МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005072 - 250918
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДАПОКСЕТИН

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Дапоксетин

Международное непатентованное наименование: дапоксетин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку:

Действующее вещество:

Дапоксетина гидрохлорид 33,6 мг в пересчете на дапоксетин 30,0 мг (для дозировки 30 мг)

Дапоксетина гидрохлорид 67,2 мг в пересчете на дапоксетин 60,0 мг (для дозировки 60 мг)

Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия, Просолв СМСС-50 [целлюлоза микрокристаллическая – 98 %, кремния диоксид коллоидный безводный – 2 %], магния стеарат

Оболочка: гипромеллоза Е6, титана диоксид, макрогол 6000, тальк

Описание:

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: средство лечения преждевременной эякуляции

Код АТХ: G04BX14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Предполагаемый механизм действия дапоксетина связан с торможением обратного захвата серотонина нейронами с последующим усилением действия нейромедиатора на пре- и постсинаптические рецепторы и аналогичен действию селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Процесс эякуляции регулируется в основном симпатической нервной системой. Постганглионарные симпатические нервные волокна иннервируют семенные пузырьки, семявыносящий проток, предстательную железу, мышцы уретры и шейки мочевого пузыря, вызывают их скоординированные сокращения, приводящие к эякуляции. Дапоксетин

тормозит эякуляцию, увеличивая латентный период и уменьшая длительность рефлекторной импульсации мотонейронов ганглиев промежности.

Стимул, запускающий эякуляцию, генерируется в спинномозговом рефлекторном центре, который через ствол головного мозга контролируется несколькими ядрами головного мозга, в том числе преоптическим и паравентрикулярным.

Фармакокинетика

Всасывание

Дапоксетин быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1-2 ч после приема препарата. Абсолютная биодоступность – 42 % (диапазон 15-76 %). После однократного перорального приема дапоксетина натощак в дозах 30 мг и 60 мг C_{max} составляет 297 нг/мл (через 1,01 ч) и 498 нг/мл (через 1,27 ч) соответственно.

Прием жирной пищи умеренно уменьшает C_{max} дапоксетина на 10 % и увеличивает AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и время достижения C_{max} на 12 %, при этом полнота всасывания дапоксетина не изменяется. Эти изменения клинически не значимы. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Дапоксетин быстро распределяется по организму, средний равновесный объем распределения составляет 162 л.

Более 99 % дапоксетина связывается с белками плазмы *in vitro*. Активный метаболит – дезметилдапоксетин – связывается с белками плазмы крови на 98,5 %. Дапоксетин быстро распределяется в тканях организма, средний равновесный объем распределения составляет 162 л. При внутривенном введении у людей среднее время полувыведения в начальной, промежуточной и терминальной фазах выведения составляет 0,10; 2,19 и 19,3 часа соответственно.

Метаболизм

Исследования *in vitro* позволяют предположить, что дапоксетин метаболизируется с участием множества ферментов печени и почек, особенно CYP2D6, CYP3A4 и флавин-содержащей монооксигеназы (ФМО-1) почек. В клиническом исследовании, в ходе которого изучался метаболизм ^{14}C-дапоксетина, дапоксетин после перорального приема активно метаболизировался (в основном путем N-окисления, N-деметилирования, гидроксилирования нафто-группы, глюкуронирования и присоединения сульфо-группы). После перорального приема обнаружены признаки пресистемного метаболизма в печени. Основными компонентами, циркулирующими в плазме крови, были неизмененный дапоксетин и дапоксетин-N-оксид, лишенный фармакологической активности. Кроме того,

обнаруживались дезметилдапоксетин и дидезметилдапоксетин в количестве менее 3 % от общего количества циркулирующих метаболитов дапоксетина. В исследовании *in vitro* установлено, что дезметилдапоксетин по активности сопоставим с дапоксетином, а дидезметилдапоксетин примерно в 2 раза менее активен, чем дапоксетин. Экспозиция (AUC и C_{max}) несвязанного дезметилдапоксетина составляла 50 % и 23 % от несвязанного дапоксетина соответственно.

