийому. Застосування Пріліджи® слід припинити щонайменше за 7 днів до початку терапії інгібіторами MAO.

- Одночасний прийом тіоридазину та період протягом 14 днів після закінчення його прийому. Застосування Пріліджи® слід припинити щонайменше за 7 днів до початку терапії тіоридазином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Одночасний прийом інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (СІЗЗСН), трициклічні антидепресанти (ТЦА)) або інших лікарських засобів/препаратів рослинного походження з серотонінергічною дією [таких як L-триптофан, триптани, трамадол, лінезолід, літій, звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*)] та період протягом 14 днів після відміни даних лікарських засобів/препаратів рослинного походження. Вищезазначені лікарські засоби/ препарати рослинного походження не слід приймати протягом 7 днів після закінчення прийому Пріліджи® (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Одночасний прийом сильнодіючих інгібіторів СYP3A4, таких як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, саквінавір, телітроміцин, нефазодон, нелфінавір, атазанавір тощо (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Порушення функції печінки середнього або тяжкого ступеня.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### *Фармакодинамічні взаємодії.*

##### Можлива взаємодія з інгібіторами моноаміноксидази.

При прийомі СІЗЗС у комбінації з інгібіторами моноаміноксидази повідомлялося про виникнення серйозних реакцій, іноді з летальним наслідком, які включали гіпертермію, ригідність, міоклонію, розлади вегетативної нервової системи з можливим виникненням швидких змін життєво важливих функцій, а також змін психічного статусу, включаючи виражене збудження, що переходить у делірій і кому. Про такі реакції повідомлялося також у пацієнтів, які недавно закінчили прийом СІЗЗС і почали прийом інгібіторів MAO. Були окремі випадки із симптоматикою, що нагадує злоякісний нейролептичний синдром. Дані щодо комбінованого застосування СІЗЗС та інгібіторів MAO, отримані в дослідженнях на тваринах, дають змогу припустити, що ці лікарські засоби можуть діяти синергічно, підвищуючи артеріальний тиск і викликаючи збудження. Тому Пріліджи® протипоказано застосовувати в поєднанні з інгібіторами MAO або протягом 14 днів після їх відміни. Інгібітори MAO протипоказано приймати протягом 7 днів після закінчення прийому Пріліджи® (див. розділ «Протипоказання»).

##### Можлива взаємодія з тіоридазином.

Прийом тіоридазину спричиняє подовження інтервалу QTc, що пов'язано з виникненням виражених шлуночкових аритмій. Такі лікарські засоби, як Пріліджи®, які інгібують ізофермент СYP2D6, імовірно, інгібують метаболізм тіоридазину. Очікується, що підвищений рівень тіоридазину, який виник в результаті цього, призводить до більш вираженого подовження інтервалу QTc. Пріліджи® не слід застосовувати в поєднанні з тіоридазином та протягом 14 днів після його відміни. Тіоридазин протипоказано приймати протягом 7 днів після закінчення прийому Пріліджи® (див. розділ «Протипоказання»).

### Лікарські засоби/препарати рослинного походження з серотонінергічним впливом.

Як і у разі застосування з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, сумісне застосування з лікарськими засобами/препаратами рослинного походження з серотонінергічним механізмом дії (включаючи інгібітори MAO, L-триптофан, триптани, трамадол, лінезолід, СИЗС, СИЗСН (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину), літій та препарати на основі звіробою (*Hypericum perforatum*)) може призвести до підвищення частоти серотонінових ефектів. Пріліджи® протипоказано застосовувати в поєднанні з іншими СИЗС, з інгібіторами MAO та з іншими лікарськими засобами/препаратами рослинного походження з серотонінергічним механізмом дії та протягом 14 днів після їх відміни. Вищезазначені лікарські засоби/засоби рослинного походження протипоказано приймати протягом 7 днів після закінчення прийому Пріліджи® (див. розділ «Протипоказання»).

### Лікарські засоби, що діють на ЦНС.

Систематична оцінка прийому Пріліджи® спільно з лікарськими засобами, що діють на ЦНС (такими як протиепілептичні препарати, антидепресанти, антипсихотичні препарати, анксиолітики, снодійні препарати з седативною дією), у пацієнтів з передчасною еякуляцією не проводилася. Тому у разі необхідності спільного призначення Пріліджи® і вищезазначених лікарських засобів рекомендується дотримуватися обережності.

### Фармакокінетичні взаємодії.

#### Вплив на фармакокінетику дапоксетину інших лікарських засобів, які призначають одночасно.

Дослідження *in vitro* тканин печінки, нирок людини, а також мікросом кишечника встановили, що дапоксетин метаболізується, в першу чергу, CYP2D6, CYP3A4 і флавінмонооксигеназою 1 (FMO1). Отже, інгібітори цих ферментів можуть знизити кліренс дапоксетину.

