

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20120182/83

Разрешение № 1-25228-9,24-03-2014

Одобрение № .....

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Прилижи 30 mg филмирани таблетки  
Прилижи 60 mg филмирани таблетки

Priligy 30 mg film-coated tablets  
Priligy 60 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа дапоксетин хидрохлорид, еквивалентен на 30 mg или 60 mg дапоксетин (*dapoxetine*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза. Всяка таблетка от 30 mg съдържа 45,88 mg лактоза. Всяка таблетка от 60 mg съдържа 91,75 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Филмираните таблетки от 30 mg са светлосиви, кръгли, двойно изпъкнали, приблизително 6,5 mm в диаметър и с гравирани надпис „30” в триъгълник от едната страна. Филмираните таблетки от 60 mg са сиви, кръгли, двойно изпъкнали, приблизително 8 mm в диаметър и с гравирани надпис „60” в триъгълник от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Прилижи е показан за лечение на преждевременна еякулация (ПЕ) при мъже на възраст от 18 до 64 години.

Прилижи трябва да се предписва само на пациенти, отговарящи на следните критерии:

- по-малко от 2 минути латентно време във влагалището до настъпване на еякулация; и
- персистираща или рекурентна еякулация с минимална сексуална стимулация преди, по време на или малко след пенетрацията и преди пациентът да го е пожелал; и
- значително личностно разстройство или затруднени междуличностни контакти като последица от ПЕ; и
- слаб контрол на еякулацията; и
- анамнеза на преждевременна еякулация при повечето опити за сношение през изминалите 6 месеца.

Прилижи трябва да се прилага само като лечение при необходимост преди очаквана сексуална активност. Прилижи не трябва да се предписва за забавяне на еякулацията при мъже, които не са с диагностицирана ПЕ.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение



## Дозировка

### *Мъже (на възраст от 18 до 64 години)*

Препоръчаната начална доза за всички пациенти е 30 mg, приемана при необходимост приблизително 1 до 3 часа преди сексуална активност. Лечението с Прилижи не трябва да започва с доза от 60 mg.

Прилижи не е предназначен за продължителна ежедневна употреба. Прилижи трябва да се приема, само когато се очаква сексуална активност. Прилижи не трябва да се приема често от един път на всеки 24 часа.

Ако индивидуалният отговор към 30 mg е незадоволителен и пациентът не изпитва умерени или тежки нежелани реакции или продромални симптоми, предполагащи синкоп, дозата може да се увеличи до максимална препоръчвана доза от 60 mg, приемана при необходимост приблизително 1 до 3 часа преди сексуална активност. Честотата и тежестта на нежеланите реакции е по-висока при доза от 60 mg.

Ако пациентът получи ортостатични реакции с началната доза, тя не трябва да се увеличава на 60 mg (вж. точка 4.4).

Лекарят трябва да направи внимателна индивидуална преценка на съотношението полза/риск от Прилижи след първите четири седмици от лечението (или най-малко след 6 дози от лечението), за да определи дали е подходящо терапията с Прилижи да продължи.

Данните за ефикасността и безопасността от лечението с Прилижи повече от 24 седмици са ограничени. Клиничната необходимост от продължаване на лечението с Прилижи и съотношението полза/риск от него трябва да се преоценява поне на всеки шест месеца.

### *Мъже в напреднала възраст (65 и повече години)*

Ефикасността и безопасността на Прилижи не са установени при пациенти на 65 и повече години (вж. точка 5.2).

### *Педиатрична популация*

Прилижи не е приложим в педиатричната популация за показанието преждевременна еякулация.

### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Препоръчва се внимание при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. Прилижи не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Прилижи е противопоказан при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B и C) (вж. точки 4.3 и 5.2).

*Пациенти, за които е известно, че са CYP2D6 бавни метаболитатори или пациенти, лекувани с мощни инхибитори на CYP2D6*

Препоръчва се внимание при увеличаване на дозата до 60 mg при пациенти, за които е известно, че са с генотип на CYP2D6 бавен метаболитатор или при такива, приемани едновременно с мощни инхибитори на CYP2D6 (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).



### *Пациенти, лекувани с умерени или мощни инхибитори на СYP3A4*

Едновременната употреба с мощни инхибитори на СYP3A4 е противопоказана. Дозата трябва да се ограничи до 30 mg при пациенти, лекувани едновременно с умерени инхибитори на СYP3A4 и се препоръчва внимание (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

#### Начин на приложение

За перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели, за да се избегне горчивият вкус. Препоръчва се таблетките да се приемат с минимум една пълна чаша вода. Прилижи може да се приема с или без храна (вж. точка 5.2).

*Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа или приложение на лекарствения продукт*

Преди започване на лечение, вж. точка 4.4 относно ортостатичната хипотония.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Значими патологични сърдечни състояния като:

- сърдечна недостатъчност (II-IV степен по NYHA);
- аномалии на проводната система на сърцето като атриовентрикуларен блок или синдром на болния синусов възел;
- значима исхемична болест на сърцето;
- значимо заболяване на сърдечните клапи;
- анамнеза за синкоп.

Анамнеза за мания или тежка депресия.

Едновременно лечение с моноаминооксидазни инхибитори (MAOI) или до 14 дни след края на лечението с MAOI. По същия начин MAOI не трябва да се прилагат до 7 дни след прекратяване на приема на Прилижи (вж. точка 4.5).

Едновременно лечение с тиоридазин или до 14 дни след края на лечението с тиоридазин. По същия начин тиоридазин не трябва да се прилага до 7 дни след прекратяване на приема на Прилижи (вж. точка 4.5).

Едновременно лечение с инхибитори на обратното захващане на серотонина [селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), инхибитори на обратното захващане на серотонин норепинефрин (SNRI), трициклични антидепресанти (TCA)] или други лекарствени/билкови продукти със серотонергични ефекти [напр. L-триптофан, триптани, трамадол, линезолид, литий, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)] или до 14 дни след края на лечението с тези лекарствени/билкови продукти. По същия начин тези лекарствени/билкови продукти не трябва да се прилагат до 7 дни след прекратяване на приема на Прилижи (вж. точка 4.5).

Едновременно лечение с мощни инхибитори на СYP3A4 като кетоназол, итраконазол, ритонавир, саквинавир, телитромицин, нефазодон, нелфинавир, атазанавир и т.н. (вж. точка 4.5).

