

## **Состав**

*действующее вещество:* дапоксетин;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит дапоксетин гидрохлорида 67,2 мг, что соответствует дапоксетину 60 мг соответственно;

вспомогательные вещества: ядро: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллозы натриевая соль, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

*оболочка:* Powder Grey 3 (лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), триацетин, железа оксид черный (Е 172), железа оксид желтый (Е 172)).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки, покрытые пленочной оболочкой, серые, круглые, выпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «60» внутри треугольника на одной стороне и чистой обратной стороной.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Другие урологические средства. Код АТХ G04B X14.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия.

Дапоксетин является сильнодействующим селективным ингибитором обратного захвата серотонина (SSRI) с  $IC_{50}$  1,12 нМ, тогда как его основные метаболиты, десметилдапоксетин ( $IC_{50} < 1,0$  нМ) и дидесметилдапоксетин ( $IC_{50} = 2,0$  нМ), эквивалентные или менее мощные (дапоксетин-N-оксид ( $IC_{50} = 282$  нМ)).

Эякуляция у человека регулируется, в первую очередь, симпатической нервной системой. Эякуляцию запускает спинальный рефлекторный центр с участием ствола мозга, на который оказывает первичное воздействие ряд ядер мозга (медиальные преоптические и паравентрикулярные ядра). Механизм действия дапоксетину при преждевременной эякуляции, вероятно, связан с ингибированием обратного захвата серотонина нейронами и последующим усилением влияния нейромедиаторов на пре-и постсинаптические рецепторы.

## Клиническая эффективность и безопасность.

Эффективность Прилиджи® при лечении преждевременной эякуляции была установлена при проведении пяти вдвойне слепых клинических исследований с контролем плацебо, в рамках которых был рандомизирован в целом 6081 пациент. Возраст пациентов был от 18 лет. За 6 месяцев до включения указанных лиц в исследование у них в большинстве половых актов была преждевременная эякуляция, которая определялась в соответствии с диагностическими критериями DSM-IV (руководство по диагностике и статистике психических расстройств): короткое время наступления эякуляции (латентное время интравагинальной эякуляции [IELT; время от вагинальной пенетрации до момента интравагинальной эякуляции] составляет менее чем две минуты, что измерялось с использованием секундомера в четырех исследованиях), слабый контроль над эякуляцией, а также обусловленные таким состоянием значительный стресс или сложности в межличностных отношениях.

Лица с другими видами половой дисфункции, включая эректильную дисфункцию, а также лица, которые применяют другие лекарственные средства для лечения ПЭ, были исключены из всех исследований.

Результаты всех рандомизированных исследований сопоставимы. Эффективность наблюдалась после 12 недель лечения. Одно исследование включало пациентов как из стран ЕС, так и из других стран, продолжительность их лечения равнялась 24 неделям. В исследовании 1162 пациента были рандомизированы: 385 принимали плацебо, 388 пациентов принимали Прилиджи® 30 мг в случае необходимости, 389 пациентов принимали Прилиджи® 60 мг в случае необходимости. Среднее значение и среднее IELT (Intravaginal Ejaculatory Latency Time-интравагинальное латентное время эякуляции) в конце исследования представлено в таблице 1, а общее распределение пациентов, достигших по крайней мере определенного уровня среднего показателя IELT в конце исследования, представлено в таблице 2. Другие исследования и совокупный анализ данных на 12-й неделе дали схожие результаты.

Таблица 1. Среднее значение и медиана показателя IELT в конце исследования, вычисленные методом наименьших квадратов\*

| <b>Средний IELT</b> | <b>Плацебо</b> | <b>Прилиджи® 30 мг</b> | <b>Прилиджи®</b> |
|---------------------|----------------|------------------------|------------------|
| Медиана             | 1,05 мин       | 1,72 мин               | 1,91 мин         |

|                                                            |         |                            |                            |
|------------------------------------------------------------|---------|----------------------------|----------------------------|
| Разница по сравнению с плацебо [95% CI]                    |         | 0,6 мин **<br>[0,37; 0,72] | 0,9 мин **<br>[0,66; 1,06] |
| Среднее значение, вычисленное методом наименьших квадратов | 1,7 мин | 2,9 мин                    | 3,3 мин                    |
| Разница по сравнению с плацебо [95% CI]                    |         | 1,2 мин **<br>[0,59; 1,72] | 1,6 мин **<br>[1,02; 2,16] |

\* Фоновое (исходное) значение, перенесенное на пациентов, в отношении которых нет начальных данных.

\*\* Разница была статистически значимой (значение  $p \leq 0,001$ ).

Таблица 2. Пациенты, которые достигли по крайней мере характерного уровня среднего IELTS в конце исследования\*

| <b>IELT<br/>(минуты)</b> | <b>Плацебо<br/>%</b> | <b>Прилиджи® 30 мг<br/>%</b> | <b>Прилиджи®<br/>%</b> |
|--------------------------|----------------------|------------------------------|------------------------|
| ≥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  |

\*Исходное значение, перенесенное на пациентов с отсутствием исходных данных.

Величина удлинения IELT была связана с исходным IELT и была непостоянной у отдельных пациентов: клиническая значимость эффективности лечения Прилиджи® была продемонстрирована в приведенных показателях эффективности и анализе данных пациентов с терапевтическим эффектом.

Пациент с терапевтическим эффектом определялся как такой, что имел по крайней мере 2 категорию увеличения в контроле эякуляции плюс по крайней мере 1 категорию уменьшения расстройств эякуляции. Статистически большинство пациентов имели терапевтический эффект в каждой из групп применения Прилиджи® по сравнению с группой плацебо в конце исследования: неделя 12 или 24. Наблюдался более высокий процент пациентов с терапевтическим эффектом в группе приема Прилиджи® 30 мг (11,1 %, 95 % CI [7,24; 14,87]) и Прилиджи® 60 мг (16,4 %, 95 % CI [13,01; 19,75]) по сравнению с группой плацебо на 12 неделе (обобщенный анализ).

Клиническое значение эффекта от лечения Прилиджи® представлено на примере группы для измерения результата Общего клинического впечатления пациента (CGIC), в которой пациентов попросили сравнить их преждевременную эякуляцию с самого начала исследования с градацией ответов: от «гораздо лучше» до «намного хуже». В конце исследования (неделя 24) 28,4 % (группа 30 мг) и 35,5 % (группа 60 мг) пациентов сообщили, что их состояние стало лучше или намного лучше по сравнению с 14 % в группе плацебо. Также 53,4% и 65,6% пациентов, принимавших Прилиджи® 30 мг и 60 мг соответственно, сообщили, что их состояние было по крайней мере несколько лучше по сравнению с 28,8% в группе плацебо.