#### Інгібітори CYP3A4.

Сильнодіючі інгібітори CYP3A4. Прийом кетоконазолу (200 мг два рази на добу протягом 7 днів) підвищує  $C_{max}$  і  $AUC_{inf}$  дапоксетину (одноразова доза 60 мг) на 35 % і 99 % відповідно. Що стосується внеску як вільного дапоксетину, так і десметилдапоксетину,  $C_{max}$  активної фракції може збільшитися приблизно на 25 %, а  $AUC$  активної фракції може збільшитися вдвічі при прийомі сильнодіючих інгібіторів CYP3A4.

Підвищення  $C_{max}$  і  $AUC$  активної фракції може значно збільшуватися у пацієнтів з недостатністю функціонального ферменту CYP2D6, зокрема у слабких метаболізаторів CYP2D6, або при одночасному застосуванні з сильнодіючими інгібіторами CYP2D6.

Тому одночасний прийом Пріліджи® і сильнодіючих інгібіторів CYP3A4, таких як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, саквінавір, телітроміцин, нефазодон, нелфінавір і атазанавір, протипоказаний. Грейпфрутовий сік також є сильнодіючим інгібітором CYP3A4, тому його вживання слід уникнути протягом 24 годин до прийому Пріліджи® (див. розділ «Протипоказання»).

#### Інгібітори CYP3A4 середньої дії.

Одночасний прийом Пріліджи® та інгібіторів CYP3A4 середньої дії (таких як еритроміцин, кларитроміцин, флуконазол, ампренавір, фосампренавір, апрепітант, верапаміл, дилтіазем) також може призвести до вираженого збільшення експозиції дапоксетину і



десметилдапоксетину, особливо у слабких метаболізаторів CYP2D6. При сумісному прийомі з будь-яким з цих препаратів максимальна доза дапоксетину повинна становити 30 мг (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Це стосується всіх пацієнтів, крім тих, які за результатами гено- або фенотипування були віднесені до групи активних метаболізаторів CYP2D6. Пацієнтам, які належать до групи активних метаболізаторів CYP2D6, рекомендується максимальна доза дапоксетину 30 мг при сумісному прийомі з сильнодіючим інгібітором CYP3A4. Їм слід дотримуватися обережності при сумісному прийомі дапоксетину в дозі 60 мг та інгібітору CYP3A4 середньої дії.

#### Сильнодіючі інгібітори CYP2D6.

$C_{max}$  і  $AUC_{inf}$  дапоксетину (одноразова доза 60 мг) зростають відповідно на 50 % і 88 % у присутності флуоксетину (60 мг/добу протягом 7 днів). Що стосується внеску як вільного дапоксетину, так і десметилдапоксетину,  $C_{max}$  активної фракції може підвищитися приблизно на 50 %, а  $AUC$  активної фракції може підвищитися вдвічі при сумісному прийомі сильнодіючих інгібіторів CYP2D6. Таке підвищення  $C_{max}$  і  $AUC$  активної фракції аналогічне очікуваному у слабких метаболізаторів CYP2D6 і може спричинити підвищення частоти і тяжкості побічних реакцій, що залежать від дози (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Інгібітори фосфодіестерази-5.

Пацієнтам, які приймають інгібітори фосфодіестерази-5 (PDE5), не слід приймати Пріліджи® у зв'язку з можливим зниженням ортостатичної толерантності (див. розділ «Особливості застосування»). Була проведена оцінка фармакокінетики дапоксетину (60 мг) в комбінації з тадалафілом (20 мг) і силденафілом (100 мг) у перехресному дослідженні з прийомом препарату в одноразовій дозі. Тадалафіл не впливав на фармакокінетику дапоксетину. Силденафіл спричиняв легкі зміни фармакокінетики дапоксетину (підвищення  $AUC_{inf}$  на 22 % і підвищення  $C_{max}$  на 4 %), які, імовірно, не є клінічно значущими.

Одночасний прийом Пріліджи® та інгібіторів PDE5 може викликати ортостатичну гіпотензію (див. розділ «Особливості застосування»). Ефективність та безпека Пріліджи® для пацієнтів з передчасною еякуляцією і еректильною дисфункцією, які одночасно приймають Пріліджи® та інгібітори PDE5, не встановлені.