Умерено и тежко чернодробно увреждане.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**



## Общи препоръки

Прилижи е показан за употреба само при мъже с преждевременна еякулация, които отговарят на всички критерии, посочени в точки 4.1 и 5.1. Прилижи не трябва да се предписва на мъже, които не са с диагностицирания преждевременна еякулация. Не е установена безопасността и няма данни за забавяне на еякулацията при мъже, които не страдат от преждевременна еякулация.

## Други форми на сексуална дисфункция

Преди лечението, пациенти с други форми на сексуална дисфункция, включително и еректилна дисфункция, трябва да бъдат внимателно прегледани от лекарите. Прилижи не трябва да се приема от мъже с еректилна дисфункция (ЕД), които използват PDE5 инхибитори (вж. точка 4.5).

## Ортостатична хипотония

Преди да започне лечението лекарят трябва да проведе внимателен медицински преглед, включващ анамнеза за ортостатични събития. Преди началото на терапията трябва да се проведе ортостатичен тест (кръвно налягане и пулс в легнало и изправено положение). В случай на анамнеза за документирана или подозирана ортостатична реакция, трябва да се избягва лечение с Прилижи.

Има съобщения за ортостатична хипотония в проведени клинични проучвания. Лекарят, предписващ лечението, трябва предварително да посъветва пациента, че ако той получи възможни продромални симптоми като замаяност скоро след изправяне, той трябва незабавно да легне така, че главата му да е по-ниско спрямо тялото или да седне с глава между коленете, докато симптомите отминат. Лекарят, предписващ лечението, трябва също така да информира пациента да не се изправя рязко след продължително лежане или седене.

## Самоубийство/суицидни мисли

Антидепресантите, включително и SSRI, сравнени с плацебо, повишават риска за суицидни мисли и склонност към самоубийство в краткосрочни проучвания при деца и юноши, страдащи от голямо депресивно разстройство и други психични разстройства. Краткосрочните проучвания не показват повишен риск за склонност към самоубийство с антидепресанти в сравнение с плацебо при възрастни над 24 години. В клиничните проучвания с Прилижи за лечение на преждевременна еякулация не се откриват ясни признаци за поява на склонност към самоубийство в резултат на лечението при оценката на нежеланите събития, вероятно свързани със самоубийство, направена по Колумбийския класификационен алгоритъм за оценка на самоубийствата (C-CASA), скалата на Montgomery-Asberg за оценка на депресията (Montgomery-Asberg depression rating Scale) или въпросник за депресията на Beck-II (Beck Depression Inventory-II).

## Синкоп

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да избягват ситуации, при които може да се стигне до наранявания, включително и шофиране или работа с опасни машини, в случай на синкоп или продромални симптоми като замаяност или световъртеж (вж. точка 4.8).

По-често се съобщава за възможни продромални симптоми като замаяност/световъртеж и диафореза сред пациенти, лекувани с Прилижи в сравнение с плацебо.



В клиничните проучвания случаите на синкоп, характеризиращи се като загуба на съзнание с брадикардия или синусов арест, наблюдавани при пациенти, носещи холтер монитори, се считат за вазовагални по етиология. Повечето от тях са настъпили през първите 3 часа след приема, след първата доза или са свързани с процедури по проучването в клиничната обстановка (като вземане на кръв, ортостатични процедури и измерване на кръвното налягане). Възможните продромални симптоми като гадене, замаяност, световъртеж, палпитации, астения, обърканост и диафореза принципно настъпват в рамките на първите 3 часа след приема на лекарството и често предхождат синкопа. На пациентите трябва да се разясни, че може да получат синкоп по всяко време с или без продромални симптоми в хода на тяхното лечение с Прилижи. Предписващите лекари трябва да съветват пациентите колко е важно да се поддържа адекватна хидратация и как да се разпознават продромалните признаци и симптоми, за да се намалят сериозните наранявания, свързани с падания поради загуба на съзнание. Ако пациент получи възможни продромални симптоми, той трябва незабавно да легне така, че главата му да е по-ниско спрямо тялото или да седне с глава между коленете, докато симптомите отминат и да избягва ситуации, при които може да се стигне до наранявания, включително и шофиране или работа с опасни машини, в случай на синкоп или други ЦНС-ефекти (вж. точка 4.7).

#### Пациенти със сърдечносъдови рискови фактори

Пациенти с придружаващо сърдечносъдово заболяване са изключени от Фаза 3 клинични проучвания. Рискът от нежелани сърдечносъдови изходи от синкопа (сърдечен синкоп и синкоп по други причини) е повишен при пациенти с придружаващи структурни сърдечносъдови заболявания (напр. документирана обструкция на оттока, заболяване на сърдечните клапи, каротидна стеноза и коронарна артериална болест). Данните са недостатъчни, за да се определи дали повишеният риск включва и вазовагален синкоп при пациенти с придружаващо сърдечносъдово заболяване.

#### Употреба с психоактивни вещества

Пациентите трябва да се съветват да не употребяват Прилижи в комбинация с психоактивни вещества.

Психоактивни вещества със серотонергична активност като кетамин, метиленидиоксиметамфетамин (MDMA) и диетиламид лизергинова киселина (LSD) може да доведат до потенциално сериозни реакции, ако се комбинират с Прилижи. Тези реакции включват, но не само, аритмия, хипертермия и серотонинов синдром. Употребата на Прилижи с психоактивни вещества със седативни свойства като наркотици и бензодиазепини може допълнително да засили сомнолентността и световъртежа.

#### Етанол

Пациентите трябва да се съветват да не употребяват Прилижи в комбинация с алкохол.

Комбинацията между алкохол и дапоксетин може да засили неврокогнитивните ефекти, свързани с алкохола, както и неврокардиогенните нежелани реакции като синкоп, като така се повишава рискът от случайни наранявания. Ето защо пациентите трябва да се съветват да избягват употребата на алкохол, докато приемат Прилижи (вж. точки 4.5 и 4.7).

#### Лекарствени продукти с вазодилатиращи свойства

Прилижи трябва да се предписва с внимание на пациенти, приемащи лекарствени продукти с вазодилатиращи свойства (като алфа-адренергични рецепторни антагонисти и нитрати), поради възможно намаляване на ортостатичния толеранс (вж. точка 4.5).