## **Фармакокинетика**

Абсорбция. Дапоксетин быстро всасывается и достигает максимальной концентрации в плазме ( $C_{max}$ ) примерно через 1-2 часа после приема таблетки. Абсолютная биодоступность составляет 42 % (диапазон 15-76 %), а в диапазоне

от 30 мг до 60 мг  $C_{\max}$  и AUC (площадь под кривой) повышались пропорционально дозе. После многократного приема значения AUC для дапоксетину и активного метаболита десметилдапоксетину увеличиваются примерно на 50 % по сравнению со значениями AUC после однократного приема препарата. Прием жирной пищи незначительно снижал  $C_{\max}$  (на 10 %) и незначительно повышал AUC дапоксетину (на 12 %), а также несколько удлинял время достижения пиковой концентрации дапоксетину. Эти изменения не были клинически значимыми. Прилиджи® можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение. Более 99% Дапоксетина *in vitro* связывается с белками сыворотки у человека. Активный метаболит десметилдапоксетин связывается с белками на 98,5 %. Средний объем распределения Дапоксетина в равновесном состоянии составляет 162 л.

Биотрансформация. По данным исследований *in vitro* дапоксетин метаболизируется многочисленными ферментными системами в ткани печени и почек (прежде всего CYP2D6, CYP3A4) и флавин, что содержит монооксигеназу (FMO1). После перорального приема 14C-дапоксетину последний активно метаболизируется с образованием многочисленных метаболитов с привлечением, прежде всего, таких путей биотрансформации: N-окисления, N-деметилования, гидроксилирования нафтилу, глюкуронизация и сульфатування. Есть свидетельства о наличии пресистемного эффекта первого прохождения после приема внутрь.

Большинство веществ, циркулирующих в плазме, представляли собой интактный дапоксетин и N-оксид дапоксетину. Данные исследований связывания и транспортировки, проведенные *in vitro*, показали, что N-оксид Дапоксетина является неактивным. Дополнительные метаболиты, включая десметилдапоксетин и дидесметилдапоксетин, составляли менее 3 % от общего количества веществ в плазме, связанных с лекарственным средством. Данные исследований связывания, проведенные *in vitro*, показали, что десметилдапоксетин и дапоксетин имеют одинаковую эффективность, а активность дидесметилдапоксетину составляет примерно 50 % активности дапоксетину (см. раздел "Фармакодинамика"). Концентрация свободного десметилдапоксетину (AUC и  $C_{\max}$ ) составляет соответственно 50 % и 23 % концентрации свободного дапоксетину.

Выведение. Метаболиты Дапоксетина выводятся, прежде всего, с мочой как конъюгаты. Активное вещество в неизмененном состоянии в моче не обнаруживали. После перорального приема начальный период полураспада дапоксетину (фармакокинетика) составлял примерно 1,5 часа, уровень в плазме

составлял менее 5 % пиковой концентрации через 24 часа после приема, а конечный период полураспада равен примерно 19 часам. Конечный период полураспада десметилдапоксетина-примерно 19 часов.

#### Фармакокинетика у пациентов особых групп.

Метаболит десметилдапоксетин способствует фармакологическому эффекту Прилиджи®, в частности, когда влияние десметилдапоксетина увеличивается. Ниже представлено увеличение показателей активной фракции в некоторых группах пациентов. Это результат свободного воздействия Дапоксетина и десметилдапоксетина. Десметилдапоксетин обладает такой же силой действия, как и дапоксетин. Предварительный расчет предполагает равномерное распределение десметилдапоксетина в ЦНС, но неизвестно, будет ли это так.

#### Раса.

Анализ исследования клинической фармакологии после однократного приема Дапоксетина в дозе 60 мг статистически значимой разницы между представителями латиноамериканцев, а также европеоидной, негроидной и монголоидной рас не выявил. Клинические исследования, которые были проведены для сравнения фармакокинетики дапоксетину у японцев и европейцев обнаружили, что у японцев существующий более высокий уровень дапоксетину в плазме (на 10-20 %) (площадь под кривой и пиковая концентрация) благодаря меньшей массе тела. Значимого клинического эффекта, если концентрация немного выше, не ожидается.

#### Пациенты пожилого возраста (в возрасте от 65 лет).

Анализ исследований фармакологии однократной дозы 60 мг дапоксетину не показал существенных различий фармакокинетических параметров ( $C_{max}$ ,  $AUC_{inf}$ ,  $T_{max}$ ) у здоровых пожилых мужчин и здоровых молодых мужчин. Эффективность и безопасность не были установлены для пациентов этой группы.

#### Пациенты с нарушением функции почек.

Клиническое фармакологическое исследование применения однократной дозы 60 мг дапоксетину было проведено с участием пациентов с легким (клиренс креатинина от 50 до 80 мл/мин), средним (клиренс креатинина от 30 до < 50 мл/мин) и тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) и пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин). Не наблюдалось тенденции к увеличению AUC Дапоксетина с уменьшением почечной функции. AUC у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью был примерно в 2 раза больше, чем у пациентов с нормальной

функцией почек, хотя есть ограниченные данные по пациентам с тяжелой почечной недостаточностью. Фармакокинетика Дапоксетина не была оценена у пациентов, нуждающихся в гемодиализе (см. разделы "Способ применения и дозы» и «особенности применения").

#### Пациенты с нарушением функции печени.

У пациентов с легким нарушением функции печени свободное значение  $C_{\max}$  Дапоксетина уменьшается на 28%, а свободное значение AUC является неизменным. Свободное значение  $C_{\max}$  и AUC активной фракции (сумма свободного воздействия Дапоксетина и десметилдапоксетина) было снижено на 30% и 5% соответственно. У пациентов с умеренными нарушениями печени свободное значение  $C_{\max}$  Дапоксетина практически не изменяется (снижение на 3 %) и свободное AUC увеличивается на 66 %. Свободный  $C_{\max}$  и AUC активной фракции были практически неизменными и в два раза увеличены, соответственно.