#### Вплив дапоксетину на фармакокінетику одночасно призначених інших лікарських засобів.

##### Тамсулозин.

Одночасний прийом дапоксетину в одноразовій дозі або в багаторазових дозах 30 мг або 60 мг пацієнтами, які приймали тамсулозин у добовій дозі (0,4 мг), не викликає змін фармакокінетики останнього. Одночасний прийом дапоксетину і тамсулозину не викликає змін ортостатичного профілю та змін ортостатичних ефектів при порівнянні прийому тамсулозину в комбінації з дапоксетином в дозі 30 або 60 мг і прийому тільки тамсулозину. Однак при призначенні Пріліджи® пацієнтам, які приймають антагоністи альфа-адренорецепторів, слід дотримуватися обережності у зв'язку з можливим зниженням ортостатичної толерантності (див. розділ «Особливості застосування»).

##### Лікарські засоби, що метаболізуються CYP2D6.

Прийом дапоксетину в багаторазових дозах (60 мг/добу протягом 6 днів) з подальшим одноразовим прийомом 50 мг дезипраміну привів до підвищення середньої  $C_{max}$  і  $AUC_{inf}$  дезипраміну відповідно на 11 % і 19 % порівняно з прийомом одного лише дезипраміну.

Дапоксетин може викликати подібне підвищення концентрації в плазмі інших препаратів, що метаболізуються CYP2D6. Ймовірно, це не має важливого клінічного значення.

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP3A4.

Багаторазовий прийом дапоксетину (60 мг/добу протягом 6 днів) призвів до зменшення  $AUC_{inf}$  мідазоламу (одноразова доза 8 мг) приблизно на 20 % (діапазон від 60 до 18 %). Ймовірно, для більшості пацієнтів даний ефект щодо мідазоламу значимого клінічного значення не має.

Підвищення активності CYP3A може мати клінічне значення у деяких пацієнтів, які одночасно приймають лікарський засіб, що метаболізується переважно CYP3A і має вузький діапазон терапевтичної дії.

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C19.

Прийом дапоксетину в багаторазових дозах (60 мг/добу протягом 6 днів) не призвів до інгібування метаболізму при одноразовому прийомі 40 мг омепразолу. Ймовірно, дапоксетин не впливає на фармакокінетику інших субстратів CYP2C19.

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C9.

Прийом дапоксетину в багаторазових дозах (60 мг/добу протягом 6 днів) не вплинув на фармакокінетику або фармакодинаміку при одноразовому прийомі 5 мг глібенкламіду. Ймовірно, дапоксетин не впливає на фармакокінетику інших субстратів CYP2C9.

Варфарин і лікарські засоби, що впливають на згортання крові та/або функцію тромбоцитів.

Даних щодо оцінки ефекту регулярного прийому варфарину та дапоксетину немає; тому рекомендується дотримуватись обережності при застосуванні дапоксетину пацієнтам, які постійно приймають варфарин. При дослідженні фармакокінетики дапоксетин (60 мг/добу протягом 6 днів) не вплинув на фармакокінетику або фармакодинаміку варфарину (ПТ або МНО) при одноразовому прийомі 25 мг останнього.

Повідомлялося про кровотечі у зв'язку з прийомом СИЗЗС (див. розділ «Особливості застосування»).

Етанол.

Одночасний прийом етанолу в одноразовій дозі 0,5 г/кг (в середньому 2 напої) не чинив впливу на фармакокінетику дапоксетину (при одноразовому прийомі 60 мг препарату); однак дапоксетин в комбінації з етанолом підсилює сонливість і значно послаблює пильність. Фармакодинамічні вимірювання порушень когнітивної функції (тест на швидкість цифрової уваги, тест заміни цифрових символів) виявили також наявність адитивного ефекту при сумісному прийомі дапоксетину і етанолу. Одночасний прийом алкоголю і дапоксетину збільшує ймовірність розвитку або тяжкості побічних реакцій, таких як запаморочення, сонливість, уповільнення швидкості рефлексів або порушення здатності правильно оцінювати ситуацію. Поєднання алкоголю і дапоксетину може посилити ефекти, пов'язані з прийомом алкоголю, а також може збільшити ймовірність розвитку такого нейрокардіогенного небажаного явища, як непритомність, підвищуючи таким чином ризик отримання випадкової травми; тому пацієнтам потрібно рекомендувати не вживати алкоголь протягом лікування препаратом Пріліджи® (див. розділ «Особливості застосування»).

**Особливості застосування.**

Загальні рекомендації.

Пріліджи® необхідно призначати лише чоловікам з передчасною еякуляцією (див. розділ «Показання»). Пріліджи® не слід призначати чоловікам, у яких не була діагностована передчасна еякуляція. Не була встановлена безпека застосування і немає даних про вплив на затримку еякуляції у чоловіків, які не мають передчасної еякуляції.

#### Інші форми сексуальних розладів.

До початку лікування пацієнти з іншими формами сексуальних розладів, включаючи еректильну дисфункцію, повинні бути ретельно обстежені лікарями. Пріліджи® не слід застосовувати чоловікам з еректильною дисфункцією, які приймають інгібітори PDE 5 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Ортостатична гіпотензія (гіпотонія).