#### Умерени инхибитори на СYP3A4



Препоръчва се внимание при пациенти, приемащи умерени инхибитори на CYP3A4, и дозата е ограничена до 30 mg (вж. точки 4.2 и 4.5).

#### Мощни инхибитори CYP2D6

Препоръчва се внимание при увеличаване на дозата до 60 mg при пациенти, приемащи мощни инхибитори на CYP2D6, или при такива, за които е известно, че са с генотип на CYP2D6 бавен метаболитатор, тъй като това може да повиши нивата на експозиция, което от своя страна може да доведе до по-висока честота и тежест на дозозависимите нежелани събития (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2).

#### Мания

Прилижи не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за мания/хипомания или биполярно разстройство и лечението трябва да бъде преустановено, ако пациентът прояви симптоми на някое от тези заболявания.

#### Припадъци

Поради потенциала на SSRI да намаляват прага припадъците, лечението с Прилижи трябва да бъде преустановено при всеки пациент, който получава припадъци, и да се избягва при пациенти с нестабилна епилепсия. Пациентите с контролирана епилепсия трябва внимателно да се проследяват.

#### Педиатрична популация

Прилижи не трябва да се прилага при лица под 18 години.

#### Депресия и/или психични нарушения

Мъже, проявяващи признаци и симптоми на депресия, трябва да бъдат прегледани преди лечението с Прилижи, за да се изключат недиагностицирани депресивни разстройства. Едновременният прием на Прилижи с антидепресанти, включително и SSRI и SNRI, е противопоказан (вж. точка 4.3). Не се препоръчва прекратяването на лечение на съществуваща депресия или тревожност, за да се започне терапия с Прилижи за лечение на ПЕ. Прилижи не е показан за лечение на психични разстройства и не трябва да се прилага при мъже с разстройства като шизофрения или при страдащи от коморбидна депресия, тъй като не може да се изключи влошаване на симптомите, свързани с депресията. Това може да е резултат от придружаващо психично заболяване или от терапия с лекарствени продукти. Лекарите трябва да стимулират пациентите да съобщават всички тревожни мисли или чувства по всяко време, а ако се появят признаци и симптоми за депресия по време на лечението, приемът на Прилижи трябва да бъде спрян.

#### Хеморагия

Има съобщения за абнормно кървене при прием на SSRI. Препоръчва се внимание при пациенти приемащи Прилижи, по-специално при едновременна употреба с лекарствени продукти, за които е известно, че оказват влияние върху функцията на тромбоцитите (напр. атипични антипсихотици и фенотиазини, ацетилсалицилова киселина, нестероидни противовъзпалителни средства [НСПВС], антитромбоцитни агенти) или антикоагуланти (напр. варфарин), както и при пациенти с анамнеза за кървене или нарушения на кръвосъсирването (вж. точка 4.5).



### Бъбречно увреждане

Прилижи не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко бъбречно увреждане и се препоръчва внимание при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

### Ефекти на отнемане

Има съобщения, че рязкото спиране на хронично прилагани SSRI за лечение на хронични депресивни разстройства води до следните симптоми: дисфорично настроение, раздразнителност, възбуда, замаяност, сетивни нарушения (напр. парестезии като усещане за токов удар), тревожност, обърканост, главоболие, летаргия, емоционална лабилност, безсъние и хипомания.

Резултатите от двойно-сляпо клинично проучване при пациенти с ПЕ, имащо за цел да оцени ефектите на отнемане след 62-дневен прием на 60 mg Прилижи ежедневно или при необходимост, показват леки симптоми на синдром на отнемане с малко по-висока честота на безсъние и замаяност при пациенти, преминали на плацебо след ежедневен прием (вж. точка 5.1).

### Нарушения на очите

Употребата на Прилижи се свързва със зрителни ефекти като мидриаза и болка в очите. Прилижи трябва да се прилага с внимание при пациенти с повишено вътреочно налягане или такива с риск от закрито-ъгълна глаукома.

### Лактозна непоносимост

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Фармакодинамични взаимодействия

#### Възможност за взаимодействие с моноаминооксидазни инхибитори

При пациенти, приемащи SSRI в комбинация с моноаминооксидазни инхибитори (MAOI), се съобщава за сериозни, понякога фатални реакции, включително и хипертермия, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с възможни бързи колебания в жизнените показатели, промени в менталния статус, включващи прекалена възбуда, прогресираща в делириум и кома. Тези реакции се съобщават и при пациенти, които наскоро са преустановили приема на SSRI и са преминали към лечение с MAOI. Някои от случаите имат характеристики, наподобяващи невролептичен малигнен синдром. Данните от проучвания върху животни относно ефектите от едновременната употреба на SSRI и MAOI показват, че тези лекарствени продукти може да имат синергично действие за повишаване на кръвното налягане и предизвикване на поведенческа възбуда. Затова Прилижи не трябва да се прилага в комбинация с MAOI или до 14 дни след края на лечението с MAOI. По същия начин MAOI не трябва да се прилагат до 7 дни след прекратяване на приема на Прилижи (вж. точка 4.3).

#### Възможност за взаимодействие с тиоридазин

Самостоятелното приложение на тиоридазин води до удължаване на QT интервала, което е свързано със сериозни вентрикуларни аритмии. Лекарствени продукти като Прилижи, които инхибират CYP2D6 изоензим, също така инхибират и метаболизма на тиоридазин, което очаква повишените в резултат на това нива на тиоридазин да засилят удължаването на QT интервала. Прилижи не трябва да се прилага в комбинация с тиоридазин или до 14 дни след



края на лечението с тиоридазин. По същия начин тиоридазин не трябва да се прилага до 7 дни след прекратяване на приема на Прилижи (вж. точка 4.3).

#### Лекарствени/билкови продукти със серотонергичен ефект

Както и с другите SSRI, едновременното приложение със серотонергични лекарствени/билкови продукти (включително MAOI, L-триптофан, триптани, трамадол, линезолид, SSRI, SNRI, литий и продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) може да предизвика ефекти, дължащи се на серотонина. Прилижи не трябва да се прилага в комбинация с други SSRI, MAOI или други серотонергични лекарствени/билкови продукти или до 14 дни след края на лечението с тях. По същия начин тези лекарствени/билкови продукти не трябва да се прилагат до 7 дни след прекратяване на приема на Прилижи (вж. точка 4.3).