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью свободное значение  $C_{\max}$  дапоксетину было снижено на 42 %, но свободное значение AUC было увеличено примерно на 223 %.  $C_{\max}$  и AUC активной фракции имели подобные изменения (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

#### Полиморфизм CYP2D6.

Клиническое фармакологическое исследование применения однократной дозы 60 мг дапоксетину показало, что концентрация в плазме в медленных метаболитаторов CYP2D6 была выше, чем в быстрых метаболитаторов CYP2D6 (приблизительно на 31 % выше по показателю  $C_{\max}$  на 36 % выше по показателю AUC<sub>inf</sub> дапоксетину, на 98 % выше по показателю  $C_{\max}$  и на 161 % выше по показателю AUC<sub>inf</sub> десметилдапоксетину). Активная фракция Прилиджи® может быть увеличена примерно на 46% относительно  $C_{\max}$  и примерно на 90% относительно AUC. Это увеличение может привести к более высокой заболеваемости и серьезных дозозависимых побочных эффектов (см. раздел «Противопоказания»). Безопасность применения Прилиджи® у медленных метаболитаторов CYP2D6 вызывает особую озабоченность при одновременном назначении с другими лекарственными средствами, которые могут подавлять метаболизм Дапоксетина, такими как умеренные и сильные ингибиторы CYP3A4.

#### **Показания**

Лечение преждевременной эякуляции (ПЭ) у взрослых мужчин в возрасте от 18 до 64 лет.

Прилиджи® рекомендовано назначать только пациентам, которые отвечают таким критериям:

- латентное время интравагинальной эякуляции (IELT) составляет менее двух минут;
- персистирующая или повторная эякуляция после минимальной сексуальной стимуляции до, во время или вскоре после полового проникновения, которая наступает раньше желаемого для пациента момента;
- выраженный стресс или трудности, возникавшие в межличностных взаимоотношениях как следствие ПЭ;
- недостаточный контроль за наступлением эякуляции;
- начало преждевременной эякуляции в большинстве попыток совершения полового акта за последние 6 месяцев.

Прилиджи® следует принимать в случае необходимости только как лечение - перед предполагаемым половым актом. Прилиджи® нельзя назначать для задержки эякуляции мужчинам, которым не был поставлен диагноз ПЭ.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу.
- Выраженная патология сердечного состояния, такая как сердечная недостаточность (II-IV классов по NYHA).
- Нарушения проводимости, такие как AV-блокада или синдром слабости синусового узла.
- Выраженная ишемическая болезнь сердца.
- Выраженный изъясн клапанов сердца.
- Наличие в анамнезе обморока.
- Наличие в анамнезе мании или тяжелой депрессии.
- Одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы (ингибиторы МАО) и период до 14 дней после прекращения их приема. Применение Прилиджи® следует прекратить минимум за 7 дней до начала терапии ингибиторами МАО.
- Одновременный прием тиоридазина и период в течение 14 дней после окончания его приема. Применение Прилиджи® следует прекратить минимум за 7 дней до начала терапии тиоридазином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

- Одновременный прием ингибиторов обратного захвата серотонина (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (СИЗЗСН), трициклические антидепрессанты (ТЦА)) или других лекарственных средств/препаратов растительного происхождения с серотонинэргичным действием [таких как L-триптофан, триптани, трамадол, линезолид, литий, зверобой обычный (*Hypericum perforatum*)] и период в течение 14 дней после отмены данных лекарственных средств/препаратов растительного происхождения. Вышеупомянутые лекарственные средства / препараты растительного происхождения не следует принимать в течение 7 дней после окончания приема Прилиджи® (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Одновременный прием сильнодействующих ингибиторов СУРЗА4, таких как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, саквинавир, телитромицин, нефазодон, нелфинавир, атазанавир и тому подобное (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Нарушение функции печени средней или тяжелой степени.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### *Фармакодинамические взаимодействия.*

#### Возможно взаимодействие с ингибиторами моноаминоксидазы.

При приеме СИОЗС в комбинации с ингибиторами мао сообщалось о возникновении серьезных реакций, иногда с летальным исходом, которые включали в себя гипертермию, ригидность, миоклонию, расстройства вегетативной нервной системы с возможным возникновением быстрых изменений жизненно важных функций, а также изменений психического статуса, включая выраженное возбуждение, переходящее в делирий и кому. О таких реакциях сообщалось также у пациентов, которые недавно закончили прием СИОЗС и начали прием ингибиторов МАО. Были отдельные случаи с симптоматикой, напоминающей злокачественный нейролептический синдром. Данные о комбинированном применении СИОЗС и ингибиторов МАО, полученные в исследованиях на животных, позволяют предположить, что эти лекарственные средства могут действовать синергически, повышая артериальное давление и вызывая возбуждение. Поэтому Прилиджи® противопоказано применять в сочетании с ингибиторами МАО или в течение 14

дней после их отмены. Ингибиторы МАО противопоказано принимать в течение 7 дней после окончания приема Прилиджи® (см. раздел «противопоказания»).

#### Возможно взаимодействие с тиоридазином.

Прием тиоридазина вызывает удлинение интервала QTс, что связано с возникновением выраженных желудочковых аритмий. Такие лекарственные средства, как Прилиджи®, которые ингибируют изофермент CYP2D6, вероятно, ингибируют метаболизм тиоридазина. Ожидается, что повышенный уровень тиоридазина, который возник в результате этого, приводит к более выраженному удлинению интервала QTс. Прилиджи® не следует применять в сочетании с тиоридазином и в течение 14 дней после его отмены. Тиоридазин противопоказано принимать в течение 7 дней после окончания приема Прилиджи® (см. раздел «противопоказания»).

Лекарственные средства / препараты растительного происхождения с серотонинергическим воздействием.

Как и в случае применения с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, совместное применение с лекарственными средствами/препаратами растительного происхождения с серотонинергичным механизмом действия (включая ингибиторы МАО, L-триптофан, триптани, трамадол, линезолид, СИОЗС, СИЗЗСН (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина), литий и препараты на основе зверобоя (*Hypericum perforatum*)) может привести к повышению частоты серотониновых эффектов. Прилиджи® противопоказано применять в сочетании с другими СИОЗС, с ингибиторами МАО и с другими лекарственными средствами/препаратами растительного происхождения с серотонинергическим механизмом действия и в течение 14 дней после их отмены. Вышеупомянутые лекарственные средства / средства растительного происхождения противопоказано принимать в течение 7 дней после окончания приема Прилиджи® (см. раздел "противопоказания").