Перед початком лікування необхідний ретельний медичний огляд лікарем, у тому числі анамнез ортостатичних випадків. Виконати ортостатичний тест до початку терапії (артеріальний тиск і частота пульсу у положенні пацієнта лежачи на спині і стоячи). У разі задокументованого анамнезу або підозрюваної ортостатичної реакції застосування Пріліджи® слід уникати.

У клінічних випробуваннях повідомляється про ортостатичну гіпотензію. Лікар повинен проконсультувати пацієнта заздалегідь, що при наявності продромальних симптомів, таких як запаморочення, невдовзі після того, як пацієнт піднявся, слід негайно лягти так, щоб голова знаходилася нижче, ніж інші частини тіла, або сісти та покласти голову між колінами і залишатися в такому положенні, поки симптоми не минуть. Пацієнту не слід швидко підійматися після тривалого лежання або сидіння.

#### Самогубство/суїцидальні думки.

Антидепресанти, включаючи СИЗЗС, у порівнянні з плацебо підвищують ризик виникнення суїцидальних думок і суїцидальної поведінки у короткострокових дослідженнях у дітей та підлітків з великими депресивними та іншими психічними розладами. Короткострокові дослідження не свідчать про збільшення ризику схильності до самогубства у разі застосування антидепресантів порівняно з плацебо у дорослих віком від 24 років. У клінічних випробуваннях застосування Пріліджи® для лікування передчасної еякуляції не було чітких свідчень про виникнення схильності до самогубства під час лікування препаратом в оцінці можливих побічних дій, оцінених відповідно до Колумбійської класифікації оцінки самогубства (C-CASA), шкали Монтгомері - Асберг оцінки депресії або шкали оцінки депресії Бека-II.

#### Непритомність.

Пацієнтів слід попередити, щоб вони уникали ситуацій, які можуть призвести до виникнення травм, в тому числі керування автотранспортом або експлуатації небезпечних механізмів, оскільки може виникнути непритомність або продромальні симптоми, такі як запаморочення або переднепритомний стан (див. розділ «Побічні реакції»).

Повідомлялося про можливе виникнення продромальних симптомів, таких як нудота, запаморочення/ переднепритомний стан і потовиділення, які частіше спостерігаються у пацієнтів, які приймали Пріліджи®, порівняно з плацебо.

У клінічних випробуваннях випадки непритомності характеризуються втратою свідомості при брадикардії або припиненні активності синусового вузла. Такі випадки спостерігаються у

пацієнтів, які носять холтерівський *монітор* ЕКГ та вважаються вазовагальними в етіології, але більшість випадків відбулися протягом перших 3 годин після прийому першої дози препарату або пов'язані з процедурами дослідження в умовах клініки (наприклад, взяття крові на аналіз та ортостатичні процедури, вимірювання артеріального тиску). Можливі продромальні симптоми, такі як нудота, запаморочення, переднепритомний стан, серцебиття, слабкість, сплутаність свідомості та потовиділення, які зазвичай з'являлися протягом перших 3 годин після введення дози, часто їм передувала непритомність. Пацієнтів потрібно проінформувати про ймовірність непритомності в будь-який час з або без продромальних симптомів під час лікування препаратом Пріліджи®. Лікарю слід проконсультувати пацієнтів про важливість підтримки адекватної гідратації і про те, як розпізнати продромальні ознаки та симптоми, щоб зменшити ймовірність отримання серйозних травм, пов'язаних з падінням у зв'язку з втратою свідомості. Якщо пацієнт відчуває продромальні симптоми, то він повинен негайно лягти так, щоб голова знаходилася нижче, ніж інші частини його тіла, або сісти та покласти голову між колінами і залишатися в такому положенні, поки симптоми не минуть. Пацієнти повинні уникати ситуацій, в тому числі керування автотранспортом або експлуатації небезпечних механізмів, оскільки може виникнути непритомність або інші ефекти з боку ЦНС (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).

#### Пацієнти з серцево-судинними факторами ризику.

Пацієнти із серцево-судинними захворюваннями були виключені з фази 3 клінічних випробувань. Ризик несприятливих серцево-судинних наслідків непритомності (серцева непритомність і непритомність з інших причин) збільшується у хворих з основними структурними серцево-судинними захворюваннями (такими як документально підтверджене утруднення відтоку, клапанні вади серця, каротидний стеноз та ішемічна хвороба серця). Існує недостатньо даних для визначення, чи поширюється це підвищення ризику вазовагальної непритомності на пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

#### Застосування з рекреаційними препаратами.

Пацієнтам не слід рекомендувати використовувати Пріліджи® в комбінації з рекреаційними препаратами.