Выведение

Метаболиты дапоксетина выводятся в основном с мочой в виде конъюгатов. Неизмененное активное вещество в моче не обнаруживается. Дапоксетин быстро выводится, о чем свидетельствует невысокая его концентрация в плазме крови (менее 5 % от C_{max}) через 24 ч после приема. При ежедневном приеме накопление вещества в организме минимально. При пероральном приеме период конечного полувыведения ($T_{1/2}$) – примерно 19 ч.

Особые группы пациентов

Раса

Однократный прием дапоксетина в дозе 60 мг не выявил статистически достоверного различия фармакокинетических показателей у европейцев, лиц негроидной расы, латиноамериканцев и лиц азиатской расы. Сравнение фармакокинетики дапоксетина у европейцев и японцев выявило более высокие значения C_{max} и AUC у последних (на 10-20 %) из-за меньшей массы тела, вряд ли имеет значимое клиническое значение.

Пациенты старше 64 лет

Однократный прием дапоксетина в дозе 60 мг не выявил существенного различия фармакокинетических параметров (C_{max}, $AUC_{0-\infty}$, время достижения C_{max}) у здоровых пожилых мужчин и мужчин более молодого возраста.

Средние значения $AUC_{0-\infty}$ дапоксетина и конечный $T_{1/2}$ были выше соответственно на 12 % и 46 % у пожилых мужчин по сравнению с мужчинами более молодого возраста.

Нарушения функции почек

Однократный прием дапоксетина в дозе 60 мг не выявил зависимости между клиренсом креатинина и C_{max} или $AUC_{0-\infty}$ дапоксетина у больных со слабым (клиренс креатина 50-80 мл/мл), умеренно выраженным (клиренс креатина от 30 до <50 мл/мин) и тяжелым (клиренс креатинина <30 мл/мин) нарушением функции почек. AUC дапоксетина у пациентов с тяжелым нарушением функции почек было примерно в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Данные о применении препарата у больных с тяжелым нарушением функции почек ограничены. У больных, нуждающихся в гемодиализе, фармакокинетика дапоксетина не изучалась.

Нарушение функции печени

У больных со слабым нарушением функции печени фармакокинетика дапоксетина и дезметилдапоксетина не изменялась. У больных с нарушением функции печени средней тяжести (класс В по Чайлд-Пью) C_{max} и AUC несвязанного дапоксетина увеличены на 55 % и 120 % соответственно. C_{max} несвязанной активной фракции дапоксетина была неизменной, а AUC – увеличена в 2 раза.

У больных с тяжелым нарушением функции печени C_{max} несвязанного дапоксетина не менялась, а AUC несвязанного дапоксетина была увеличена более чем в 3 раза. AUC активной фракции также была увеличена в несколько раз.

Полиморфизм CYP2D6

Концентрация дапоксетина в плазме крови после однократного приема препарата в дозе 60 мг у больных с низкой активностью CYP2D6 была выше, чем у больных с высокой активностью CYP2D6 (C_{max} примерно на 31 %, $AUC_{0-\infty}$ – примерно на 36 %). Аналогично, C_{max} дезметилдапоксетина у больных с низкой активностью CYP2D6 была увеличена на 98 %, а $AUC_{0-\infty}$ – на 161 %. Средний конечный $T_{1/2}$ дапоксетина увеличен на 2,4 ч у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 по сравнению с пациентами с высокой активностью изофермента CYP2D6. C_{max} активной фракции дапоксетина повышена на ~46 %, а AUC – на ~90 %. Это увеличение может сопровождаться повышенной частотой и тяжестью дозозависимых нежелательных явлений. Безопасность применения препарата у пациентов с низкой активностью CYP2D6 может вызвать сомнения при одновременном приеме других лекарств, способных тормозить метаболизм дапоксетина, в частности, активных и умеренно активных ингибиторов CYP3A4.

Ожидается, что у пациентов со сверхвысокой активностью CYP2D6 концентрации дапоксетина и дезметилдапоксетина в плазме крови будут снижены.

