ЛП-№(006577)-(РГ-RU) от 15.08.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Прилиджи, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Прилиджи, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дапоксетина гидрохлорид.

Прилиджи, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит дапоксетина гидрохлорид 33,60 мг в пересчете на дапоксетин 30,00 мг.

Прилиджи, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит дапоксетина гидрохлорид 67,20 мг в пересчете на дапоксетин 60,00 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Прилиджи, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой серого цвета, с выдавленной надписью «30» внутри треугольника на одной стороне и гладкие на другой стороне. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Прилиджи, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой серого цвета, с выдавленной надписью «60» внутри треугольника на одной стороне и гладкие на другой стороне. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Прилиджи показан к применению у мужчин в возрасте от 18 до 64 лет.

Препарат Прилиджи может применяться только у пациентов, удовлетворяющих все нижеперечисленные критерии:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- интравагинальное время задержки эякуляции (ИВВЗЭ) < 2 минут;
- постоянно или регулярно возникающая эякуляция после минимальной сексуальной стимуляции перед, во время, или вскоре после полового проникновения, и наступающая раньше желаемого пациентом момента;
- выраженный личностный дистресс или затруднения в межличностных отношениях вследствие преждевременной эякуляции;
- слабый контроль эякуляции;
- наступление преждевременной эякуляции (ПЭ) в большинстве попыток осуществления полового акта за последние 6 месяцев.

Препарат Прилиджи следует применять только в режиме приема по потребности перед предполагаемой сексуальной активностью. Препарат Прилиджи не должен применяться для задержки эякуляции у мужчин, не имеющих подтвержденного диагноза ПЭ.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые мужчины от 18 до 64 лет

Рекомендуемая начальная доза для всех пациентов составляет 30 мг; которую принимают по потребности за 1–3 часа до предполагаемого полового акта. Лечение препаратом Прилиджи не следует начинать с дозы 60 мг.

Препарат Прилиджи не предназначен для постоянного ежедневного применения. Его следует принимать только в случае предполагаемого полового акта. Препарат Прилиджи не следует принимать чаще, чем каждые 24 часа.

При недостаточном эффекте и хорошей переносимости дозы 30 мг (пациент не отмечает умеренных или тяжелых нежелательных эффектов, или явлений, которые могут предшествовать синкопальному состоянию), дозу можно увеличить до максимально рекомендованной 60 мг с приемом по потребности за 1–3 часа до сексуальной активности. Частота и тяжесть нежелательных явлений выше при приеме препарата в дозе 60 мг.

Если у пациента отмечались ортостатические реакции при приеме начальной дозы, не следует повышать дозу до 60 мг (см. раздел 4.4).

После первых четырех недель терапии (или, по меньшей мере, после приема 6 доз препарата) врач должен провести тщательную оценку соотношения пользы и риска препарата Прилиджи в каждом конкретном случае для решения вопроса о целесообразности продолжения лечения данным препаратом.

Данные об эффективности и безопасности применения препарата Прилиджи в течение более 24 недель ограничены. Клиническую необходимость продолжения терапии и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

соотношение польза/риск от применения препарата Прилиджи следует оценивать как минимум каждые 6 месяцев.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Эффективность и безопасность препарата Прилиджи у пациентов 65 лет и старше не установлены (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

При приеме препарата пациентами с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести следует соблюдать осторожность. Препарат Прилиджи противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Прилиджи противопоказан пациентам с умеренно выраженным и тяжелым нарушением функции печени (классы B и C по классификации Чайлд-Пью) (см. разделы 4.3 и 5.2).

Пациенты с низкой активностью CYP2D6 и пациенты, одновременно принимающие сильные ингибиторы CYP2D6

Следует проявлять осторожность при увеличении дозы препарата Прилиджи до 60 мг у лиц с низкой активностью CYP2D6 или у пациентов, принимающих препарат Прилиджи одновременно с сильными ингибиторами CYP2D6. Рекомендуется соблюдать осторожность при повышении дозы до 60 мг у пациентов, у которых диагностирован низкий метаболизм CYP2D6, и у пациентов, одновременно принимающих сильнодействующие ингибиторы CYP2D6 (см. разделы 4.4, 4.5 и 5.2).

Пациенты, получающие сильные ингибиторы CYP3A4 или ингибиторы CYP3A4 средней выраженности действия

Одновременный прием сильнодействующих ингибиторов CYP3A4 противопоказан. Пациентам, одновременно принимающим ингибиторы CYP3A4 средней силы, необходимо соблюдать осторожность и не превышать дозу, равную 30 мг (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5).

Дети

Препарат Прилиджи противопоказан детям и подросткам в возрасте до 18 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Препарат Прилиджи принимают внутрь. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая, по крайней мере, одним полным стаканом воды. Препарат Прилиджи можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел 5.2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Необходимые меры предосторожности перед приемом данного лекарственного препарата или при обращении с ним

Перед началом лечения необходимо ознакомиться с информацией, которая содержится в подразделе «Ортостатическая гипотензия» раздела 4.4.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дапоксетина гидрохлориду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Выраженная патология со стороны сердца, такая как:
  - сердечная недостаточность (II-IV классов по NYHA);
  - нарушения проводимости, такие, как АВ-блокада или синдром слабости синусового узла;
  - выраженная ишемическая болезнь сердца;
  - выраженный клапанный порок;
  - наличие в анамнезе обмороков.
- Наличие в анамнезе мании или тяжелой депрессии.
- Одновременный прием ингибиторов моноаминооксидазы (ингибиторы МАО) или, если после прекращения их приема прошло менее 14 дней. Подобным образом, ингибиторы МАО не следует принимать в течение 7 дней после окончания приема препарата Прилиджи (см. раздел 4.5).
- Одновременный прием тиоридазина или период в течение 14 дней после окончания приема тиоридазина. Соответственно, тиоридазин не следует принимать в течение 7 дней после окончания приема препарата Прилиджи (см. раздел 4.5).
- Одновременный прием ингибиторов обратного захвата серотонина (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН), трициклические антидепрессанты (ТЦА)) или других лекарственных препаратов/препаратов растительного происхождения с серотонинергическим действием (например, L-триптофан, триптаны, трамадол, линезолид, литий, зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)) или в течение 14 дней после отмены данных лекарственных препаратов/препаратов растительного происхождения. Соответственно, данные лекарственные препараты/препараты растительного происхождения не следует принимать в течение 7 дней после окончания приема препарата Прилиджи (см. раздел 4.5).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- Одновременный прием сильнодействующих ингибиторов CYP3A4, таких как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, саквинавир, телитромицин, нефазадон, атазанавир и т.д. (см. раздел 4.5).
- Умеренно выраженные и тяжелые нарушения функции печени.
- Тяжелые нарушения функции почек.
- Дети и подростки моложе 18 лет.
- Лактазная недостаточность, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Слабые или умеренно выраженные нарушения функции почек;
- Одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP2D6 и ингибиторами CYP3A4 средней выраженности действия у пациентов с генотипически низкой активностью изофермента CYP2D6 и пациентов с высокой активностью изофермента CYP2D6 (в комбинации с ингибиторами изофермента CYP3A4 средней выраженности действия);
- Одновременное применение с препаратами, которые влияют на агрегацию тромбоцитов и с антикоагулянтами из-за риска развития кровотечений, а также у пациентов, имеющих в анамнезе кровотечения или нарушения свертывания.