Рекреаційні препарати (наркотики) з *серотонінергічною* активністю, такі як кетамін, метилендіоксиметамфетамін і діетиламід лізергінової кислоти, можуть призвести до потенційно серйозних реакцій при застосуванні з Пріліджи®. Ці реакції включають, зокрема, аритмію, гіпертермію і серотоніновий синдром. Застосування Пріліджи® з рекреаційними препаратами, що мають седативні властивості, такими як наркотики та бензодіазепіни, може збільшити сонливість і запаморочення.

#### Етанол.

Пацієнтам слід рекомендувати не застосовувати Пріліджи® в комбінації з алкоголем.

Поєднання алкоголю і дапоксетину може посилити пов'язані з прийомом алкоголю нейрокогнітивні ефекти, а також може призвести до посилення нейрокардіогенного небажаного явища, такого як непритомність, підвищуючи таким чином ризик отримання випадкової травми; тому пацієнтам потрібно рекомендувати не вживати алкоголь протягом лікування препаратом Пріліджи® (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).

### Препарати з вазодилатаційними властивостями.

Пріліджи® слід призначати з обережністю пацієнтам, які приймають лікарські засоби з вазодилатаційними властивостями (наприклад *антагоністи альфа-адренергічних* рецепторів і нітрати), у зв'язку з можливою зниженою ортостатичною толерантністю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Інгібітори CYP3A4 середньої дії.

Пацієнтам необхідно дотримуватись обережності при застосуванні інгібіторів CYP3A4 середньої дії з лімітованою дозою до 30 мг (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Інгібітори CYP2D6 сильної дії.

Пацієнтам необхідно дотримуватись обережності при збільшенні дози до 60 мг при застосуванні інгібіторів CYP2D6 сильної дії або при збільшенні дози до 60 мг пацієнтам, які, як відомо, мають низький генотип метаболізму CYP2D6, оскільки це може збільшити рівень експозиції, що може призвести до більшої частоти та тяжкості побічних реакцій залежно від дози.

### Маніакальний синдром.

Пріліджи® не слід призначати пацієнтам, у яких в анамнезі наявний маніакальний синдром/гіпоманія або *біполярний* афективний розлад. Необхідно припинити прийом препарату, якщо проявляються симптоми цих розладів.

### Епілептичний напад.

У зв'язку з властивостями C133C знижувати судомний поріг у будь-якого пацієнта прийом Пріліджи® слід припинити, якщо спостерігається епілептичний напад. Хворим з нестабільною епілепсією слід уникати застосування Пріліджи®. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з контрольованою епілепсією під час лікування Пріліджи®.

### Депресія та/або психічні розлади.

Чоловіків з основними ознаками та симптомами депресії слід оцінювати до початку лікування Пріліджи®, щоб виключити недиагностовані депресивні розлади. Комбіноване лікування Пріліджи® з антидепресантами, у тому числі C133C та C133CH, протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). Не рекомендується припинення лікування постійної депресії або тривоги з метою ініціювання прийому Пріліджи® для лікування ПЕ. Пріліджи® не рекомендований для лікування психічних розладів, його не слід застосовувати чоловікам з такими розладами, як шизофренія, або особам з іпохондрією, оскільки погіршення симптомів, пов'язаних з депресією, не може бути виключено. Це може бути результатом основного психічного розладу або наслідком терапії лікарським засобом. Лікарі повинні заохочувати пацієнтів повідомляти про будь-які тривожні думки чи почуття в будь-який час. Якщо ознаки і симптоми депресії виникають під час лікування, прийом препарату Пріліджи® необхідно припинити.

### Кровотеча.

Існують повідомлення про порушення гемостазу при застосуванні C133C. Слід з обережністю приймати Пріліджи®, особливо одночасно з лікарськими засобами, які впливають на функцію тромбоцитів (такими як атипові нейролептики та фенотіазини, ацетилсаліцилова кислота,

нестероїдні протизапальні препарати, антитромбоцитарні препарати), або з антикоагулянтами (наприклад, варфарин), а також у разі наявності в анамнезі кровотечі або розладів коагуляції (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакокінетика»).

#### Ниркова недостатність.

Пріліджи® не рекомендується для застосування хворими з тяжкою нирковою недостатністю і потрібно з обережністю приймати пацієнтам з легким та помірним порушенням функції нирок (див. розділи «Способи застосування та дози», «Фармакокінетика»).

#### Синдром відміни прийому препарату.

Різке припинення постійного прийому СІЗЗС для лікування хронічних депресивних розладів, як повідомляється, призводить до таких симптомів: дисфоричний розлад, дратівливість, збудження, запаморочення, порушення чутливості (наприклад парестезія, така як відчуття удару електричного струму), тривога, сплутаність свідомості, головний біль, млявість, емоційна лабільність, безсоння і гіпоманія.