Показания к применению

Преждевременная эякуляция у мужчин в возрасте от 18 до 64 лет.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к дапоксетину или к какому-либо вспомогательному веществу, входящему в состав препарата;
- Выраженные нарушения сердечно-сосудистой системы:
  - сердечная недостаточность II – IV класса по NYHA;
  - нарушения сердечной проводимости при отсутствии постоянного кардиостимулятора (атриовентрикулярная блокада 2-3 степени, синдром слабости синусного узла,
  - выраженная ишемическая болезнь сердца
  - поражения клапанного аппарата сердца;

- Одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) и нейролептиков (тиоридазин) или прием препарата Дапоксетин ранее, чем через 14 дней после прекращения приема этих препаратов. Также ингибиторы МАО и нейролептики нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема препарата;
- Одновременный прием препарата Дапоксетин и ингибиторов обратного захвата серотонина (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – СИОЗС), ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклических антидепрессантов, а также препаратов, обладающих серотонинергическим действием (L-триптофан, триптаны, трамадол, линезолид, литий, препараты зверобоя (*Hypericum perforatum*) или ранее, чем через 14 дней после прекращения приема этих препаратов. Также перечисленные препараты нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема препарата Дапоксетин;
- Одновременный прием с активными ингибиторами CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, ритонавир, саквинавир, телитромицин, нефазодон, нелфинавир, атазанавир и т.д.);
- Умеренно выраженные и тяжелые нарушения функции печени;
- Тяжелые нарушения функции почек;
- Наличие установленной или предполагаемой ортостатической гипотензии;
- Маниакальное состояние или тяжелая депрессия в анамнезе;
- Возраст: пациенты до 18 лет и старше 64 лет.

В случае наличия в анамнезе установленной или предполагаемой ортостатической гипотензии, мании/гипомании или биполярных расстройств прием препарата Дапоксетин противопоказан.

С осторожностью

- Слабые или умеренно выраженные нарушения функции почек;
- Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 и умеренными ингибиторами CYP3A4 у пациентов с генотипически низкой активностью изофермента CYP2D6 и пациентов с высокой активностью изофермента CYP2D6 (в комбинации с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4);
- Одновременное применение с препаратами, которые влияют на агрегацию тромбоцитов, и с антикоагулянтами из-за риска развития кровотечений.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Дапоксетин не предназначен для применения у женщин.

Беременность

Исходя из ограниченного количества данных, полученных в клинических исследованиях, нет оснований предполагать, что прием препаратов дапоксетина мужчиной может влиять на беременность партнерши. Хорошо контролируемых исследований применения дапоксетина у беременных женщин не проводилось.

Период грудного вскармливания

Нет данных о выведении дапоксетина и его метаболитов с грудным молоком.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая по крайней мере, одним полным стаканом воды.

Не следует начинать прием препарата с дозы 60 мг.

Взрослые мужчины от 18 до 64 лет

Рекомендуемая начальная доза составляет 30 мг; эту дозу принимают за 1-3 ч до предполагаемого полового акта. При недостаточном эффекте и хорошей переносимости дозу можно увеличить до 60 мг. Больным, у которых прием дозы 30 мг сопровождается явлениями ортостатической гипотензии, повышение дозы препарата Дапоксетин недопустимо.

Препарат следует принимать не чаще 1 раза в сутки. Максимальная суточная доза при хорошей переносимости составляет 60 мг.

После 4 недель приема препарата (или после приема не менее 6 доз препарата) лечащий врач должен оценить соотношение риска и пользы применения препарата Дапоксетин для принятия решения о целесообразности дальнейшего лечения.

В настоящее время нет достоверных данных об эффективности и безопасности препарата Дапоксетин при приеме в течение более 6 месяцев.

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов со слабо или умеренно выраженным нарушением функции почек коррекции дозы не требуется, но рекомендуется проявлять осторожность. Дапоксетин не следует назначать больным с тяжелым нарушением функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов со слабым нарушением функции печени коррекции дозы не требуется. Дапоксетин противопоказан больным с умеренно выраженным и тяжелым нарушением функции печени (классы В и С по классификации Чайлд-Пью).

Пожилые пациенты (65 лет и старше)

Эффективность и безопасность препарата Дапоксетин у пациентов 65 лет и старше не установлены.

Пациенты с низкой активностью цитохрома CYP2D6 или одновременный прием с активными ингибиторами CYP2D6

Следует проявлять осторожность при увеличении дозы препарата Дапоксетин до 60 мг у лиц с низкой активностью CYP2D6 или у больных принимающих активные ингибиторы CYP2D6

Пациенты, получающие одновременно с препаратом Дапоксетин активные или умеренно активные ингибиторы CYP3A4

Одновременный прием активных ингибиторов CYP3A4 противопоказан. При одновременном приеме препарата Дапоксетин с умеренно активными ингибиторами CYP3A4 доза препарата не должна превышать 30 мг.