#### ЦНС-активни лекарствени продукти

Употребата на Прилижи в комбинация с ЦНС-активни лекарствени продукти (напр. антиепилептици, антидепресанти, антипсихотици, анксиолитици, седативни хипнотици) не е системно оценявана при пациенти, страдащи от преждевременна еякулация. Затова се препоръчва внимание, ако се налага едновременно приложение на Прилижи и подобни лекарствени продукти.

#### Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на едновременно прилагани лекарствени продукти върху фармакокинетиката на дапоксетин

*In vitro* проучвания на човешки чернодробни, бъбречни и чревни микрозомни показват, че дапоксетин се метаболизира главно чрез CYP2D6, CYP3A4 и флавин-монооксигеназа 1 (FMO1). Затова инхибиторите на тези ензими може да понижат клирънса на дапоксетин.

#### Инхибитори на CYP3A4

Мощни инхибитори на CYP3A4. Приложението на кетоконазол (200 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни) повишава стойностите на  $C_{max}$  и  $AUC_{inf}$  на дапоксетин (60 mg еднократна доза) съответно с 35% и 99%. Предвид участието на несвързаните дапоксетин и дисметил дапоксетин,  $C_{max}$  на активната фракция може да се повиши приблизително с 25%, а  $AUC$  на активната фракция може да се удвои при едновременен прием с мощни инхибитори на CYP3A4.

Увеличението на  $C_{max}$  и  $AUC$  на активната фракция може значително да се повишат при част от популацията, при която липсва функционален ензим CYP2D6, т.е. CYP2D6 бавни метаболитатори, или в комбинация с мощни инхибитори на CYP2D6.

Затова едновременното приложение на Прилижи с мощни инхибитори на CYP3A4 като кетоконазол, итраконазол, ритонавир, саквинавир, телитромицин, нефазодон, нелфинавир и атазанавир е противопоказано (вж. точка 4.3).

Умерени инхибитори на CYP3A4. Едновременното лечение с умерени инхибитори на CYP3A4 (напр. еритромицин, кларитромицин, флуконазол, ампренавир, фосампренавир, апрепитант, верапамил, дилтиазем) също може да повиши значително увеличената експозиция на дапоксетин и дисметил дапоксетин, особено при CYP2D6 бавните метаболитатори. Максималната доза на дапоксетин трябва да бъде 30 mg, ако се прилага в комбинация с някои от тези лекарства (вж. точки 4.2, 4.4 и по-долу).

Тези две мерки се прилагат на всички пациенти, освен когато пациентът е с установен генотип или фенотип на CYP2D6 бърз метаболитатор. При пациенти, за които е установено, че са CYP2D6 бързи метаболитатори, се препоръчва максимална доза от 30 mg, ако дапоксетин се





комбинирана с мощен инхибитор на CYP3A4, а ако дапоксетин в дози от 60 mg се прилага едновременно с умерен инхибитор на CYP3A4, се препоръчва внимание.

#### Мощни инхибитори на CYP2D6

Стойностите на  $C_{max}$  и  $AUC_{inf}$  на дапоксетин (60 mg еднократна доза) се увеличават съответно с 50% и 88% при наличието на флуоксетин (60 mg дневно в продължение на 7 дни). Предвид участието на несвързаните дапоксетин и дисметил дапоксетин,  $C_{max}$  на активната фракция може да се повиши приблизително с 50%, а AUC на активната фракция може да се удвои при едновременен прием с мощни инхибитори на CYP2D6. Тези увеличения на стойностите на  $C_{max}$  и AUC на активната фракция са подобни на очакваните стойности при бавните метаболити на CYP2D6 и може да доведат до по-висока честота и тежест на дозозависимите нежелани събития (вж. точка 4.4).

#### Инхибитори на PDE5

Прилижи не трябва да се употребява от пациенти, лекувани с инхибитори на PDE5, поради възможно намаляване на ортостатичния толеранс (вж. точка 4.4). Фармакокинетиката на дапоксетин (60 mg) в комбинация с тадалафил (20 mg) и силденафил (100 mg) е оценена в кръстосано проучване с еднократни дози. Тадалафил не повлиява фармакокинетиката на дапоксетин. Силденафил причинява леки промени във фармакокинетиката на дапоксетин (22% увеличение на  $AUC_{inf}$  и 4% увеличение на  $C_{max}$ ), за които не се очаква да са от клинично значение.

Едновременното приложение на Прилижи с инхибитори на PDE5 може да доведе до ортостатична хипотония (вж. точка 4.4). не са установени ефикасността и безопасността на Прилижи при пациенти, страдащи едновременно от преждевременна еякулация и еректилна дисфункция, лекувани с Прилижи в комбинация с инхибитори на PDE5.

#### Ефекти на дапоксетин върху фармакокинетиката на едновременно прилагани лекарствени продукти

##### Тамсулозин

Едновременното приложение на еднократни или многократни дози 30 mg или 60 mg дапоксетин при пациенти, приемащи ежедневни дози тамсулозин, не води до промени във фармакокинетиката на тамсулозин. Добавянето на дапоксетин към тамсулозин не води до промяна в ортостатичния профил и няма разлика между ортостатичните ефекти на тамсулозин, комбиниран с 30 mg или 60 mg дапоксетин и този на тамсулозин, приложен самостоятелно. Въпреки това Прилижи трябва да се предписва с внимание на пациенти, приемащи алфа-адренергични рецепторни антагонисти поради възможно намаляване на ортостатичния толеранс (вж. точка 4.4).

##### Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2D6

Многократните дози дапоксетин (60 mg дневно в продължение на 6 дни), последвани от еднократна доза 50 mg дезипрамин, увеличават средните стойности на  $C_{max}$  и  $AUC_{inf}$  на дезипрамин съответно с около 11% и 19% в сравнение със самостоятелно приложен дезипрамин. Дапоксетин може да предизвика подобно увеличение на плазмените концентрации на други лекарства, метаболизирани от CYP2D6. Клиничното значение вероятно е слабо.

##### Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP3A4

Многократните дози дапоксетин (60 mg дневно в продължение на 6 дни) намаляват стойностите на  $AUC_{inf}$  на мидазолам (8 mg еднократна доза) с приблизително 20% (диапазон -60 до +18%). Клиничното значение на ефекта на мидазолам вероятно е слабо при по-голямото



пациенти. Повишената активност на CYP3A може да е от клинично значение за някои пациенти, лекувани едновременно с лекарствен продукт, който основно се метаболизира от CYP3A и има тесен терапевтичен прозорец.

#### Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C19

Многократните дози дапоксетин (60 mg дневно в продължение на 6 дни) не инхибират метаболизма на еднократна доза 40 mg омепразол. Дапоксетин не оказва влияние върху фармакокинетиката на други субстрати на CYP2C19.

#### Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C9

Многократните дози дапоксетин (60 mg дневно в продължение на 6 дни) не оказват влияние върху фармакокинетиката или фармакодинамиката на еднократна доза 5 mg глибурид. Малко вероятно е дапоксетин да повлияе фармакокинетиката на други субстрати на CYP2C9.

#### Варфарин и лекарствени продукти, за които е известно, че влияят върху коагулацията и/или тромбоцитната функция

Няма данни, оценяващи ефекта на хроничната употреба на варфарин с дапоксетин. Затова се препоръчва внимание, когато дапоксетин се прилага при пациенти, приемащи хронично варфарин (вж. точка 4.4). В едно фармакокинетично проучване дапоксетин (60 mg дневно в продължение на 6 дни) не оказва влияние върху фармакокинетиката или фармакодинамиката (PT или INR) на варфарин след прием на еднократна доза от 25 mg.

Има съобщения за абнормно кървене при с SSRI (вж. точка 4.4).

#### Етанол

Едновременното приложение с еднократна доза етанол, 0,5 g/kg (приблизително 2 питиета) не повлиява фармакокинетиката на дапоксетин (60 mg еднократна доза), но дапоксетин в комбинация с етанол увеличава сомнолентността и значително понижава самоконтрола. Фармакодинамичните измервания на когнитивните нарушения (Digit Vigilance Speed, Digit Symbol Substitution Test) също показват адитивен ефект при едновременното приложение на дапоксетин с етанол. Едновременната употреба на алкохол и дапоксетин увеличава вероятността или тежестта на нежеланите реакции като замаяност, сънливост, забавени рефлексии или неправилна преценка. Комбинацията между алкохол и дапоксетин може да засили ефектите, свързани с алкохола, както и неврокардиогенните нежелани реакции като синкоп, като така се повишава рискът от случайни наранявания. Затова пациентите трябва да се съветват да избягват употребата на алкохол, докато приемат Прилижи (вж. точки 4.4 и 4.7).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Прилижи не е показан за употреба при жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с фертилитета, бременността или ембрионалното/феталното развитие (вж. точка 5.3).

Не е известно дали дапоксетин или неговите метаболити се екскретират с човешката кърма.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Прилижи повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. При пациенти, приемащи дапоксетин в клинични проучвания, се съобщава за замаяност, световъртеж, нарушено внимание, синкоп, замъглено зрение и сомнолентност. Затова



пациентите трябва да бъдат предупреждавани да избягват ситуации с възможни наранявания, включително шофиране и работата с опасни машини.

Комбинацията между алкохол и дапоксетин може да засили неврокогнитивните ефекти, свързани с алкохола, както и неврокардиогенните нежелани реакции като синкоп, като така се повишава рискът от случайни наранявания. Затова пациентите трябва да се съветват да избягват употребата на алкохол, докато приемат Прилижи (вж. точки 4.4 и 4.5).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

В клинични проучвания се съобщава за случаи на синкоп и ортостатична хипотония (вж. точка 4.4).

Следните нежелани лекарствени реакции се съобщават най-често във фаза 3 клинични проучвания и са свързани с дозата: гадене (11,0% и 22,2% съответно при групите, приемащи 30 mg и 60 mg дапоксетин), замаяност (5,8% и 10,9%), главоболие (5,6% и 8,8%), диария (3,5% и 6,9%), безсъние (2,1% и 3,9%) и умора (2,0% и 4,1%). Най-често срещаните нежелани реакции, водещи до спиране на лечението, са гадене (2,2% от пациентите, лекувани с Прилижи) и замаяност (1,2% от пациентите, лекувани с Прилижи).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на Прилижи е оценена при 4224 пациенти с преждевременна еякулация, взели участие в пет двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични проучвания. От всички 4224 пациенти, 1616 са приемали Прилижи 30 mg при необходимост, а 2608 – 60 mg или при необходимост, или веднъж дневно.

В Таблица 1 са представени съобщените нежелани реакции.

**Таблица 1: Честота на нежеланите реакции (MedDRA)**

Системо-органен клас	Честота на нежеланите реакции (MedDRA)			
	Много чести (> 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)



Психични нарушения		Тревожност, възбуда, безпокойство, безсъние, необичайни сънища, намалено либидо	Депресия, потиснато настроение, еуфорично настроение, промяна на настроенията, нервност, безразличие, апатия, състояние на обърканост, дезориентация, необичайни мисли, свръхбдителност, нарушение на съня, неспособност за заспиване, събуждане посред нощ, кошмари, бруксизъм, загуба на либидо, аноргазмия	
Нарушения на нервната система	Замаяност, главоболие	Сомнолентност, нарушено внимание, тремор, парестезия	Синкоп, вазовагален синкоп, постурална замаяност, акатизия, дисгеузия, хиперсомния, летаргия, седация, потиснато ниво на съзнанието	Замаяност при физическо натоварване, внезапно заспиване
Нарушения на очите		Замъглено зрение	Мидриаза (вж. точка 4.4), болка в очите, нарушено зрение	
Нарушения на ухото и лабиринта		Тинитус	Вертиго	
Сърдечни нарушения			Синусов арест, синусова брадикардия, тахикардия	
Съдови нарушения		Зачервяване	Хипотония, систолна хипертония, горещи вълни	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Запушени синуси, прозяване		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Диария, повръщане, запек, коремна болка, болка в горната част на корема, диспепсия, флатуленция, стомашен дискомфорт, раздуване на корема, сухота в устата	Кореман дискомфорт, епигастрален дискомфорт	Спешна (неотложна) дефекация
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Хиперхидроза	Сърбеж, студена пот	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Еректилна дисфункция	Невъзможност за еякулация, нарушения в оргазма на мъжа, парестезия на мъжките полови органи	
Общи нарушения и ефекти на		Умора, раздразнителност	Астения, усещане за топлина, усещане за	



мястото на приложение			нервност, необичайни усещания, усещане за опиянение	
Изследвания		Повишено кръвно налягане	Учестен сърдечен ритъм, повишено диастолно кръвно налягане, повишено ортостатично кръвно налягане	

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени в 9-месечното продължение на дългосрочно отворено проучване съответстват на съобщените в двойно-слепите проучвания и не се съобщават допълнителни нежелани лекарствени реакции.