Подвійно сліпе клінічне дослідження за участю пацієнтів з ПЕ, призначене для оцінки синдрому відміни прийому препарату щодня протягом 62 днів або при необхідності дозування 60 мг Пріліджи®, показало слабкі симптоми абстиненції з більш високою частотою виникнення безсоння і запаморочення у пацієнтів, які перейшли на плацебо після щоденного прийому препарату (див. розділ «Фармакодинаміка»).

#### Захворювання органів зору.

Застосування Пріліджи® було пов'язано з побічними ефектами з боку органів зору, такими як мідріаз та біль в очах. Пріліджи® слід застосовувати з обережністю пацієнтам з підвищеним внутрішньоочним тиском або з ризиком виникнення закритокутової глаукоми.

#### Непереносимість лактози.

Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, повна недостатність лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози не повинні приймати цей препарат.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Пріліджи® не призначений для застосування жінкам.

Дослідження на тваринах не вказують на прямі чи непрямі небезпечні наслідки щодо фертильності, вагітності або розвитку ембріона/плода.

Невідомо, чи виводиться дапоксетин або його метаболіти в грудне молоко жінки.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Пріліджи® має незначний або помірний вплив на здатність до керування транспортними засобами або іншими механізмами. При проведенні клінічних випробувань у осіб, які приймали дапоксетин, повідомлялося про виникнення запаморочення, порушення уваги, непритомності, розмитості зору і сонливості. Тому пацієнтів потрібно попередити про необхідність уникнення травмонебезпечних ситуацій, включаючи управління транспортними засобами та обслуговування небезпечних механізмів.

Комбінація алкоголю з дапоксетином може посилити нейрокогнітивні ефекти, пов'язані з алкоголем. А також можуть посилюватися нейрокардіогенні побічні реакції, такі як непритомність, таким чином збільшуючи ризик випадкових травм. Тому пацієнтам слід рекомендувати уникати прийому алкоголю під час прийому Пріліджи® (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### ***Спосіб застосування та дози.***

#### Дозування.

*Дорослі чоловіки віком від 18 до 64 років.*

Рекомендована початкова доза для пацієнтів віком від 18 до 64 років становить 30 мг, яку слід приймати за 1-3 години до передбачуваного статевого акту. Лікування препаратом Пріліджи® не можна починати з дози 60 мг.

Пріліджи® не призначений для постійного щоденного застосування. Пріліджи® слід приймати тільки у разі передбачуваного статевого акту. Лікарський засіб не слід приймати частіше ніж через 24 години.

Якщо індивідуальна реакція на препарат в дозі 30 мг недостатня і у пацієнта не було побічних реакцій середнього або важкого ступеня, а також продромальних симптомів, що дають змогу припустити можливий розвиток непритомності, дозу можна підвищити до максимальної рекомендованої дози 60 мг, яку слід приймати у разі потреби приблизно за 1-3 години до статевого акту. Частота і тяжкість побічних реакцій при прийомі препарату в дозі 60 мг підвищується.

Якщо у пацієнта виникли ортостатичні реакції після прийому препарату в початковій дозі, не рекомендовано підвищувати дозу до 60 мг (див. розділ «Особливості застосування»).

Необхідний ретельний аналіз *переваги* користі над можливим *ризиком* при прийомі препарату Пріліджи® після перших чотирьох тижнів лікування (або принаймні після 6 доз лікування), щоб визначити, чи доцільно продовжувати лікування препаратом Пріліджи®.

Дані, що стосуються ефективності та безпеки прийому препарату Пріліджи® впродовж понад 24 тижнів, обмежені. Клінічна необхідність продовження лікування та співвідношення користі/ризиків лікування Пріліджи® повинні переглядатися принаймні кожні шість місяців.

*Пацієнти літнього віку (понад 65 років).*

Ефективність та безпека прийому Пріліджи® не були встановлені для пацієнтів віком від

65 років (див. розділ «Фармакокінетика»).

#### *Порушення функції нирок.*

При прийомі препарату пацієнтами з порушенням функції нирок легкого або середнього ступеня слід дотримуватися обережності. Пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок Пріліджи® приймати не рекомендується (див. розділи «Фармакокінетика», «Особливості застосування»).

#### *Порушення функції печінки.*

Пацієнтам з порушенням функції печінки середнього або важкого ступеня препарат протипоказаний (класифікація за Чайлдом-П'ю, клас В та С).

#### *Встановлений повільний метаболізм CYP2D6 або пацієнти, які лікуються сильнодіючими інгібіторами CYP2D6.*

Слід з обережністю збільшувати дозу до 60 мг пацієнтам, що мають встановлений генотип повільних метаболізаторів CYP2D6, та пацієнтам, які одночасно отримують сильнодіючі інгібітори CYP2D6 (див. розділи «Фармакокінетика», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування»).