Особые указания

Общие рекомендации

Препарат Прилиджи предназначен только для мужчин с преждевременной эякуляцией, удовлетворяющих всем критериям, перечисленным в разделах 4.1 и 5.1. Препарат Прилиджи нельзя применять мужчинам, которым не был поставлен диагноз преждевременной эякуляции. Безопасность применения препарата у мужчин без преждевременной эякуляции не установлена, данных о задержке эякуляции нет.

Другие виды сексуальной дисфункции

Перед началом лечения пациентам с другими видами половых расстройств, включая эректильную дисфункцию, необходимо проведение тщательного врачебного обследования. Препарат Прилиджи нельзя применять у мужчин с эректильной дисфункцией (ЭД), принимающих ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5) (см. раздел 4.5).

Ортостатическая гипотония

Перед началом терапии врач должен провести тщательное медицинское обследование, включая выяснение анамнеза ортостатических событий, а также ортостатическую пробу

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

(измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений в положении сидя и стоя). В случае подтвержденных или предполагаемых ортостатических реакций в анамнезе следует избегать терапии препаратом Прилиджи.

В клинических исследованиях описаны случаи ортостатической гипотонии. Врач должен заранее проинформировать пациента о том, что при появлении возможных продромальных симптомов, например, головокружения сразу после вставания, следует немедленно лечь так, чтобы голова оказалась ниже туловища, или сесть, опустив голову между колен, и оставаться в этой позе до исчезновения симптомов. Врач, выписывающий препарат, должен проинформировать пациента о необходимости избегать резкого вставания после длительного лежания или сидения.

Самоубийство/суицидальные мысли

В краткосрочных исследованиях антидепрессанты, включая СИОЗС, по сравнению с плацебо сильнее повышали риск возникновения суицидальных мыслей и суицидальность у детей и подростков с большим депрессивным расстройством и другими психическими расстройствами. При проведении краткосрочных исследований повышение риска суицидальности при приеме антидепрессантов по сравнению с плацебо у взрослых старше 24 лет выявлено не было. В клинических исследованиях препарата Прилиджи для лечения преждевременной эякуляции четких данных о появлении суицидальных мыслей на фоне лечения, оцененных по Колумбийскому алгоритму классификации для оценки суицида (C-CASA), шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберга, или опроснику депрессии Бека, выявлено не было.

Обморок

Пациентам следует избегать потенциально травмоопасных ситуаций, в частности, управления транспортными средствами или механизмами, в случае возникновения обморока или его продромальных симптомов, таких как головокружение или предобморочное состояние (см. раздел 4.8). У пациентов, получавших препарат Прилиджи, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, чаще отмечались продромальные симптомы, в том числе тошнота, головокружение/предобморочное состояние и повышенное потоотделение.

Наблюдавшиеся в клинических исследованиях случаи обморока, охарактеризованные как потеря сознания, с брадикардией или остановкой синусового узла у пациентов при холтеровском мониторировании, были отнесены на счет вазовагального происхождения, и большинство их имели место в течение первых 3 часов после приема препарата, после приема первой дозы, или же были ассоциированы с медицинскими обследованиями в условиях клиники (забор крови, изменения положения тела, измерение артериального

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

давления). Возможные продромальные симптомы, например, тошнота, головокружение, предобморочное состояние, сердцебиение, астения, спутанность сознания и повышенное потоотделение обычно также наблюдались в первые 3 часа после приема препарата и часто предшествовали обмороку. Пациенты должны быть проинформированы о том, что в период лечения препаратом Прилиджи в любое время возможно развитие обморока с продромальными симптомами или без них. Врач должен проинформировать пациента о важности достаточной водной нагрузки и о распознавании продромальных признаков и симптомов для снижения риска серьезной травмы при возможном падении из-за потери сознания. При появлении возможных продромальных симптомов пациент сразу должен лечь так, чтобы голова оказалась ниже туловища, или сесть, опустив голову между колен, и оставаться в этой позе до исчезновения симптомов. При обмороке или других нежелательных явлениях со стороны центральной нервной (ЦНС) системы пациента следует предупредить о необходимости избегать потенциально травмоопасных ситуаций, включая управление автомобилем и другими механизмами (см. раздел 4.7).

Пациенты с риском сердечно-сосудистых заболеваний

В клинических исследованиях препарата фазы 3 не участвовали пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями. У пациентов с органическими заболеваниями сердца и сосудов (например, документированной обструкцией выброса крови из сердца, поражением клапанного аппарата, стенозом сонной артерии, атеросклерозом коронарной артерии) повышен риск нежелательных сердечно-сосудистых последствий обмороков (сердечного и другого происхождения). Однако, в настоящее время недостаточно данных для определения, распространяется ли этот риск на вазовагальный обморок у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Применение с наркотическими средствами

Пациентам не следует принимать препарат Прилиджи вместе с наркотическими средствами. Одновременный прием препарата Прилиджи с наркотическими средствами, обладающими серотонинергической активностью, например, кетамином, метилендиоксиметамфетамином (МДМА) и диэтиламидом лизергиновой кислоты (ЛСД), может приводить к потенциально серьезным реакциям, включая, но не ограничиваясь, аритмией, гипертермией и серотониновым синдромом. Применение препарата Прилиджи одновременно с седативными средствами, например, опиатами или бензодиазепинами, может усиливать сонливость и головокружение.