#### Лекарственные средства, действующие на ЦНС.

Систематическая оценка приема Прилиджи® совместно с лекарственными средствами, действующими на ЦНС (такими как противоэпилептические препараты, антидепрессанты, антипсихотические препараты, анксиолитики, снотворные препараты с седативным действием), у пациентов с преждевременной эякуляцией не проводилась. Поэтому в случае необходимости совместного назначения Прилиджи® и вышеупомянутых лекарственных средств рекомендуется соблюдать осторожность.

#### *Фармакокинетические взаимодействия.*

## Влияние на фармакокинетику дапоксетина других лекарственных средств, которые назначают одновременно.

Исследования in vitro ткани печени, почек человека, а также микросом кишечника установили, что дапоксетин метаболизируется, в первую очередь, CYP2D6, CYP3A4 и флавиномоноксигеназой 1 (FMO1). Следовательно, ингибиторы этих ферментов могут снизить клиренс Дапоксетина.

### Ингибиторы CYP3A4.

Сильнодействующие ингибиторы CYP3A4. Прием кетоконазола (200 мг два раза в сутки в течение 7 дней) повышает C<sub>max</sub> и AUC<sub>inf</sub> дапоксетину (однократная доза 60 мг) на 35 % и 99 % соответственно. Что касается вклада как свободного дапоксетину, так и десметилдапоксетину, C<sub>max</sub> активной фракции может увеличиться примерно на 25 %, а AUC активной фракции может увеличиться вдвое при приеме сильнодействующих ингибиторов CYP3A4.

Повышение C<sub>max</sub> и AUC активной фракции может значительно увеличиваться у пациентов с недостаточностью функционального фермента CYP2D6, в частности у слабых метаболизаторов CYP2D6, или при одновременном применении с сильнодействующими ингибиторами CYP2D6.

Поэтому одновременный прием Прилиджи® и мощных ингибиторов CYP3A4, таких как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, саквинавир, телитромицин, нефазодон, нелфинавир и атазанавир, противопоказан. Грейпфрутовый сок также является сильнодействующим ингибитором CYP3A4, поэтому его употребление следует избежать в течение 24 часов до приема Прилиджи® (см. раздел «противопоказания»).

### Ингибиторы CYP3A4 среднего действия.

Одновременный прием Прилиджи® и ингибиторов CYP3A4 среднего действия (таких как эритромицин, Кларитромицин, флуконазол, ампренавир, фосампренавир, аппрепитант, Верапамил, Дилтиазем) также может привести к выраженному увеличению экспозиции Дапоксетина и десметилдапоксетина, особенно у слабых метаболизаторов CYP2D6. При совместном приеме с любым из этих препаратов максимальная доза дапоксетину должна составлять 30 мг (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

Это касается всех пациентов, кроме тех, которые по результатам гено - или фенотипирования были отнесены к группе активных метаболизаторов CYP2D6. Пациентам, которые относятся к группе активных метаболизаторов CYP2D6, рекомендуется максимальная доза Дапоксетина 30 мг при совместном приеме с сильнодействующим ингибитором CYP3A4. Им следует соблюдать осторожность

при совместном приеме Дапоксетина в дозе 60 мг и ингибитора CYP3A4 среднего действия.

#### Сильнодействующие ингибиторы CYP2D6.

C<sub>max</sub> и AUC<sub>inf</sub> Дапоксетина (однократная доза 60 мг) растут соответственно на 50% и 88% в присутствии флуоксетина (60 мг/сут в течение 7 дней). Что касается вклада как свободного дапоксетину, так и десметилдапоксетину, C<sub>max</sub> активной фракции может повыситься примерно на 50 %, а AUC активной фракции может повыситься вдвое при совместном приеме сильнодействующих ингибиторов CYP2D6. Такое повышение C<sub>max</sub> и AUC активной фракции аналогично ожидаемому у слабых метаболизаторов CYP2D6 и может вызвать повышение частоты и тяжести побочных реакций, зависящих от дозы (см. раздел «Особенности применения»).

#### Ингибиторы фосфодиэстеразы-5.

Пациентам, принимающим ингибиторы фосфодиэстеразы - 5 (PDE5), не следует принимать Прилиджи® в связи с возможным снижением ортостатической толерантности (см. раздел «особенности применения»). Была проведена оценка фармакокинетики дапоксетину (60 мг) в комбинации с тадалафилом (20 мг) и силденафилом (100 мг) в перекрестном исследовании с приемом препарата в однократной дозе. Тадалафил не влиял на фармакокинетику Дапоксетина. Силденафил вызывал легкие изменения фармакокинетики Дапоксетина (повышение AUC<sub>inf</sub> на 22% и повышение C<sub>max</sub> на 4 %), которые, вероятно, не являются клинически значимыми.

Одновременный прием Прилиджи® и ингибиторов PDE5 может вызвать ортостатическую гипотензию (см. раздел «особенности применения»). Эффективность и безопасность Прилиджи® для пациентов с преждевременной эякуляцией и эректильной дисфункцией, которые одновременно принимают Прилиджи® и ингибиторы PDE5, не установлены.

*Влияние дапоксетина на фармакокинетику одновременно назначенных других лекарственных средств.*

#### Тамсулозин.

Одновременный прием дапоксетину в однократной дозе или в многократных дозах 30 мг или 60 мг пациентами, которые принимали тамсулозин в суточной дозе (0,4 мг), не вызывает изменений фармакокинетики последнего.

Одновременный прием дапоксетину и тамсулозина не вызывает изменений ортостатического профиля и изменений ортостатических эффектов при сравнении приема тамсулозина в комбинации с дапоксетином в дозе 30 или 60

мг и приема только тамсулозина. Однако при назначении Прилиджи® пациентам, принимающим антагонисты альфа-адренорецепторов, следует соблюдать осторожность в связи с возможным снижением ортостатической толерантности (см. раздел «особенности применения»).

#### Лекарственные средства, метаболизируемые CYP2D6.

Прием дапоксетину в многократных дозах (60 мг/сут в течение 6 дней) с последующим однократным приемом 50 мг дезипрамина привел к повышению средней C<sub>max</sub> и AUC<sub>inf</sub> дезипрамина соответственно на 11 % и 19 % по сравнению с приемом только дезипрамина. Дапоксетин может вызвать подобное повышение концентрации в плазме других препаратов, метаболизируемых CYP2D6. Вероятно, это не имеет важного клинического значения.

#### Лекарственные средства, метаболизируемые CYP3A4.

Многократный прием Дапоксетина (60 мг/сут в течение 6 дней) привел к уменьшению AUC<sub>inf</sub> мидазолама (однократная доза 8 мг) примерно на 20% (диапазон от 60 до +18 %). Вероятно, для большинства пациентов данный эффект в отношении мидазолама значимого клинического значения не имеет. Повышение активности CYP3A может иметь клиническое значение у некоторых пациентов, которые одновременно принимают лекарственное средство метаболизируемое преимущественно CYP3A и имеет узкий диапазон терапевтического действия.