#### *Пацієнти, які приймають інгібітори CYP3A4 середньої сили або сильнодіючі інгібітори CYP3A4.*

Одночасний прийом сильнодіючих інгібіторів CYP3A4 протипоказаний. Пацієнтам, які одночасно приймають інгібітори CYP3A4 середньої сили, необхідно дотримуватися обережності і не перевищувати дозу 30 мг (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування»).

#### *Спосіб застосування.*

Препарат призначений для перорального застосування. Щоб уникнути гіркої смаку, таблетки слід ковтати цілими. Таблетки слід приймати, запиваючи принаймні одним повним стаканом води. Пріліджи® можна приймати незалежно від прийому їжі (див. розділ «Фармакокінетика»).

#### *Застереження перед застосуванням або призначенням лікарського засобу.*

Перед початком лікування ознайомтеся з інформацією стосовно ортостатичної гіпотензії в розділі «Особливості застосування».

#### *Діти.*

Застосування препарату Пріліджи® протипоказано дітям через відсутність досвіду клінічного застосування.

#### ***Передозування.***



Про випадки передозування не повідомлялося.

При проведенні дослідження клінічної фармакології препарату Пріліджи® непередбачуваних побічних реакцій при його застосуванні у добовій дозі до 240 мг не спостерігалось (препарат у двох дозах по 120 мг, прийнятий з різницею в 3 години). Загалом симптоми передозування СІЗЗС включають серотонінопосередковані побічні реакції, такі як сонливість, порушення з боку шлунково-кишкового тракту (нудота і блювання), тахікардія, тремор, збудження і запаморочення.

*Лікування.* У разі передозування лікування може бути симптоматичним і підтримуючим. У зв'язку з високим ступенем зв'язування з білками і великим об'ємом розподілу дапоксетину гідрохлориду мало ймовірно, що форсований діурез, діаліз, гемоперфузія і обмінне переливання крові принесуть користь. Специфічного антидоту немає.

### **Побічні реакції.**

#### Загальний профіль безпеки.

При проведенні клінічних випробувань повідомлялося про виникнення непритомності і ортостатичної гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування»).

Найбільш часто у фазі 3 клінічних випробувань повідомлялося про такі побічні реакції, залежні від дози: нудота (11,0 % і 22,2 % у групах, які отримували дапоксетин у разі потреби в дозі 30 мг і 60 мг відповідно), запаморочення (5,8 % і 10,9 %), головний біль (5,6 % і 8,8 %), діарея (3,5 % і 6,9 %), безсоння (2,1 % і 3,9 %) і стомлюваність (2,0 % і 4,1 %). Найбільш частими небажаними явищами, що призводили до відміни препарату, були нудота (2,2 % пацієнтів, які отримували Пріліджи®) і запаморочення (1,2 % пацієнтів, які отримували Пріліджи®).

Безпека Пріліджи® оцінювалася у 4224 пацієнтів з передчасною еякуляцією, які брали участь у п'яти подвійно сліпих клінічних дослідженнях з контролем плацебо. З 4224 пацієнтів 1616 застосовували Пріліджи® 30 мг у разі потреби, а 2608 – у дозі 60 мг у разі потреби або один раз на добу.

У таблиці 3 представлено побічні реакції, про які повідомлялося.

Частота побічних реакцій зазначена відповідно до класифікації MedRA.

Таблиця 3. Побічні реакції за класами систем органів та частотою

| Органи і системи органів | Дуже часто (> 1/10) | Часто (≥ 1/100 до < 1/10) | Нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100) | Рідко (≥ 1/10000 до < 1/1000) |
|--------------------------|---------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|--------------------------|---------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|

|   |                              |  |  |   |
|---|------------------------------|--|--|---|
| Психічні розлади  |                              | тривога, збудження, неспокій, безсоння, незвичайні сновидіння, зниження лібідо | депресія, пригнічений настрій, ейфорійний настрій, мінливий настрій, нервовість, байдужість, апатія, сплутаність свідомості, дезорієнтація, порушення мислення, надмірна настороженість, порушення сну, порушення засинання, інтрасомнічні розлади, нічні кошмари, бруксизм, втрата лібідо, аноргазмія |   |
| З боку нервової системи   | головний біль, запаморочення | сонливість, порушення уваги, тремор, парестезія                                | непритомність, вазовагальна непритомність, постуральне запаморочення, акатазія, дисгевзія, гіперсомнія, млявість, седативний ефект, зниження рівня свідомості  | запаморочення при фізичному навантаженні, раптове засинання |
| З боку органів зору   |                              | розмитість зору  | мідріаз (див. розділ Особливості застосування»), біль в очах, порушення зору   |   |
| З боку органів слуху та рівноваги                               |                              | дзвін у вухах  | вертиго  |   |
| З боку серцево-судинної системи                                 |                              | припливи   | блокада синоатріального вузла, синусова брадикардія, тахікардія<br><br>гіпотонія, систолічна гіпертензія, припливи   |   |
| З боку дихальних шляхів, органів грудної клітки та середостіння |                              | набряк придаткових пазух носа, позіхання                                       |  |   |