Этанол

Пациентам должно быть рекомендовано не принимать препарат Прилиджи вместе с алкоголем.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Совместное применение препарата Прилиджи с алкоголем может усиливать его действие на центральную нервную систему, а также может усилить такие нейрокардиогенные нежелательные эффекты, как синкопе, повышая таким образом риск случайной травмы. Поэтому пациентам следует рекомендовать воздержаться от приема алкоголя в период приема препарата Прилиджи (см. разделы 4.5, 4.7).

Лекарственные средства с вазодилатирующими свойствами

Препарат Прилиджи следует применять с осторожностью пациентам, принимающим лекарственные препараты с вазодилатирующими свойствами (такие как альфа-адреноблокаторы и нитраты) в связи с возможным снижением ортостатической толерантности (см. раздел 4.5).

Ингибиторы CYP3A4 средней выраженности действия

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, принимающим ингибиторы CYP3A4 средней выраженности действия; доза не должна превышать 30 мг (см. разделы 4.2 и 4.5).

Сильные ингибиторы CYP2D6

Рекомендуется проявлять осторожность при повышении дозы препарата Прилиджи до 60 мг у пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP2D6, или при повышении дозы до 60 мг у пациентов , имеющих генотип слабого метаболизатора CYP2D6, так как при этом может повышаться уровень системного воздействия препарата с соответствующим увеличением частоты и тяжести дозозависимых нежелательных явлений (см. разделы 4.2, 4.5 и 5).

Мания

Препарат Прилиджи нельзя принимать пациентам, имеющим в анамнезе манию/гипоманию или биполярное расстройство, при появлении симптомов этих заболеваний прием препарата следует прекратить.

Судороги

Из-за способности СИОЗС снижать судорожный порог следует избегать назначения препарата Прилиджи пациентам с нестабильной эпилепсией, при появлении судорог препарат следует отменить. За пациентами с контролируемой эпилепсией требуется тщательное наблюдение.

Сопутствующая депрессия и/или психические расстройства

Перед началом лечения препаратом Прилиджи, мужчинам с наличием признаков и симптомов депрессии следует провести обследование для исключения наличия недиагностированных депрессивных расстройств. Совместный прием препарата Прилиджи и антидепрессантов, включая СИОЗС и СИОЗСН, противопоказан (см. раздел 4.3).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Прерывание лечения по поводу имеющейся депрессии или чувства тревоги для того, чтобы начать прием препарата Прилиджи для терапии по поводу ПЭ, не рекомендуется. Прием препарата Прилиджи не показан при психических нарушениях и не должен использоваться у мужчин с такими заболеваниями как шизофрения, или у пациентов с сопутствующей депрессией, так как нельзя исключить усугубление симптомов, связанных с депрессией. Это может быть следствием фонового психического расстройства или следствием приема лекарственного препарата. Врач должен рекомендовать пациентам в любое время сообщать о любых депрессивных мыслях или чувствах, и, если явления и симптомы депрессии развились во время лечения, прием препарата Прилиджи следует прекратить.

Кровотечение

При применении СИОЗС описаны случаи кровотечения. Рекомендуется проявлять осторожность при применении препарата Прилиджи одновременно с препаратами, влияющими на функцию тромбоцитов (например, атипичными нейролептиками, фенотиазинами, ацетилсалициловой кислотой, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), антикоагулянтами (например, варфарином)), а также у пациентов с кровотечениями или нарушением свертываемости крови в анамнезе (см. раздел 4.5).

Нарушение функции почек

Препарат Прилиджи не рекомендуется принимать пациентам с тяжелым нарушением функции почек, пациентам с умеренно выраженным и легким нарушением функции почек следует проявлять осторожность (см. разделы 4.2 и 5.2).

Синдром отмены

Имеются данные о том, что резкая отмена СИОЗС, длительно применявшихся для лечения хронических депрессивных расстройств, приводит к следующим симптомам: снижение настроения, раздражительность, возбуждение, головокружение, нарушения чувствительности (например, парестезия в виде ощущения удара электротоком), тревожность, спутанность сознания, головная боль, сонливость, эмоциональная нестабильность, бессонница, гипомания.

В двойном слепом клиническом исследовании у лиц с ПЭ, проведенном для оценки синдрома отмены после приема препарата Прилиджи в дозе 60 мг в течение 62 дней ежедневно или при потребности, у лиц, переведенных на плацебо после ежедневного приема препарата проявились умеренные симптомы в виде небольшого повышения частоты бессонницы и головокружения (см. раздел 5.1).

Нарушения со стороны органа зрения

На фоне применения препарата Прилиджи отмечались такие эффекты со стороны органа зрения как мидриаз и боль в глазах. Препарат Прилиджи следует применять с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

осторожностью у пациентов с повышенным внутриглазным давлением или с риском развития закрытоугольной глаукомы.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Возможное взаимодействие с ингибиторами моноаминоксидазы

У пациентов, получавших одновременно СИОЗС и ингибитор моноаминоксидазы (МАО-И), регистрировались серьезные нежелательные реакции, иногда с летальным исходом, в том числе гипертермия, ригидность, миоклонус, расстройства вегетативной нервной системы с возможным возникновением быстрых изменений показателей жизненно важных функций организма, а также изменение психического состояния, в том числе сильное возбуждение, прогрессирующее до делирия и комы. Эти реакции также наблюдались у пациентов, недавно прекративших прием СИОЗС и начавших лечение МАО-И. В некоторых случаях симптомы напоминали злокачественный нейролептический синдром. Данные о совместном применении СИОЗС и МАО-И у животных позволяют предположить, что эти препараты могут синергически повышать артериальное давление и вызывать поведенческое возбуждение. Поэтому дапоксетин нельзя принимать одновременно с МАО-И и в течение 14 дней после прекращения их приема. Аналогично, МАО-И нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема дапоксетина (см. раздел 4.3).