#### Лекарственные средства, метаболизируемые CYP2C19.

Прием Дапоксетина в многократных дозах (60 мг/сут в течение 6 дней) не привел к ингибированию метаболизма при однократном приеме 40 мг омепразола. Вероятно, дапоксетин не влияет на фармакокинетику других субстратов CYP2C19.

#### Лекарственные средства, метаболизируемые CYP2C9.

Прием дапоксетину в многократных дозах (60 мг/сут в течение 6 дней) не влиял на фармакокинетику или фармакодинамику при однократном приеме 5 мг глибурида. Вероятно, дапоксетин не влияет на фармакокинетику других субстратов CYP2C9.

#### Варфарин и лекарственные средства, влияющие на свертываемость крови и/или функцию тромбоцитов.

Данных по оценке эффекта регулярного приема варфарина и дапоксетину нет; поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при применении дапоксетину пациентам, постоянно принимающим варфарин. При исследовании фармакокинетики дапоксетин (60 мг/сут в течение 6 дней) не влиял на

фармакокинетику или фармакодинамику варфарина (ПТ или МНО) при однократном приеме 25 мг последнего.

Сообщалось о кровотечениях в связи с приемом СИОЗС (см. раздел «особенности применения»).

#### Этанол.

Одновременный прием этанола в однократной дозе 0,5 г/кг (в среднем 2 напитка) не оказывал влияния на фармакокинетику дапоксетину (при однократном приеме 60 мг препарата); однако дапоксетин в комбинации с этанолом усиливает сонливость и значительно ослабляет бдительность. Фармакодинамические измерения нарушений когнитивной функции (тест на скорость цифрового внимания, тест замены цифровых символов) выявили также наличие аддитивного эффекта при совместном приеме Дапоксетина и этанола. Одновременный прием алкоголя и дапоксетину увеличивает вероятность развития или тяжесть побочных реакций, таких как головокружение, сонливость, замедление скорости рефлексов или нарушение способности правильно оценивать ситуацию. Сочетание алкоголя и дапоксетину может усилить эффекты, связанные с приемом алкоголя, а также может увеличить вероятность развития такого нейрокардиогенного нежелательного явления, как обморок, повышая таким образом риск получения случайной травмы; поэтому пациентам следует рекомендовать не употреблять алкоголь на протяжении лечения препаратом Прилиджи® (см. раздел «Особенности применения»).

### **Особенности применения**

#### Общие рекомендации.

Прилиджи® необходимо назначать только мужчинам с преждевременной эякуляцией (см. раздел «показания»). Прилиджи® не следует назначать мужчинам, у которых не была диагностирована преждевременная эякуляция. Не была установлена безопасность применения и нет данных о влиянии на задержку эякуляции у мужчин, преждевременной эякуляции.

#### Другие формы сексуальных расстройств.

До начала лечения пациенты с другими формами сексуальных расстройств, включая эректильную дисфункцию, должны быть тщательно обследованы врачами. Прилиджи® не следует применять мужчинам с эректильной дисфункцией, которые принимают ингибиторы PDE 5 (см. раздел «взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## Ортостатическая гипотензия (гипотония).

Перед началом лечения необходим тщательный медицинский осмотр врачом, в том числе анамнез ортостатических случаев. Выполнить ортостатический тест до начала терапии (артериальное давление и частота пульса в положении пациента лежа на спине и стоя). В случае задокументированного анамнеза или подозреваемой ортостатической реакции применение Прилиджи® следует избегать.

В клинических испытаниях сообщается об ортостатической гипотензии. Врач должен проконсультировать пациента заранее, что при наличии продромальных симптомов, таких как головокружение, вскоре после того, как пациент поднялся, следует немедленно лечь так, чтобы голова находилась ниже, чем другие части тела, или сесть и положить голову между коленями и оставаться в таком положении, пока симптомы не пройдут. Пациенту не следует быстро подниматься после длительного лежания или сидения.

## Самоубийство / суицидальные мысли.

Антидепрессанты, включая СИОЗС, по сравнению с плацебо повышают риск возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения в краткосрочных исследованиях у детей и подростков с большими депрессивными и другими психическими расстройствами. Краткосрочные исследования не свидетельствуют об увеличении риска склонности к самоубийству в случае применения антидепрессантов по сравнению с плацебо у взрослых в возрасте от 24 лет. В клинических испытаниях применения Прилиджи® для лечения преждевременной эякуляции не было четких свидетельств о возникновении склонности к самоубийству во время лечения препаратом в оценке возможных побочных действий, оцененных в соответствии с Колумбийской классификации оценки самоубийства (C-CASA), шкалы Монтгомери – Асберг оценки депрессии или шкалы оценки депрессии Бека-II.

## Обморок.

Пациентов следует предупредить, чтобы они избегали ситуаций, которые могут привести к возникновению травм, в том числе управления автотранспортом или эксплуатации опасных механизмов, поскольку может возникнуть обморок или продромальные симптомы, такие как головокружение или предобморочное состояние (см. раздел «Побочные реакции»).

Сообщалось о возможном возникновении продромальных симптомов, таких как тошнота, головокружение/ предобморочное состояние и потоотделение, которые чаще наблюдаются у пациентов, принимавших Прилиджи®, по сравнению с

плацебо.

В клинических исследованиях случаи обморока характеризуются потерей сознания при брадикардии или прекращении активности синусового узла. Такие случаи наблюдаются у пациентов, которые носят холтеровский монитор ЭКГ и считаются вазовагальными в этиологии, но большинство случаев произошли в течение первых 3 часов после приема первой дозы препарата или связанные с процедурами исследования в условиях клиники (например, взятие крови на анализ и ортостатические процедуры, измерение артериального давления). Возможные продромальные симптомы, такие как тошнота, головокружение, предобморочное состояние, сердцебиение, слабость, спутанность сознания и потливость, обычно появлялись в течение первых 3 часов после введения дозы, часто им предшествовала обморок. Пациентов нужно проинформировать о вероятности обморока в любое время с или без продромальных симптомов во время лечения препаратом Прилиджи®. Врачу следует проконсультировать пациентов о важности поддержания адекватной гидратации и о том, как распознать продромальные признаки и симптомы, чтобы уменьшить вероятность получения серьезных травм, связанных с падением в связи с потерей сознания. Если пациент чувствует продромальные симптомы, то он должен немедленно лечь так, чтобы голова находилась ниже, чем остальные части его тела, или сесть и положить голову между коленями и оставаться в таком положении, пока симптомы не пройдут. Пациенты должны избегать ситуаций, в том числе управления автотранспортом или эксплуатации опасных механизмов, поскольку может возникнуть обморок или другие эффекты со стороны ЦНС (см. раздел «Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами»).