Побочное действие

Частота развития побочных эффектов после применения препарата Дапоксетин классифицирована согласно рекомендациям ВОЗ: очень частые (≥1/10); частые (≥1/100 и <1/10); нечастые (≥1/1000 и <1/100); редкие (≥1/10000 и <1/1000); очень редкие (<1/10000); неизвестная частота (на основе имеющихся данных не может быть оценена).

Нарушения психики: частые – тревожность, ажитация, беспокойность, необычные сновидения, снижение либидо; нечастые – депрессия, депрессивное настроение, состояние эйфории, перемены настроения, нервозность, безразличие, апатия, спутанность сознания, дезориентация, патологическое мышление, соматосенсорная амплификация, нарушение сна, инициальная инсомния, интрасомническое расстройство, ночные кошмары, бруксизм, потеря либидо, аноргазмия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень частые – головокружение, головная боль; частые – сонливость, нарушение концентрации внимания, тремор, парестезия; нечастые – обморок, в том числе вазовагальный обморок, постуральное головокружение, акатизия, извращение вкуса, гиперсомния, летаргия, седативное состояние, угнетение сознания; редкие – головокружение при физической нагрузке, внезапное засыпание.

Нарушения со стороны органа зрения: частые – нечеткость зрения; нечастые – мидриаз, боль в области глаза, нарушение зрения.

Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: частые – звон в ушах; нечастые – вертиго.

Нарушения со стороны сердца и сосудов: частые – «приливы» крови; нечастые – прекращение активности синусного узла, синусовая брадикардия, тахикардия, снижение артериального давления (АД), систолическая гипертензия, редко – «приливы» жара, обмороки с потерей сознания.

Нарушения со стороны дыхательной системы: частые – заложенность носа, зевота.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень частые – тошнота; частые – диарея, рвота, запор, боли в области живота, диспепсия, метеоризм, дискомфорт в области желудка, вздутие живота, сухость во рту; нечастые – дискомфорт в эпигастральной области и по всей поверхности живота; редко – императивные позывы на дефекацию.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частые – гипергидроз; нечастые – зуд, холодный пот.

Нарушения со стороны половых органов: частые – эректильная дисфункция; нечастые – отсутствие эякуляции, дисоргазмия, в том числе аноргазмия у мужчин, парестезия половых органов мужчин.

Общие расстройства: частые – слабость, раздражительность; нечастые – астения, чувство жара, ощущение тревоги, ощущение недомогания, чувство опьянения.

Лабораторные и инструментальные данные: частые – повышение артериального давления; нечастые – увеличение частоты сердечных сокращений, увеличение диастолического давления, увеличение ортостатического артериального давления.

Большинство побочных явлений носили дозозависимый характер и наблюдались в течение первых 3 ч после приема препарата (особенно после приема первой дозы) или были связаны с проведением медицинских процедур (например, забор крови, изменения положения тела, измерение АД).

Описание отдельных побочных эффектов

Обмороки с потерей сознания, с брадикардией или остановкой синусового узла наблюдались у пациентов при холтеровском мониторировании и были зарегистрированы в клинических исследованиях. Данные нежелательные эффекты расценены как связанные с применением препарата. Большинство случаев наблюдалось в течение первых 3 ч 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.

Частота случаев обморока и продромальных симптомов зависела от дозы, что было продемонстрировано у пациентов, получавших более высокие дозы препарата.

Эффекты при отмене препарата

При внезапной отмене длительно применяемых селективных ингибиторов обратного захвата серотонина для лечения хронических депрессивных расстройств отмечались следующие симптомы: дисфорическое состояние, раздражительность, ажитация, головокружение, сенсорные нарушения (например, парестезия), тревожность, спутанность сознания, головная боль, летаргия, эмоциональная лабильность, бессонница и гипомания. Результаты исследования безопасности показали более высокую частоту симптомов

отмены в виде развития бессонницы и головокружения легкой и умеренной степени после отмены препарата через 62 дня применения.