#### Описание на избрани нежелани реакции

В клинични проучвания се съобщава за синкоп, характеризиращ се като загуба на съзнание с брадикардия или синусов арест, който се счита за свързан с лекарствения продукт и, наблюдавани при пациенти, носещи холтер монитори. Повечето от случаите са настъпили през първите 3 часа след приема, след първата доза или са свързани с процедури по проучването в клиничната обстановка (като вземане на кръв, ортостатични процедури и измерване на кръвното налягане). Синкопът често е предхождан от продромални симптоми (вж. точка 4.4).

Появата на синкоп и вероятните продромални симптоми изглежда са дозо-зависими, което е видно от високата им честота сред пациенти, лекувани с по-високи от препоръчваните дози във фаза 3 клинични проучвания.

В клинични проучвания се съобщава за ортостатична хипотония (вж. точка 4.4). В програмата за клинично развитие на Прилижи честотата на синкопа, характеризиращ се като загуба на съзнание, е различна в зависимост от изследваната популация и варира от 0,06% (30 mg) до 0,23% (60 mg) при лица, включени във фаза 3 плацебо-контролирани клинични проучвания и 0,64% (комбинация от всички дози) за фаза 1 проучвания със здрави доброволци, нестрадащи от ПЕ.

#### Други специални популации

Препоръчва се повишено внимание, ако дозата се повишава на 60 mg при пациенти, приемащи мощни инхибитори на CYP2D6, или ако дозата се повишава на 60 mg при пациенти, за които е известно, че са с генотип на бавни метаболизатори на CYP2D6 (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.2).

#### Ефекти на отнемане

Има съобщения, че рязкото спиране на хронично прилагани SSRI за лечение на хронични депресивни разстройства води до следните симптоми: дисфорично настроение, раздразнителност, възбуда, замаяност, сетивни нарушения (напр. парестезии като усещане за токов удар), тревожност, обърканост, главоболие, летаргия, емоционална лабилност, безсъние и хипомания.

Резултатите от проучванията за безопасност показват малко по-голяма честота на симптомите на отнемане като леко и умерено безсъние и световъртеж при пациенти, преминали към плацебо след 62-дневен прием ежедневно.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението



полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### 4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

Няма неочаквани нежелани събития в клинично фармакологично проучване на Прилижи с дневни дози до 240 mg (две дози от 120 mg през 3 часа). Като цяло, симптомите на предозиране с SSRI включват нежелани реакции, дължащи се на серотонина, като сомнолентност, стомашно-чревни нарушения като гадене и повръщане, тахикардия, тремор, възбуда и замаяност.

В случай на предозиране трябва да се предприемат необходимите стандартни поддържащи мерки. Поради високата степен на свързване с плазмените протеините и големия обем на разпределение на дапоксетин хидрохлорид, форсираната диуреза, диализата, хемоперфузията и обменната трансфузия е малко вероятно да са от полза. Не са известни специфични антидоти на Прилижи.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други урологични средства, АТС код: G04BX14

##### Механизъм на действие

Дапоксетин е мощен селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина (SSRI) с  $IC_{50}=1,12 \text{ nM}$ , а основните му човешки метаболити – дисметил дапоксетин ( $IC_{50}<1,0 \text{ nM}$ ) и дидисметил дапоксетин ( $IC_{50}=2,0 \text{ nM}$ ) са еквивалентни или по-малко мощни (дапоксетин-N-оксид ( $IC_{50}=282 \text{ nM}$ )).

Човешката еякулация е медирана основно от симпатиковия дял на нервната система. Еякулаторният път започва от спиналния рефлексен център, медиран от мозъчния ствол и първоначално е повлиян от редица ядра в мозъка (медиални преоптични и паравентрикуларни ядра).

Предполага се, че механизмът на действие на дапоксетин при преждевременна еякулация е свързан с инхибиране на невронното обратно захващане на серотонина и последващото усиление на действието на невротрансмитера при пре- и постсинаптичните рецептори.

При плъхове дапоксетин инхибира еякулаторния експулсивен рефлекс, действайки на супраспинално ниво в латералното парагигантоклетъчно ядро (LPGi). Постганглионните симпатикови влакна, които инервират семенните везикули, семепровода, простатата, булбоуретралните мускули и шийката на пикочния мехур, причиняват тяхното координирано контрахиране до получаване на еякулация. Дапоксетин модулира еякулаторния рефлекс при плъховете.

##### Клинична ефикасност и безопасност



Ефективността на Прилижи при лечението на преждевременна еякулация е установена в пет двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични проучвания, в които са рандомизирани общо 6081 лица. Участниците са на възраст 18 години или повече и са с анамнеза за ПЕ в повечето от половите сношения, които са имали през последните 6 месеца преди включване в проучването. Преждевременната еякулация е дефинирана съгласно диагностичните критерии на DSM-IV: кратко време на еякулация (в 4 от проучванията е използвано латентно време до настъпване на еякулация във влагалището [IELT; време от вагиналното проникване до момента на еякулация във влагалището]  $\leq 2$  минути, измерено с помощта на секундомер), слаб контрол върху еякулацията, изразен стрес или затруднени междуличностни контакти в резултат на това състояние.

Лица с други форми на сексуална дисфункция, включително и еректилна дисфункция, или такива, които използват други форми на фармакотерапия за лечението на ПЕ, са изключени от всички проучвания.

Резултатите от всички рандомизирани проучвания са съпоставими. Ефикасността е демонстрирана след 12-седмичен период на лечение. В едно от проучванията участват пациенти в и извън границите на ЕС, с продължителност на лечението 24 седмици. В проучването са рандомизирани 1162 пациенти – 385 на плацебо, 388 на Прилижи 30 mg при необходимост и 389 на Прилижи 60 mg при необходимост. Средната стойност и медианата на IELT са представени в таблица 2 по-долу, а кумулативното разпределение на пациенти, постигнали поне определеното ниво в средното IELT в края на проучването, са представени в таблица 3 по-долу. Резултати от останалите проучвания и сборният анализ на данните в седмица 12 са съпоставими.