#### Пациенты с сердечно-сосудистыми факторами риска.

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями были исключены из фазы 3 клинических испытаний. Риск неблагоприятных сердечно-сосудистых последствий обмороков (сердечная обморок и потеря сознания из-за других причин) увеличивается у больных с основными структурными сердечно-сосудистыми заболеваниями (такими как документально подтвержденное затруднение оттока, клапанные пороки сердца, каротидный стеноз и ишемическая болезнь сердца). Недостаточно данных для определения того, распространяется ли это повышение риска вазовагального обморока на пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

#### Применение с рекреационными препаратами.

Пациентам не следует рекомендовать использовать Прилиджи® в комбинации с рекреационными препаратами.

Рекреационные препараты (наркотики) с серотонинергической активностью, такие как кетамин, метилендиоксиметамфетамин и диэтиламид лизергиновой кислоты, могут привести к потенциально серьезным реакциям при применении с Прилиджи®. Эти реакции включают, в частности, аритмию, гипертермию и серотониновый синдром. Применение Прилиджи® с рекреационными препаратами, имеющими седативные свойства, такими как наркотики и бензодиазепины, может увеличить сонливость и головокружение.

#### Этанол.

Пациентам следует рекомендовать не применять Прилиджи® в комбинации с алкоголем.

Сочетание алкоголя и дапоксетину может усилить связанные с приемом алкоголя нейрокогнитивные эффекты, а также может привести к усилению нейрокардиогенного нежелательного явления, такого как обморок, повышая таким образом риск получения случайной травмы; поэтому пациентам следует рекомендовать не употреблять алкоголь на протяжении лечения препаратом Прилиджи® (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами»).

#### Препараты с вазодилатационными свойствами.

Прилиджи® следует назначать с осторожностью пациентам, которые принимают лекарственные средства с вазодилатационными свойствами (например антагонисты альфа-адренергических рецепторов и нитраты), в связи с возможным снижением ортостатической толерантности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Ингибиторы CYP3A4 среднего действия.

Пациентам необходимо соблюдать осторожность при применении ингибиторов CYP3A4 среднего действия из лимитированной дозой в 30 мг (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Ингибиторы CYP2D6 сильного действия.

Пациентам необходимо соблюдать осторожность при увеличении дозы до 60 мг при применении ингибиторов CYP2D6 сильного действия или при увеличении дозы до 60 мг пациентам, которые, как известно, имеют низкий генотип метаболизма CYP2D6, поскольку это может увеличить уровень экспозиции, что

может привести к большей частоты и тяжести побочных реакций в зависимости от дозы.

#### Маниакальный синдром.

Прилиджи® не следует назначать пациентам, у которых в анамнезе имеется маниакальный синдром/гипомания или биполярное аффективное расстройство. Необходимо прекратить прием препарата, если проявляются симптомы этих расстройств.

#### Эпилептический приступ.

В связи со свойствами СИОЗС снижать судорожный порог у любого пациента прием Прилиджи® следует прекратить, если наблюдается эпилептический приступ. Больным с нестабильной эпилепсией следует избегать применения Прилиджи®. Следует тщательно наблюдать за пациентами с контролируемой эпилепсией во время лечения Прилиджи®.

#### Депрессия и / или психические расстройства.

Мужчин с основными признаками и симптомами депрессии следует оценивать до начала лечения Прилиджи®, чтобы исключить недиагностированные депрессивные расстройства. Комбинированное лечение Прилиджи® с антидепрессантами, в том числе СИОЗС и СИОЗСН, противопоказано (см. раздел «противопоказания»). Не рекомендуется прекращение лечения постоянной депрессии или тревоги с целью инициирования приема Прилиджи® для лечения ПЭ. Прилиджи® не рекомендован для лечения психических расстройств, его не следует применять мужчинам с такими расстройствами, как шизофрения, или лицам с ипохондрией, поскольку ухудшение симптомов, связанных с депрессией, не может быть исключено. Это может быть результатом основного психического расстройства или следствием терапии лекарственным средством. Врачи должны поощрять пациентов сообщать о любых тревожные мысли или чувства в любое время. Если признаки и симптомы депрессии возникают во время лечения, прием препарата Прилиджи® необходимо прекратить.

#### Кровотечение.

Существуют сообщения о нарушении гемостаза при применении СИОЗС. Следует с осторожностью принимать Прилиджи®, особенно одновременно с лекарственными средствами, которые влияют на функцию тромбоцитов (такими как атипичные нейролептики и фенотиазины, ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, антитромбоцитарные препараты), или с антикоагулянтами (например, варфарин), а также в случае наличия в анамнезе кровотечения или расстройств коагуляции (см. разделы

«взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «фармакокинетика»).

#### Почечная недостаточность.

Прилиджи® не рекомендуется для применения больными с тяжелой почечной недостаточностью и нужно с осторожностью принимать пациентам с легким и умеренным нарушением функции почек (см. разделы «Способы применения и дозы», «Фармакокинетика»).

#### Синдром отмены приема препарата.

Резкое прекращение постоянного приема СИОЗС для лечения хронических депрессивных расстройств, как сообщается, приводит к следующим симптомам: дисфорическое расстройство, раздражительность, возбуждение, головокружение, нарушение чувствительности (например парестезия, такая как ощущение удара электрического тока), тревога, спутанность сознания, головная боль, вялость, эмоциональная лабильность, бессонница и гипомания.

Двойное слепое клиническое исследования с участием пациентов с ПЭ, предназначенное для оценки синдрома отмены приема препарата ежедневно в течение 62 дней или при необходимости дозировка 60 мг Прилиджи®, показало слабые симптомы абстиненции с более высокой частотой возникновения бессонницы и головокружения у пациентов, которые перешли на плацебо после ежедневного приема препарата (см. раздел «Фармакодинамика»).

#### Заболевания органов зрения.

Применение Прилиджи® было связано с побочными эффектами со стороны органов зрения, такими как мидриаз и боль в глазах. Прилиджи® следует применять с осторожностью пациентам с повышенным внутриглазным давлением или с риском возникновения закрытоугольной глаукомы.