Возможное взаимодействие с тиоридазином

Тиоридазин удлиняет интервал QTc, что сопровождается желудочковой аритмией. Такие лекарственные препараты как препарат Прилиджи, которые ингибируют изофермент CYP2D6, по всей видимости, ингибируют метаболизм тиоридазина. Ожидается, что вызываемое этим повышение уровня тиоридазина будет усиливать удлинение интервала QTc. Дапоксетин нельзя принимать одновременно с тиоридазином и в течение 14 дней после прекращения его приема. Аналогично, тиоридазин нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема дапоксетина (см. раздел 4.3).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Лекарственные препараты/препараты растительного происхождения с серотонинергическим действием

Как и в случае одновременного применения с другими СИОЗС, совместное применение с лекарственными препаратами/препаратами растительного происхождения с серотонинергическим действием (включая МАО-И, L-триптофан, триптаны, трамадол, линезолид, СИОЗС, ингибиторы захвата серотонина и норадреналина, литий и препараты зверобоя (Hypericum perforatum)) может повышать частоту серотонинергических нежелательных реакций. Дапоксетин нельзя принимать одновременно с другими СИОЗС, МАО-И и другими серотонинергическими препаратами и в течение 14 дней после прекращения применения этих препаратов. Аналогично, эти препараты/препараты растительного происхождения нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения применения дапоксетина (см. раздел 4.3).

Препараты, действующие на ЦНС

Применение дапоксетина одновременно с препаратами, действующими на ЦНС (например, противоэпилептические препараты, антидепрессанты, нейролептики, анксиолитики, снотворные препараты с седативным действием) у пациентов с преждевременной эякуляцией не изучалось. Поэтому рекомендуется проявлять осторожность при необходимости одновременного применения этих препаратов.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние совместно принимаемых лекарственных препаратов на фармакокинетику дапоксетина

Исследования с использованием микросом печени, почек и кишечника человека in vitro показали, что дапоксетин метаболизируется преимущественно CYP2D6, CYP3A4 и флавинмонооксигеназой 1 (ФМО1). Следовательно, ингибиторы этих ферментов могут уменьшать клиренс дапоксетина.

Ингибиторы CYP3A4

Сильные ингибиторы CYP3A4

Прием кетоконазола (200 мг 2 раза в сутки в течение 7) дней увеличивал максимальную концентрацию в плазме крови (C_{max}) и $AUC_{0-\infty}$ (площадь под кривой «концентрация-время») дапоксетина (60 мг однократно) на 35% и 99% соответственно. С учетом доли несвязанного дапоксетина и дезметилдапоксетина, C_{max} активной фракции в присутствии сильных ингибиторов CYP3A4 может увеличиваться примерно на 25%, а AUC может удваиваться. Это увеличение C_{max} и AUC активной фракции может быть значительно более выражено в субпопуляции пациентов, не имеющих функционально активного фермента CYP2D6,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

например, у слабых метаболизаторов CYP2D6, а также при одновременном приеме сильных ингибиторов CYP2D6.

Таким образом, применение дапоксетина одновременно с сильными ингибиторами CYP3A4, например, кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, нефазодоном, нелфинавиром и атазанавиром противопоказано. Грейпфрутовый сок также является мощным ингибитором CYP3A4, поэтому следует избегать его приема в течение 24 часов, предшествующих приему дапоксетина (см. раздел 4.3).

Ингибиторы CYP3A4 средней выраженности действия

Одновременное применение с ингибиторами CYP3A4 средней выраженности действия, (например, эритромицином, кларитромицином, флуконазолом, ампренавиром, фосампренавиром, апрепитантом, верапамилом, дилтиаземом), может значительно увеличить степень системного воздействия дапоксетина и дезметилдапоксетина, особенно у пациентов с низкой активностью CYP2D6. При применении дапоксетина в комбинации с любым из этих лекарственных препаратов максимальная доза дапоксетина должна составлять 30 мг (см. разделы 4.2, 4.4).Эти две меры относятся ко всем пациентам, кроме тех, которые по результатам гено- или фенотипирования были отнесены к группе активных метаболизаторов CYP2D6. Пациентам, которые относятся к группе активных метаболизаторов CYP2D6, при одновременном применении дапоксетина и сильного ингибитора CYP3A4 рекомендуется максимальная доза 30 мг. Им следует соблюдать осторожность при одновременном применении дапоксетина в дозе 60 мг и ингибитора CYP3A4 средней выраженности действия.

Сильные ингибиторы CYP2D6

Применение флуоксетина в дозе 60 мг/сут в течение 7 дней увеличивало C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ дапоксетина (60 мг однократно) на 50% и 88%, соответственно. С учетом доли несвязанного дапоксетина и дезметилдапоксетина, C_{max} активной фракции в присутствии сильных ингибиторов CYP2D6 может увеличиваться примерно на 50%, а AUC может удваиваться. Это увеличение C_{max} и AUC активной фракции близко к ожидаемому у пациентов с низкой активностью CYP2D6, и может приводить к повышению частоты и тяжести дозозависимых нежелательных реакций (см. раздел 4.4).

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5)

Пациентам, принимающим ингибиторы PDE5, не следует принимать препарат Прилиджи в связи с возможным снижением ортостатической устойчивости (см. раздел 4.4).

В перекрестном исследовании однократной дозы была изучена фармакокинетика дапоксетина, принимаемого в дозе 60 мг одновременно с тадалафилом (20 мг) или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

силденафилом (100 мг). Тадалафил не влиял на фармакокинетику дапоксетина. Силденафил вызвал небольшие изменения фармакокинетики дапоксетина: увеличение $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} (соответственно на 22% и 4%), что считается клинически незначимым. Одновременное применение дапоксетина с ингибиторами PDE5 может приводить к ортостатической гипотензии (см. раздел 4.4). Эффективность и безопасность дапоксетина у пациентов с преждевременной эякуляцией и эректильной дисфункцией, одновременно принимающих дапоксетин и ингибиторы PDE5, не изучались.

Влияние дапоксетина на одновременно принимаемые лекарственные препараты

Тамсулозин

Однократный и многократный прием дапоксетина в дозах 30 мг и 60 мг пациентами, ежедневно получающими тамсулозин, не приводил к изменению фармакокинетики последнего. При этом также не изменялась частота ортостатической гипотонии, которая была одинакова при приеме только тамсулозина и в комбинации тамсулозина с дапоксетином 30 мг или 60 мг. Дапоксетин следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы, из-за потенциально сниженной у них переносимости ортостатической гипотонии (см. раздел 4.4).