**Таблица 2:** Средноаритметична стойност и медиана на анализираното средно IELT, изчислени по метода на най-малките квадрати в края на проучването\*

Средно IELT	Плацебо	Прилижи 30 mg	Прилижи 60 mg
Медиана	1,05 мин	1,72 мин	1,91 мин
Разлика от плацебо [95% доверителен интервал]		0,6 мин** [0,37; 0,72]	0,9 мин** [0,66; 1,06]
Средноаритметична стойност, изчислена по метода на най-малките квадрати	1,7 мин	2,9 мин	3,3 мин
Разлика от плацебо [95% доверителен интервал]		1,2 мин** [0,59; 1,72]	1,6 мин** [1,02; 2,16]

\*Изходна стойност, отнесена за пациенти без данни след началото на проучването.

\*\*Разликата е от статистическо значение (p-стойност  $\leq 0,001$ ).

**Таблица 3:** Пациенти, постигнали поне определеното ниво в средното IELT в края на проучването)\*

IELT (min)	Плацебо %	Прилижи 30 mg %	Прилижи 60 mg %
$\geq 1,0$	51,6	68,8	
$\geq 2,0$	23,2	44,4	
$\geq 3,0$	14,3	26,0	
$\geq 4,0$	10,4	18,4	



≥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

\*Изходна стойност, пренесена за пациенти без данни след началото на проучването.

Степента на удължаване на IELT е свързана с изходната му стойност и варира между отделните пациенти. Клиничното значение на ефектите от лечението с Прилижи беше допълнително демонстрирано с оглед на различните изходи от лечението, съобщавани от пациентите и анализ на лица, отговорили на лечението.

Отговорило на лечението е лице, което е подобрило контрола над еякулацията с минимум 2 категории и е намалило свързания с еякулацията стрес с минимум 1 категория. Статистически значително по-голям процент пациенти са отговорили на лечението в групите на Прилижи в сравнение с тази на плацебо в седмица 12 или 24 в края на проучването. Процентът на пациентите, отговорили на лечението, е по-голям в групите на дапоксетин 30 mg (11,1% - 95% CI [7,24; 14,87]) и 60 mg (16,4% - 95% CI [13,01; 19,75]) в сравнение с групата на плацебо в седмица 12 (обобщен анализ).

Клиничното значение на лечебните ефекти от Прилижи е представено от терапевтичните групи за измерване на изхода от клиничната глобална представа за промяна (CGIC) на участника, в която пациентите са помолени да направят сравнение с преждевременната си еякулация от началото на проучването, като възможните отговори варират от „много по-добре“ до „много по-зле“. В края на проучването (седмица 24) 28,4% (групата на 30 mg) и 35,5% (групата на 60 mg) от пациентите са съобщили, че състоянието им е „по-добро“ или „много по-добро“ в сравнение с 14% за плацебо, докато 53,4% и 65,6% от пациентите, лекувани съответно с дапоксетин 30 mg и 60 mg, са съобщили състоянието си като „малко по-добро“ в сравнение с 28,8% за плацебо.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Дапоксетин се абсорбира бързо и достига максимални плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) близо 1-2 часа след прием на таблетката. Абсолютната бионаличност е 42% (диапазон 15–76%), а между дозовите концентрации от 30 и 60 mg се наблюдават пропорционални на дозата увеличения в експозицията (AUC и  $C_{max}$ ). При многократен прием, стойностите на AUC за дапоксетин и активния метаболит дисметил дапоксетин (DED) се увеличават с близо 50% в сравнение със стойностите на AUC при еднократна доза.

Приемането на храна, богата на мазнини, води до умерено намаляване на стойностите на  $C_{max}$  (около 10%) и умерено увеличаване на AUC (около 12%) на дапоксетин и леко забавя времето за достигане на пикови концентрации на дапоксетин. Тези промени не са от клинично значение. Прилижи може да се приема с или без храна.

### Разпределение

Повече от 99% от дапоксетин се свързва *in vitro* с човешките серумни протеини. Свързването на активния метаболит дисметил дапоксетин (DED) с плазмени протеини е 98,5%. Средният обем на разпределение при равновесно състояние на дапоксетин е 162 литра.

### Биотрансформация





*In vitro* проучвания показват, че дапоксетин се метаболизира от редица ензимни системи в черния дроб и бъбреците, главно от CYP2D6, CYP3A4 и флавин монооксигеназа (FMO1). При перорално приложение на <sup>14</sup>C-дапоксетин, дапоксетин се метаболизира екстензивно до множество метаболити главно чрез следните пътища на биотрансформация: N-оксидация, N-деметилация, нафтил хидроксилация, глюкоронидация и сулфатиране. Има данни за пресистемен first-pass метаболизъм след перорално приложение.

Основните вещества, циркулиращи в плазмата, са непромененият дапоксетин и дапоксетин-N-оксид. *In vitro* проучванията за свързване и транспорт показват, че дапоксетин-N-оксидът е неактивен. Допълнителните метаболити, включващи дисметил дапоксетин и дидисметил дапоксетин, съставляват по-малко от 3% от всички циркулиращи в плазмата вещества, свързани с лекарството. *In vitro* проучванията за свързване показват, че дисметил дапоксетин е равен по мощност на дапоксетин, а дидисметил дапоксетин притежава приблизително 50% от мощността на дапоксетин (вж. точка 5.1). Несвързаните експозиции (AUC и C<sub>max</sub>) на DED представляват съответно около 50% и 23% от несвързаните експозиции на дапоксетин.

### Елиминиране

Метаболитите на дапоксетин се елиминират главно в урината като конюгати. В урината не се открива непроменено активно вещество. След перорално приложение дапоксетин се елиминира с първоначален полуживот около 1,5 часа, с плазмени нива, по-ниски от 5% от пиковите плазмени концентрации до 24 часа след прием и краен полуживот от около 19 часа. Крайният полуживот на DED е около 19 часа.

### Фармакокинетика при специални популации

Метаболитът DED допринася за фармакологичния ефект на Прилижи, особено когато експозицията му се повиши. По-долу е представено увеличението на параметрите на активните фракции при някои популации. Това е сборът от несвързаните експозиции на дапоксетин и DED. DED е със същата мощност като дапоксетин. Изчисление показва еднакво разпределение на DED в ЦНС, но това не е установено.