#### Непереносимость лактозы.

Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы не должны принимать этот препарат.

#### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Прилиджи® имеет незначительное или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами или другими механизмами. При

проведении клинических испытаний у лиц, которые принимали дапоксетин, сообщалось о возникновении головокружения, нарушения внимания, обморока, размытости зрения и сонливости. Поэтому пациентов следует предупредить о необходимости возникновения травмоопасных ситуаций, включая управление транспортными средствами и обслуживание опасных механизмов.

Комбинация алкоголя с дапоксетином может усилить нейрокогнитивные эффекты, связанные с алкоголем. А также могут усиливаться нейрокардиогенные побочные реакции, такие как обморок, таким образом увеличивая риск случайных травм. Поэтому пациентам следует рекомендовать избегать приема алкоголя во время приема Прилиджи® (см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Прилиджи® не предназначен для применения женщинам.

Исследования на животных не указывают на прямые или косвенные опасные последствия в отношении фертильности, беременности или развития эмбриона/плода.

Неизвестно, выводится ли дапоксетин или его метаболиты в грудное молоко женщины.

### **Способ применения и дозы**

#### Дозировка.

*Взрослые мужчины в возрасте от 18 до 64 лет.*

Рекомендуемая начальная доза для пациентов в возрасте от 18 до 64 лет составляет 30 мг, которую следует принимать за 1-3 часа до предполагаемого полового акта. Лечение препаратом Прилиджи® нельзя начинать с дозы 60 мг.

Прилиджи® не предназначен для постоянного ежедневного применения. Прилиджи® следует принимать только в случае предполагаемого полового акта. Лекарственное средство не следует принимать чаще чем через 24 часа.

Если индивидуальная реакция на препарат в дозе 30 мг недостаточна и у пациента не было побочных реакций средней или тяжелой степени, а также продромальных симптомов, позволяющих предположить возможное развитие обморока, дозу можно повысить до максимальной рекомендуемой дозы 60 мг, которую следует принимать в случае необходимости примерно за 1-3 часа до

полового акта. Частота и тяжесть побочных реакций при приеме препарата в дозе 60 мг повышается.

Если у пациента возникли ортостатические реакции после приема препарата в начальной дозе, не рекомендуется повышать дозу до 60 мг (см. раздел «Особенности применения»).

Необходим тщательный анализ преимущества пользы над возможным риском при приеме препарата Прилиджи® после первых четырех недель лечения (или по крайней мере после 6 доз лечения), чтобы определить, целесообразно ли продолжать лечение препаратом Прилиджи®.

Данные, касающиеся эффективности и безопасности приема препарата Прилиджи® в течение более 24 недель, ограничены. Клиническая необходимость продолжения лечения и соотношение пользы/риска лечения Прилиджи® должны пересматриваться по крайней мере каждые шесть месяцев.

*Пациенты пожилого возраста (более 65 лет).*

Эффективность и безопасность приема Прилиджи® не были установлены для пациентов в возрасте от 65 лет (см. раздел "фармакокинетика").

*Нарушение функции почек.*

При приеме препарата пациентами с нарушением функции почек легкой или средней степени следует соблюдать осторожность. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек Прилиджи® принимать не рекомендуется (см. разделы «Фармакокинетика», «Особенности применения»).

*Нарушение функции печени.*

Пациентам с нарушением функции печени средней или тяжелой степени препарат противопоказан (классификация по Чайлду-пью, класс В и с).

Установлен медленный метаболизм CYP2D6 или пациенты, которые лечатся сильнодействующими ингибиторами CYP2D6.

Следует с осторожностью увеличивать дозу до 60 мг пациентам, имеющим установлен генотип медленных метаболизаторов CYP2D6, и пациентам, которые одновременно получают сильнодействующие ингибиторы CYP2D6 (см. разделы «Фармакокинетика», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Особенности применения»).

*Пациенты, принимающие ингибиторы CYP3A4 средней силы или сильнодействующие ингибиторы CYP3A4.*

Одновременный прием сильнодействующих ингибиторов СУРЗА4 противопоказан. Пациентам, которые одновременно принимают ингибиторы СУРЗА4 средней силы, необходимо соблюдать осторожность и не превышать дозу 30 мг (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Особенности применения»).

#### *Способ применения.*

Препарат предназначен для перорального применения. Чтобы избежать горького вкуса, таблетки следует глотать целиком. Таблетки следует принимать, запивая по крайней мере одним полным стаканом воды. Прилиджи® можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел «фармакокинетика»).

#### *Предостережение перед применением или назначением лекарственного средства.*

Перед началом лечения ознакомьтесь с информацией о ортостатической гипотензии в разделе «Особенности применения».

### **Дети**

Применение препарата Прилиджи® противопоказано детям из-за отсутствия опыта клинического применения.

### **Передозировка**

О случаях передозировки не сообщалось.

При проведении исследования клинической фармакологии препарата Прилиджи® непредсказуемых побочных реакций при его применении в суточной дозе до 240 мг не наблюдалось (препарат в двух дозах по 120 мг, принят с разницей в 3 часа). В целом симптомы передозировки СИОЗС включают серотонин опосредованные побочные реакции, такие как сонливость, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и рвота), тахикардия, тремор, возбуждение и головокружение.

*Лечение.* В случае передозировки лечение может быть симптоматическим и поддерживающим. В связи с высокой степенью связывания с белками и большим объемом распределения Дапоксетина гидрохлорида маловероятно, что форсированный диурез, диализ, гемоперфузия и обменное переливание крови принесут пользу. Специфического антидота нет.

## Побочные реакции

Общий профиль безопасности.

При проведении клинических испытаний сообщалось о возникновении обморока и ортостатической гипотензии (см. раздел «Особенности применения»).

Наиболее часто в фазе 3 клинических испытаний сообщалось о следующие побочные реакции, зависящие от дозы: тошнота (11,0 % и 22,2 % в группах, получавших дапоксетин в случае необходимости в дозе 30 мг и 60 мг соответственно), головокружение (5,8 % и 10,9 %), головная боль (5,6 % и 8,8 %), диарея (3,5 % и 6,9 %), бессонница (2,1 % и 3,9 %) и утомляемость (2,0 % и 4,1 %). Наиболее частыми нежелательными явлениями, которые приводили к отмене препарата, были тошнота (2,2% пациентов, получавших Прилиджи®) и головокружение (1,2% пациентов, получавших Прилиджи®).