Препараты, метаболизируемые CYP2D6

Многократный прием дапоксетина (60 мг/сут в течение 6 дней) с последующим однократным приемом 50 мг дизипрамина увеличивал C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ на 11% и 19%, соответственно, по сравнению с приемом одного дезипрамина. Дапоксетин может аналогично повышать концентрацию в плазме крови и других препаратов, метаболизируемых CYP2D6. Клиническая значимость этого, скорее всего, невелика.

Препараты, метаболизируемые CYP3A4

Многократный прием дапоксетина (60 мг/сут в течение 6 дней) уменьшал $AUC_{0-\infty}$ мидазолама (8 мг однократно) примерно на 20% (диапазон от -60% до +18%). Клиническая значимость этого явления у большинства пациентов, скорее всего, невелика. Однако повышение активности CYP3A может иметь клиническое значение у некоторых пациентов, одновременно принимающих препараты, метаболизируемые в основном CYP3A и имеющие узкое терапевтическое окно.

Препараты, метаболизируемые CYP2C19

Многократный прием дапоксетина (60 мг/сут в течение 6 дней) не приводил к ингибированию метаболизма омепразола (40 мг однократно). Дапоксетин вряд ли влияет на фармакокинетику других субстратов CYP2C19.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Препараты, метаболизируемые CYP2C9

Многократный прием дапоксетина (60 мг/сут в течение 6 дней) не влиял на фармакокинетику и фармакодинамику глибенкламида (5 мг однократно). Дапоксетин предположительно не влияет на фармакокинетику и других субстратов CYP2C9.

Варфарин и лекарственные средства, ингибирующие свертываемость крови и/или тромбоцитарную функцию.

Сведений в отношении взаимодействия при регулярном длительном одновременном применении варфарина и дапоксетина нет. Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении дапоксетина пациентам, длительно принимающим варфарин (см. раздел 4.4). В исследовании фармакокинетики многократный прием дапоксетина (60 мг/сут в течение 6 дней) не влиял на фармакокинетику и фармакодинамику (ПВ и МНО) варфарина (25 мг однократно). Отмечались случаи патологических кровотечений при одновременном применении с СИОЗС (см. раздел 4.4).

Этанол

Однократный прием этанола (0,5 г/кг или примерно две дозы) не влиял на фармакокинетику дапоксетина (60 мг однократно) и наоборот. Однако одновременный прием дапоксетина и этанола усиливает сонливость и значительно ослабляет бдительность по собственной оценке пациентов. Фармакодинамические измерения нарушений когнитивной функции (тест на скорость цифрового внимания, тест замены цифровых символов) также выявили наличие аддитивного эффекта при одновременном применении дапоксетина и этанола. Одновременный прием этанола и дапоксетина увеличивает частоту и тяжесть таких нежелательных реакций как головокружение, сонливость, замедление рефлексов, изменение суждений. Комбинация алкоголя и дапоксетина может усиливать связанные с приемом алкоголя нейрокардиогенные нежелательные реакции, в частности, частоту обморока, что повышает риск случайной травмы. Поэтому пациентам следует рекомендовать воздержаться от приема алкоголя в период лечения дапоксетином.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат Прилиджи не предназначен для применения у женщин.

Неизвестно, проникают ли дапоксетин и его метаболиты в грудное молоко.

Исследования на животных не выявили прямых или опосредованных повреждающих эффектов в отношении фертильности, беременности или развития эмбриона/плода.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Прилиджи оказывает незначительное или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию механизмов. При проведении клинических испытаний у лиц, получавших дапоксетин, имели место сообщения о случаях головокружения, нарушения внимания, обморока, нечеткости зрения, сонливости. Следует предупредить пациента о необходимости избегать ситуаций, при которых возможно получение травмы, включая управление транспортными средствами и обслуживание механизмов. Одновременное употребление алкоголя и дапоксетина может усиливать связанные с алкоголем нейрокогнитивные эффекты и может также повышать риск развития нейрокардиогенных нежелательных явлений, таких как обморок, что, в свою очередь, увеличивает травмоопасность. Таким образом, пациентам следует рекомендовать избегать одновременного употребления алкоголя при применении препарата Прилиджи (см. разделы 4.4 и 4.5).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях были зарегистрированы синкопе и ортостатическая гипотензия (см. раздел 4.4).

В клинических исследованиях фазы 3 зарегистрированы следующие побочные действия, которые были дозозависимыми: тошнота (11,0% и 22,2% при приеме 30 мг и 60 мг дапоксетина, 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%), усталость (2,0% и 4,1%). Самыми частыми явлениями, требовавшими отмены лечения, были тошнота (у 2,2% пациентов, получавших препарат Прилиджи) и головокружение (1,2% пациентов, получавших препарат Прилиджи).

Табличное резюме нежелательных реакций

Безопасность препарата Прилиджи оценивалась у 4224 пациентов с преждевременной эякуляцией, принимавших участие в пяти двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследованиях. Из 4224 пациентов, 1616 принимали препарат Прилиджи в дозе 30 мг по мере необходимости, а 2608 – в дозе 60 мг, либо по мере необходимости, либо один раз в сутки.

Нежелательные побочные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, перечислены в таблице 1.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Таблица 1 Частота нежелательных реакций (MedDRA)

Системно-органный класс	**Очень часто (> 1/10)**	**Часто (≥1/100 - <1/10)**	**Нечасто (≥1/1000 - <1/100)**	**Редко (≥1/10000 - <1/1000)**
Психические нарушения		Чувство тревоги, возбуждение, беспокойство, бессонница, необычные сновидения, снижение либидо	Депрессия, депрессивное настроение, состояние эйфории, перемены настроения, нервозность, безразличие, апатия, спутанность сознания, дезориентация, патологическое мышление, повышенная настороженность нарушения сна, инициальная инсомния, интрасомническое расстройство, ночные кошмары, бруксизм, потеря либидо, аноргазмия	
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение головная боль	Сонливость, нарушение концентрации внимания, тремор, парестезия	Обморок, в том числе вазовагальный обморок, постуральное головокружение, акатизия, расстройство вкусового восприятия, гиперсомния, сон-	Головокружение при физической нагрузке, внезапное засыпание