|   |        |   |  |                                 |
|---|--------|---|--|---------------------------------|
| З боку шлунково-кишкового тракту                | нудота | діарея, блювання, запор, біль у животі, біль в епігастрії, диспепсія, метеоризм, відчуття дискомфорту в шлунку, здуття живота, сухість у роті | відчуття дискомфорту у животі, дискомфорт в епігастральній ділянці   | імперативні позиви до дефекації |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини           |        | гіпергідроз   | свербіж, холодний піт  |                                 |
| З боку репродуктивної системи та молочних залоз |        | еректильна дисфункція   | недостатність еякуляції, порушення чоловічого оргазму, чоловіча генітальна парестезія  |                                 |
| Загальні порушення                              |        | стомлюваність, дратівливість  | слабкість, відчуття жару, відчуття тривоги, незвичні відчуття, відчуття сп'яніння  |                                 |
| Додаткові методи дослідження                    |        | підвищення артеріального тиску  | підвищення частоти серцевих скорочень, підвищення діастолічного артеріального тиску, підвищення ортостатичного артеріального тиску |                                 |

Побічні реакції, про які повідомляли у 9-місячному довгостроковому продовженому дослідженні, відповідали даним, отриманим в подвійно сліпих дослідженнях. Не виявлено додаткових побічних реакцій.

#### Опис окремих побічних реакцій.

У клінічних дослідженнях спостерігалася непритомність при брадикардії або внаслідок припинення активності синусового вузла, що пов'язано з прийомом лікарського засобу, у пацієнтів, які носять холтеровський монітор. Більшість випадків відбулися протягом перших 3 годин після прийому препарату, після прийому першої дози або пов'язані з процедурами проведення досліджень у клінічних умовах (такими як взяття крові для аналізу та ортостатичні процедури, вимірювання артеріального тиску). Продромальним симптомам часто передувала непритомність (див. розділ «Особливості застосування»).

Виникнення непритомності і, можливо, продромальних симптомів залежить від дози, частіші випадки спостерігалися у пацієнтів, які отримували вищі, ніж рекомендовані, дози у фазі 3 клінічних досліджень.

У клінічних дослідженнях спостерігалася ортостатична гіпотензія (див. розділ «Особливості застосування»). Частота непритомності, яка характеризується як втрата свідомості в програмі клінічних досліджень Пріліджи<sup>®</sup>, варіюється залежно від досліджуваної популяції та коливається від 0,06 % (30 мг) до 0,23 % (60 мг) у пацієнтів, включених у фазу 3 плацебо-контрольованого клінічного випробування, до 0,64 % (всі дози комбіновані) для фази 1 дослідження за участю здорових добровольців.

#### Інші особливі популяції

Слід з обережністю призначати збільшену дозу до 60 мг пацієнтам, які приймають сильнодіючі інгібітори CYP2D6 або у яких встановлений генотип повільних метаболізаторів CYP2D6 (див. розділи «Фармакокінетика», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

#### Синдром відміни прийому препарату.

Різде припинення постійного прийому СИЗС для лікування хронічних депресивних розладів, як повідомляється, призводить до таких симптомів: дисфоричний розлад, дратівливість, збудження, запаморочення, порушення чутливості (наприклад парестезія, така як відчуття удару електричного струму), тривога, сплутаність свідомості, головний біль, млявість, емоційна лабільність, безсоння і гіпоманія.

Результати дослідження безпеки прийому препарату показали частіші симптоми легкого або помірного безсоння та запаморочення у пацієнтів, що перейшли на плацебо після 62 днів щоденного прийому препарату.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу відіграють важливу роль. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу. Працівники закладів охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

#### **Термін придатності.** 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.** Спеціальні умови зберігання не вимагаються. Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

Первинна: блістер для продавлювання з ПВХ-ПЕ-ПВДХ/алюмінію із захистом від відкриття дітьми, що містить 3 або 6 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Вторинна: картонна коробка, що містить 1 блістер та інструкцію для медичного застосування українською мовою.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Менаріні-Фон Хейден ГмбХ.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

**Заявник.**

Берлін-Хемі АГ.

**Місцезнаходження заявника.**

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.