### Раса

Анализите на клинични фармакологични проучвания с еднократни дози 60 mg дапоксетин не показват статистически значими разлики между кавказката, черната, латиноамериканската и азиатската раса. В проведено клинично проучване за сравняване на фармакокинетиката на дапоксетин при японски и кавказки лица, данните показват 10% до 20% по-високи плазмени нива (AUC и пикова концентрация) на дапоксетин при японските лица поради по-ниско телесно тегло. Не се очаква малко по-високата експозиция да има значителен клиничен ефект.

### Старческа възраст (65 или повече години)

Анализите в клинично фармакологично проучване с еднократни дози 60 mg дапоксетин не показват значителни разлики между фармакокинетичните параметри (C<sub>max</sub>, AUC<sub>inf</sub>, T<sub>max</sub>) на здрави мъже в старческа възраст и здрави млади мъже. Ефикасността и безопасността не са установени в тази популация (вж. точка 4.2).

### Бъбречно увреждане

Клинично фармакологично проучване с еднократни дози 60 mg дапоксетин е проведено при лица с леко (CrCL 50 до 80 mL/min), умерено (CrCL 30 до < 50 mL/min) и тежко бъбречно увреждане (CrCL < 30 mL/min), както и при пациенти с нормална бъбречна функция (CrCL > 80 mL/min). Не се наблюдава ясна тенденция за увеличение на AUC на дапоксетин с отслабване на бъбречната функция. Стойностите на AUC при лица с тежко бъбречно увреждане са подобни на тези при лица с нормална бъбречна функция.



увреждане са приблизително два пъти по-високи от тези при лица с нормална бъбречна функция, въпреки че данните при пациенти с тежко бъбречно увреждане са ограничени. Фармакокинетиката на дапоксетин не е оценена при пациенти, нуждаещи се от бъбречна диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Чернодробно увреждане

При пациенти с леко чернодробно увреждане  $C_{max}$  на несвързания дапоксетин се понижава с 28% и неговата AUC остава непроменена.  $C_{max}$  на несвързаната фракция и AUC на активната фракция (сбора от експозицията на несвързания дапоксетин и дисметил дапоксетин) се понижават съответно около 30% и 5%. При пациенти с умерено чернодробно увреждане, стойността на  $C_{max}$  на несвързания дапоксетин не се променя съществено (понижаване с 3%), а неговата AUC се повишава с 66%. Стойностите на  $C_{max}$  на несвързаната фракция и на AUC на активна фракция са съответно без съществена промяна и удвоени.

При пациенти с тежко чернодробно увреждане  $C_{max}$  на несвързан дапоксетин се понижава с около 42%, но AUC се повишава с приблизително 223%.  $C_{max}$  и AUC на активната фракция търпят сходни промени (вж. точки 4.2 и 4.3).

#### Полиморфизъм на CYP2D6

В клинично фармакологично проучване с еднократни дози 60 mg дапоксетин плазмените концентрации при бавните метаболитори на CYP2D6 са по-високи в сравнение с тези на бързите метаболитори на CYP2D6 (с приблизително 31% по-високи за  $C_{max}$  и 36% по-високи за  $AUC_{inf}$  на дапоксетин и с 98% по-високи за  $C_{max}$  и 161% по-високи за  $AUC_{inf}$  на дисметил дапоксетин). Стойностите на активната фракция на Прилижи може да се увеличат с около 46% при  $C_{max}$  и с около 90% при AUC. Това увеличение може да доведе до по-висока честота и тежест на дозозависимите нежелани събития (вж. точка 4.2). При бавните метаболитори на CYP2D6 трябва да се обръща особено внимание на безопасността на Прилижи при едновременно приложение на други лекарствени продукти, които може да инхибират метаболизма на дапоксетин като умерени и мощни инхибитори на CYP3A4 (вж. точки 4.2 и 4.3).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Направена е пълна предклинична оценка на фармакологична безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенност, предразположеност към зависимост/отнемане, фототоксичност и развитие на репродуктивна токсичност на дапоксетин при предклинично изпитване на животинаки видове (мишки, плъхове, зайци, кучета и маймуни) до максимално толерираните дози при всеки вид. Поради по-бързата биоконверсия при предклинично изпитваните животински видове в сравнение с тази при хората, показателите за фармакокинетична експозиция ( $C_{max}$  и  $AUC_{0-24 hr}$ ) при максимално толерираните дози в някои проучвания се доближават до наблюдаваните при хора. Въпреки това, многократните дози при нормализирано телесно тегло, обаче са повече от 100 пъти по-високи. В никое от тези проучвания не са открити клинично значими рискове за безопасността.

Съгласно резултатите от проучвания с перорално приложение дапоксетин не е канцерогенен за плъхове при ежедневно приложение в продължение на близо 2 години в дози до 225 mg/kg дневно, при което стойностите на експозицията (AUC) са приблизително 2 пъти по-високи от наблюдаваните при мъже, приемащи максималната препоръчвана доза (MRHD) от 60 mg. Също така дапоксетин не причинява тумори в трансгенни мишки (Tg.H2) приложен в максималните възможни дози от 100 mg/kg за 6 месеца и 200 mg/kg за 4 месеца. Експозиции при равновесно състояние на дапоксетин при мишки след 6-месечно перорално приложение на 100 mg/kg дневно са по-ниски от тези при еднократни дози от 60 mg/kg наблюдавани в клинични условия.



При мъжките и женските плъхове не се наблюдават ефекти върху фертилитета, репродуктивната способност или морфологията на репродуктивните органи. Не се наблюдават и нежелани признаци за ембриотоксичност или фетотоксичност при плъхове и зайци. Проведените проучвания на репродуктивната токсичност не включват проучвания за оценка на риска от нежелани реакции след експозиция по време на пери-постнаталния период.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат

#### Обвивка на таблетката:

Лактоза монохидрат  
Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Триацетин  
Железен оксид черен (E172)  
Железен оксид жълт (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

Защитен от деца блистер от PVC-PE-PVDC/алуминий в удобни многокомпонентни опаковки с по 1, 2, 3 и 6 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Този лекарствен продукт не трябва да се изхвърля в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Berlin-Chemie AG



(Menarini Group)  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin, Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Прилижи 30 mg филмирани таблетки	20120182
Прилижи 60 mg филмирани таблетки	20120183

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 29 март 2012

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Януари, 2014 г.