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

			ливость, седатив-ный эффект, угне-тение сознания	
Нарушения со стороны органа зрения		Нечеткость зрения	Мидриаз, боль в глазах, нарушение зрения	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Звон в ушах	Вертиго	
Нарушения со стороны сердца			Прекращение активности сину-сового узла, сину-совая брадикардия, тахикардия	
Нарушения со стороны сосудов		«Приливы» крови	Снижение артериального давления, систолическая гипертензия, «приливы» жара	
Нарушения со стороны дыхательных путей, органов грудной клетки и средостения		Заложенность носа, зевота		
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Диарея, рвота, запор, боли в области живота, боли в верхних	Дискомфорт в животе, дискомфорт в эпига-стральной области	Неотложные позывы к дефекации

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

		отделах живота, диспепсия, метеоризм, дискомфорт в области желудка, вздутие живота, сухость во рту		
Нарушения со стороны кожи и под-кожных тканей		Гипергидроз	Зуд, холодный пот	
Нарушения со стороны репродуктивной системы молочных желез		Эректильная дисфункция	Отсутствие эякуляции, нарушение оргазма у мужчин, мужская генитальная парестезия	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Слабость, раздражительность	Астения, чувство жара, ощущение тревоги, ощущение недомогания, чувство опьянения	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение артериального давления	Увеличение частоты сердечных сокращений, увеличение диастолического артериального давления, увеличение ортостатического артериального давления	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нежелательные реакции, о которых сообщалось при проведении 9-месячного долгосрочного расширенного открытого исследования, были аналогичны тем, о которых сообщалось при проведении двойных слепых исследований. О дополнительных нежелательных реакциях не сообщалось.

Описание отдельных нежелательных реакций

Обмороки с потерей сознания, с брадикардией или остановкой синусового узла наблюдались у пациентов при холтеровском мониторировании и были зарегистрированы в клинических исследованиях как связанные с лекарственным препаратом. Большинство случаев наблюдалось в течение первых 3 часов после приема препарата, после приема первой дозы или ассоциированы с медицинскими процедурами (забор крови, изменения положения тела, измерение артериального давления). Продромальные симптомы часто предшествовали обмороку (см. раздел 4.4).

Возникновение обморока, возможно, продромальных симптомов зависит, по всей видимости, от дозы, что было продемонстрировано более высокой частотой их возникновения среди пациентов, принимавших препарат в клинических исследованиях 3 фазы в дозах, выше рекомендуемых.

При проведении клинических исследований имели место сообщения о возникновении ортостатической гипотензии (см. раздел 4.4). Частота возникновения синкопе, характеризующегося потерей сознания, в программе клинической разработки препарата Прилиджи варьировала в зависимости от исследуемой популяции и находилась в диапазоне от 0,06% (30 мг) до 0,23% (60 мг) у лиц, включенных в фазу 3 клинических плацебоконтролируемых исследований, и до 0,64% (все дозы вместе) для фазы 1 исследований с участием здоровых добровольцев без наличия ПЭ.

Прочие особые популяции

Следует соблюдать осторожность при повышении дозы до 60 мг у пациентов, принимающих сильнодействующие ингибиторы CYP2D6 или при повышении дозы до 60 мг у пациентов, имеющих генотип слабых метаболизаторов CYP2D6 (см. разделы 4.2, 4.4, 4.5 и 5.2).

Эффекты при отмене препарата

При внезапной отмене СИОЗС, длительно применяемых для лечения хронических депрессивных расстройств, отмечались следующие симптомы: дисфорическое состояние, раздражительность, возбуждение, головокружение, сенсорные нарушения (например, парестезия в виде ощущения удара электротоком), тревожность, спутанность сознания, головная боль, летаргия, эмоциональная лабильность, бессонница и гипомания.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Результаты исследования безопасности показали более высокую частоту симптомов отмены в виде бессонницы и головокружения легкой и умеренной степени тяжести после отмены препарата через 62 дня применения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр.1
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно - телекоммуникационной сети «Интернет»: https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Случаев передозировки не описано.

Симптомы

Прием препарата Прилиджи в дозе до 240 мг (2 дозы по 120 мг с интервалом в 3 часа) не вызывал непредвиденных нежелательных явлений. В целом, симптомы передозировки СИОЗС включают серотонинергические реакции, в том числе сонливость, желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота), тахикардию, тремор, возбуждение и головокружение.

Лечение

При передозировке следует, в случае необходимости проводить стандартную поддерживающую терапию. Из-за значительного связывания препарата с белками плазмы крови и большого объема распределения дапоксетина гидрохлорида форсированный диурез, диализ, гемоперфузия и переливание крови вряд ли будут эффективны. Специфический антидот неизвестен.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в урологии; другие средства, применяемые в урологии.

Код АТХ: G04BX14

Механизм действия

Дапоксетин представляет собой мощный селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) с IC50 1,12 нМ, метаболизирующийся в организме до основных метаболитов – дезметилдапоксетина (IC50 < 1,0 нМ) и дидезметилдапоксетина (IC50 = 2,0 нМ), в равной степени или менее активных (дапоксетин-N-оксид (IC50 = 282 нМ)).

Эякуляция у человека регулируется в первую очередь симпатической нервной системой. Эякуляцию запускает спинальный рефлекторный центр при участии ствола мозга, на который оказывает первоначальное влияние ряд ядер мозга (медиальные преоптические и паравентрикулярные ядра).

Механизм действия дапоксетина при преждевременной эякуляции связан с торможением обратного захвата серотонина нейронами с последующим усилением действия нейромедиатора на пре- и постсинаптические рецепторы.