Безопасность Прилиджи® оценивалась у 4224 пациентов с преждевременной эякуляцией, которые принимали участие в пяти вдвойне слепых клинических исследованиях с контролем плацебо. Из 4224 пациентов 1616 применяли Прилиджи® 30 мг в случае необходимости, а 2608 – в дозе 60 мг в случае необходимости или один раз в сутки.

В таблице 3 представлены побочные реакции, о которых сообщалось.

Частота побочных реакций указана в соответствии с классификацией MedRA.

Таблица 3. Побочные реакции по классам систем органов и частотой

| Органы и системы органов | Очень часто<br>( $>1/10$ ) | Часто<br>( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ ) | Нечасто<br>( $\geq 1/1000$<br>до $< 1/100$ ) | Редко<br>( $\geq 1/10000$<br>до $< 1/1000$ ) |
|--------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
|--------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|

|                            |                               |                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                             |
|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Психические расстройства   |                               | тревога, возбуждение, беспокойство, бессонница, необычные сновидения, снижение либидо | депрессия, подавленное настроение, эйфорическое настроение, переменчивое настроение, нервозность, безразличие, апатия, спутанность сознания, дезориентация, нарушение мышления, чрезмерная настороженность, нарушения сна, нарушение засыпания, интрасомнические расстройства, ночные кошмары, бруксизм, потеря либидо, аноргазмия |                             |
| Со стороны нервной системы | головная боль, головокружение | сонливость, нарушение внимания, тремор, парестезия                                    | обморок, вазовагальный обморок, постуральное головокружение, акатазия, дисгевзия, гиперсомния, вялость, седативный эффект, снижение уровня сознания                                                                                                                                                                                | гол<br>пр<br>на<br>вн<br>за |

|                                                                    |         |                                                                                                                                             |                                                                                                                      |                |
|--------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Со стороны органов зрения                                          |         | размытость зрения                                                                                                                           | мидриаз (см. раздел "Особенности применения"), боль в глазах, нарушение зрения                                       |                |
| Со стороны органов слуха и равновесия                              |         | звон в ушах                                                                                                                                 | вертиго                                                                                                              |                |
| Со стороны сердечно-сосудистой системы                             |         | приливы                                                                                                                                     | блокада синоatriального узла, синусовая брадикардия, тахикардия<br><br>гипотония, систолическая гипертензия, приливы |                |
| Со стороны дыхательных путей, органов грудной клетки и средостения |         | отек придаточных пазух носа, зевота                                                                                                         |                                                                                                                      |                |
| Со стороны ЖКТ                                                     | тошнота | диарея, рвота, запор, боль в животе, боль в эпигастрии, диспепсия, метеоризм, чувство дискомфорта в желудке, вздутие живота, сухость во рту | ощущение дискомфорта в животе, дискомфорт в эпигастриальной области                                                  | им<br>по<br>де |

|                                                    |  |                                  |                                                                                                                                             |  |
|----------------------------------------------------|--|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Со стороны кожи и подкожной клетчатки              |  | гипергидроз                      | зуд, холодный пот                                                                                                                           |  |
| Со стороны репродуктивной системы и молочных желез |  | эректильная дисфункция           | недостаточность эякуляции, нарушение мужского оргазма, мужская генитальная парестезия                                                       |  |
| Общие нарушения                                    |  | утомляемость, раздражительность  | слабость, ощущение жара, чувство тревоги, непривычные ощущения, чувство опьянения                                                           |  |
| Дополнительные методы исследования                 |  | повышение артериального давления | повышение частоты сердечных сокращений, повышение диастолического артериального давления, повышение ортостатического артериального давления |  |

Побочные реакции, о которых сообщалось в 9-месячном долгосрочном продленном исследовании, соответствовали данным, полученным в двойных слепых исследованиях. Не выявлено дополнительных побочных реакций.

#### Описание отдельных побочных реакций.

В клинических исследованиях наблюдалась обморок при брадикардии или вследствие прекращения активности синусового узла, что связано с приемом лекарственного средства, у пациентов, которые носят холтеровский монитор. Большинство случаев произошли в течение первых 3 часов после приема

препарата, после приема первой дозы или связаны с процедурами проведения исследований в клинических условиях (такими как взятие крови для анализа и ортостатические процедуры, измерения артериального давления).

Продромальным симптомам часто предшествовал обморок (см. раздел «особенности применения»).

Возникновение обморока и, возможно, продромальных симптомов зависит от дозы, чаще случаи наблюдались у пациентов, получавших более высокие, чем рекомендованные, дозы в фазе 3 клинических исследований.

В клинических исследованиях наблюдалась ортостатическая гипотензия (см. раздел «Особенности применения»). Частота обморока, которое характеризуется как потеря сознания в программе клинических исследований Прилиджи®, варьируется в зависимости от исследуемой популяции и колеблется от 0,06 % (30 мг) до 0,23 % (60 мг) у пациентов, включенных в фазу 3 плацебо-контролируемого клинического испытания, до 0,64 % (все дозы комбинированные) для фазы 1 исследования с участием здоровых добровольцев.

#### Другие особые популяции

Следует с осторожностью назначать увеличенную дозу до 60 мг пациентам, принимающим сильнодействующие ингибиторы CYP2D6 или у которых установлен генотип медленных метаболизаторов CYP2D6 (см. разделы «Фармакокинетика», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

#### Синдром отмены приема препарата.

Резкое прекращение постоянного приема СИОЗС для лечения хронических депрессивных расстройств, как сообщается, приводит к следующим симптомам: дисфорическое расстройство, раздражительность, возбуждение, головокружение, нарушение чувствительности (например парестезия, такая как ощущение удара электрического тока), тревога, спутанность сознания, головная боль, вялость, эмоциональная лабильность, бессонница и гипомания.

Результаты исследования безопасности приема препарата показали более частые симптомы легкой или умеренной бессонницы и головокружения у пациентов, перешедших на плацебо после 62 дней ежедневного приема препарата.

#### Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации препарата играют важную роль. Это позволяет продолжать наблюдение за соотношением польза/риск применения лекарственного средства. Работники учреждений здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

Специальные условия хранения не требуются. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

Блистер из ПВХ-ПЭ-ПВДХ/алюминия в раскладной упаковке для продавливания с защитой от открывания детьми, содержащую 3 таблетки, покрытых пленочной оболочкой.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Менарини-Фон Хейден ГмбХ.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Лейпцигер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Германия.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).