У крыс дапоксетин ингибирует рефлекторный механизм наступления эякуляции с помощью воздействия на латеральное парагигантоклеточное ядро на супраспинальном уровне. Постганглионарные симпатические волокна, иннервирующие семенные пузырьки, семявыносящий проток, предстательную железу, мышцы, охватывающие бульбоуретральные железы и шейку мочевого пузыря вызывают их координированные сокращения, необходимые для возникновения эякуляции. У крыс дапоксетин изменяет данный рефлекторный механизм наступления эякуляции.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность препарата Прилиджи при лечении по поводу преждевременной эякуляции была установлена при проведении пяти двойных слепых клинических исследований с контролем плацебо, в рамках которых был рандомизирован, в общей сложности, 6081 пациент. Возраст пациентов был от 18 лет и старше и в течение 6 месяцев до включения данных лиц в исследование у них в большинстве половых актов имела место преждевременная эякуляция. Преждевременная эякуляция определялась в соответствии с диагностическими критериями DSM-IV (Руководство по диагностике и статистике психических расстройств): короткое время наступления эякуляции (интравагинальное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

латентное время эякуляции (IELT; время от вагинальной пенетрации до интравагинальной эякуляции) составляет менее, чем две минуты, что измерялось с использованием секундомера в четырех исследованиях), слабый контроль над эякуляцией, а также обусловленные данным состоянием значительный стресс или сложности в межличностных отношениях.

Лица с другими видами половой дисфункции, включая эректильную дисфункцию, а также лица, принимающие другие лекарственные препараты для лечения по поводу ПЭ, были исключены из всех исследований.

Результаты всех рандомизированных исследований являлись сопоставимыми. Эффективность демонстрировалась после 12 недель лечения. В одно исследование были включены пациенты как из стран ЕС, так и из других стран, а продолжительность лечения составляла 24 недели. В данном исследовании были рандомизированы 1162 пациента: 385 принимали плацебо, 388 принимали препарат Прилиджи в дозе 30 мг по мере необходимости и 389 принимали препарат Прилиджи в дозе 60 мг по мере необходимости. Среднее значение и медиана показателя среднего IELT в конце исследования представлено в таблице 2 ниже, а совокупное распределение субъектов, достигших, по меньшей мере, характерного уровня среднего IELT в конце исследования, представлено в таблице 3 ниже. Другие исследования и объединенный анализ данных на 12 неделе показали сходные результаты.

Таблица 2. Среднее значение и медиана показателя IELT в конце лечения, вычисленные методом наименьших квадратов*

Среднее значение IELT	**Плацебо**	**Прилиджи, 30 мг**	**Прилиджи, 60 мг**
Медианное значение	1,05 мин	1,72 мин	1,91 мин
Различие по сравнению с плацебо [95% ДИ]		0,6 мин** [0,37, 0,72]	0,9 мин** [0,66, 1,06]
Среднее значение, вычисленное методом	1,7 мин	2,9 мин	3,3 мин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

наименьших квадратов			
Различие по сравнению с плацебо [95% ДИ]		1,2 мин** [0,59, 1,72]	1,6 мин** [1,02, 2,16]

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

**Различие было статистически значимым (значение p <= 0,001).

Таблица 3. Субъекты, достигшие, по меньшей мере, характерного уровня среднего IELT в конце исследования*

IELT (мин)	**Плацебо %**	**Прилиджи, 30 мг %**	**Прилиджи, 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

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

Значение удлинения IELT было соотнесено с исходным уровнем IELT и было различным у отдельных пациентов. Клиническая значимость эффекта от приема препарата Прилиджи была также продемонстрирована при помощи анализа исхода лечения, о чем сообщали различные пациенты, у которых проявлялся терапевтический эффект.

Пациент с терапевтическим эффектом был определен как субъект, у которого имело место повышение контроля за эякуляцией, как минимум, на 2 категории, а также снижение уровня стресса в связи с эякуляцией как минимум на 1 категорию. У большего процента субъектов в каждой из групп, принимавших препарат Прилиджи, по сравнению с плацебо, терапевтический эффект развился в конце 12 или 24 недели исследования, что являлось

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

статистически достоверным. В группах участников, принимавших дапоксетин в дозах 30 мг (11,1% – 95% ДИ [7,24; 14,87]) и 60 мг (16,4% – 95% ДИ [13,01; 19,75]) на 12 неделе имел место больший процент пациентов с терапевтическим эффектом по сравнению с группой участников, принимавших плацебо (объединенный анализ).

Клиническое значение эффекта от лечения препаратом Прилиджи было показано на примере терапевтической группы для измерения результата. Оценки общего клинического впечатления (CGIC), где пациентов просили сравнить преждевременную эякуляцию у себя с момента начала лечения, с градацией ответов от «гораздо лучше» до «гораздо хуже». В конце исследования (24 неделя), 28,4% (препарат в дозе 30 мг) и 35,5% (препарат в дозе 60 мг) субъектов, принимавших дапоксетин сообщили, что их состояние стало «лучше» или «гораздо лучше», по сравнению с 14% в группе участников, принимавших плацебо, а 53,4% и 65,6% субъектов, принимавших дапоксетин в дозе 30 мг и 60 мг, соответственно, сообщили, что их состояние стало, как минимум, «немного лучше», по сравнению с 28,8% в группе плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Дапоксетин быстро всасывается, и максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1–2 часа после приема препарата. Абсолютная биодоступность равна 42% (диапазон 15–76%), и экспозиция (AUC и C_{max}) увеличивается пропорционально дозе в интервале от 30 мг до 60 мг. После многократного перорального приема AUC дапоксетина и его активного метаболита дезметилдапоксетина увеличивается примерно на 50% по сравнению со значениями AUC после однократного приема.

Прием жирной пищи умеренно уменьшал C_{max} (на 10%) и незначительно увеличивал AUC (на 12%), а также слегка удлинял время достижения максимальной концентрации. Эти изменения клинически не значимы. Препарат Прилиджи можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Более 99% дапоксетина связывается с белками плазмы *in vitro*. Активный метаболит – дезметилдапоксетин (ДЕД) – связывается с белками плазмы крови на 98,5%. Дапоксетин распределяется по организму со средним равновесным объемом распределения 162 л.

Биотрансформация

Исследования *in vitro* позволяют предположить, что дапоксетин метаболизируется многими ферментами печени и почек, особенно CYP2D6, CYP3A4 и флавинсодержащей монооксигеназой (ФМО1).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

После перорального приема ^{14}C-дапоксетина последний активно метаболизировался с образованием множества метаболитов, с вовлечением, прежде всего, следующих путей биотрансформации: N–окисление, N–деметилирование, гидроксилирование нафтила, глюкуронирование и сульфатирование. Имеется свидетельство о наличии пресистемного эффекта первого прохождения после приема внутрь.

Исследования связывания и переноса *in vitro* подтвержают, что N-оксид дапоксетина неактивен. Дополнительные метаболиты, включая десметилдапоксетин и дидесметил-дапоксетин, составляли менее 3% от общего количества веществ в плазме, связанных с действующим веществом. Данные исследований связывания, проведенных *in vitro*, показали, что ДЕД и дапоксетин обладают одинаковой эффективностью, а активность дидесметилдапоксетина составляет, приблизительно, 50% от активности дапоксетина (см. раздел 5.1). Концентрация свободного ДЕД (AUC и C_{max}) составляет, соответственно, 50% и 23% от концентрации свободного дапоксетина.

Элиминация

Метаболиты дапоксетина выводятся в основном с мочой в виде конъюгатов. Неизмененное активное вещество в моче не обнаруживается. После перорального приема начальный (диспозиционный) период полувыведения дапоксетина составляет приблизительно 1,5 часа, уровень в плазме составляет менее 5% от пиковой концентрации через 24 часов после приема, а конечный период полувыведения составляет около 19 часа. Период конечного полувыведения ДЕД составляет примерно 19 часов.

Фармакокинетика у особых категорий пациентов

Метаболит ДЕД усиливает фармакологический эффект препарата Приліджи, особенно, если концентрация его повышена. Ниже продемонстрировано повышение параметров активной фракции у некоторых групп пациентов. Она представляет собой сумму концентраций свободного дапоксетина и ДЕД. ДЕД и дапоксетин обладают одинаковой эффективностью. Предварительные расчеты позволяют предполагать такое же распределение ДЕД в центральной нервной системе, однако неизвестно, так ли это.

Раса

Однократный прием дапоксетина в дозе 60 мг не выявил статистически достоверного различия показателей у представителей европеоидной расы, негроидной расы, латиноамериканцев и представителей монголоидной расы. Клинические исследования, проведенные для сравнения фармакокинетики дапоксетина у японцев и европейцев, выявили, что у японцев имеет место более высокий уровень дапоксетина в плазме (на 10-20%) (AUC и пиковая концентрация) из-за меньшей массы тела. Значимого клинического эффекта, если концентрация немного выше, не ожидается.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Пожилые пациенты (65 лет и старше)

Анализ исследования клинической фармакологии с однократным приемом дапоксетина в дозе 60 мг не выявил существенного различия показателей фармакокинетики (C_{max}, $AUC_{0-\infty}$, T_{max}) у здоровых пожилых мужчин и здоровых мужчин более молодого возраста (см. раздел 4.2).

Нарушение функции почек

Клиническое фармакологическое исследование однократного применения дапоксетина в дозе 60 мг было проведено у пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина (КК) от 50 до 80 мл/мин), средней (КК от 30 до < 50 мл/мин), и тяжелой (КК < 30 мл/мин) степени, а также у субъектов с нормальной функцией почек (КК > 80 мл/мин). Явной тенденции к повышению AUC дапоксетина при нарушении функции почек не выявлено. У субъектов с нарушением функции почек тяжелой степени AUC было, приблизительно, в 2 раза выше, чем у субъектов с нормальной функцией почек, хотя у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени данные ограничены. У пациентов, находящихся на почечном диализе, оценка фармакокинетики дапоксетина не проводилась (см. разделы 4.2 и 4.3).

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести C_{max} несвязанного дапоксетина снижалась на 28%, AUC не изменялась. C_{max} и AUC активной фракции (сумма несвязанных фракций дапоксетина и дезметилдапоксетина) снижались на 30% и 5%, соответственно. У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести C_{max} несвязанного дапоксетина обычно не изменяется (снижается в пределах 3%), AUC увеличивается на 66%. C_{max} несвязанной активной фракции дапоксетина была неизменна, а AUC – увеличена в 2 раза.

У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести C_{max} несвязанного дапоксетина была снижена на 42%, а AUC несвязанного дапоксетина была увеличена примерно на 223%. C_{max} и AUC активной фракции изменялись подобным образом (см. разделы 4.2 и 4.3).

Полиморфизм CYP2D6

В клиническом фармакологическом исследовании однократного применения дапоксетина в дозе 60 мг концентрации в плазме крови были выше у слабых метаболизаторов CYP2D6, чем у активных метаболизаторов CYP2D6 (приблизительно на 31% C_{max}, и на 36% $AUC_{0-\infty}$ дапоксетина, и на 98% C_{max} и на 161% $AUC_{0-\infty}$ десметилдапоксетина). Значение C_{max} активной фракции препарата Прилиджи может быть повышено приблизительно на 46%, а AUC – приблизительно на 90%. Данное повышение может увеличить частоту и усугубить

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

тяжесть побочных действий, зависящих от дозы (см. раздел 4.2). При приеме препарата Прилиджи слабыми метаболизаторами CYP2D6 особое внимание следует обратить на безопасность при совместном приеме других лекарственных препаратов, которые могут ингибировать метаболизм дапоксетина, таких как ингибиторы CYP2D6 среднего действия и сильнодействующие ингибиторы CYP2D6 (см. разделы 4.2 и 4.3).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Прилиджи, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро: высушенная смесь «Микроцелак 100» [лактозы моногидрат 75%, целлюлоза микрокристаллическая 25 %], кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Пленочная оболочка: порошок для покрытия серый, смесь 4 (лактозы моногидрат, гипромеллоза 2910 (15 сР), титана диоксид (Е 171), триацетин, краситель железа оксид черный (Е 172), краситель железа оксид желтый (Е 172)).

Прилиджи, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро: высушенная смесь «Микроцелак 100» [лактозы моногидрат 75%, целлюлоза микрокристаллическая 25 %], кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Пленочная оболочка: порошок для покрытия серый, смесь 3 (лактозы моногидрат, гипромеллоза 2910 (15 сР), титана диоксид (Е 171), триацетин, краситель железа оксид черный (Е 172), краситель железа оксид желтый (Е 172)).

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 или 6 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ/фольга алюминиевая.

По 1 блистеру с инструкцией по применению препарата в картонной пачке.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.08.2024 № 16764
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Берлин-Хеми АГ

Глиникер Вег 125

12489, Берлин

Германия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б

Телефон: +7 (495)785-01-00

Факс: +7 (495)785-01-01

Электронная почта: office-russia@berlin-chemie.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Прилиджи доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/