Передозировка

Случаев передозировки не зарегистрировано. Прием препарата Дапоксетин в дозе до 240 мг (2 дозы по 120 мг с интервалом в 3 ч) не вызывал других нежелательных явлений, кроме описанных в разделе «Побочное действие».

Симптомы

В целом, симптомы передозировки СИОЗС включают серотонинергические реакции, в том числе сонливость, желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота), тахикардию, тремор, возбуждение и головокружение.

Лечение

Специфический антидот неизвестен. В случае передозировки, при необходимости, следует проводить симптоматическую терапию. Из-за значительного связывания препарата с белками плазмы крови и большого объема распределения дапоксетина форсированный диурез, диализ, гемоперфузия и переливание крови малоэффективны.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)

Имеются данные о развитии тяжелых побочных реакций (включая смертельные случаи) при одновременном применении препарата Дапоксетин и ингибиторов МАО: гипертермия, ригидность, миоклонус, нестабильность вегетативной нервной системы с возможным быстрым колебанием показателей жизненных функций, а также изменение психического состояния – сильное возбуждение, прогрессирующее до делирия и комы. Эти реакции также наблюдались у больных, начавших лечение ингибиторами МАО вскоре после прекращения применения препаратов дапоксетина. В некоторых случаях симптомы напоминали злокачественный нейролептический синдром. Данные о совместном применении препаратов дапоксетина и МАО у животных позволяет предположить, что эти препараты могут синергически повышать артериальное давление и вызывать поведенческое возбуждение. Поэтому прием препарата Дапоксетин противопоказан при одновременном приеме ингибиторов МАО или в течение 14 дней после прекращения приема таких препаратов. Также противопоказано назначение ингибиторов МАО ранее, чем через 7 дней после прекращения приема препарата Дапоксетин (см. раздел «Противопоказания»).

Тиоридазин

Тиоридазин удлиняет интервал QTc, что может сопровождаться развитием желудочковой аритмии. Дапоксетин, как и другие препараты, угнетающие фермент CYP2D6, может

вызывать замедление метаболизма тиоридазина. В связи с этим, возможное повышение концентрации тиоридазина будет усиливать риск удлинения интервала QTc. Поэтому противопоказан прием препарата Дапоксетин одновременно с тиоридазином или в течение 14 дней после прекращения приема тиоридазина. Также противопоказано назначение тиоридазина ранее, чем через 7 дней после прекращения приема препарата Дапоксетин (см. раздел «Противопоказания»).

Препараты, обладающие серотонинергическим действием

Прием препарата Дапоксетин одновременно с препаратами, обладающими серотонинергическим действием (ингибиторы МАО, L-триптофан, триптаны, трамадол, линезолид, СИОЗС, ингибиторы захвата серотонина и норадреналина, препараты лития и препараты зверобоя (*Hypericum perforatum*)) может повышать частоту серотонинергических побочных эффектов. Дапоксетин нельзя принимать одновременно и в течение 14 дней после прекращения приема вышеуказанных препаратов. В свою очередь препараты с серотонинергическим действием нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема препарата Дапоксетин (см. раздел «Противопоказания»).

Препараты, влияющие на центральную нервную систему (ЦНС)

Одновременный прием препарата Дапоксетин и других препаратов, влияющих на ЦНС (например, противоэпилептические препараты, антидепрессанты, нейролептики, анксиолитики, снотворные препараты с седативным действием), у пациентов с преждевременной эякуляцией не изучался. Рекомендуется проявлять осторожность при необходимости одновременного приема этих препаратов.

Влияние других препаратов на фармакокинетику дапоксетина

Исследования с использованием микросом печени, почек и кишечника человека *in vitro* показали, что Дапоксетин метаболизируется преимущественно с участием цитохромов CYP2D6, CYP3A4 и ФМО1, поэтому ингибиторы этих ферментов могут уменьшать клиренс дапоксетина при одновременном приеме.

Ингибиторы CYP3A4

Активные ингибиторы CYP3A4

Прием кетоконазола в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 7 дней увеличивал C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ дапоксетина (при однократном приеме в дозе 60 мг) на 35 % и 99 %, соответственно. С учетом доли несвязанного дапоксетина и дезметилдапоксетина C_{max} активной фракции (сумма несвязанного дапоксетина и дезметилдапоксетина) в присутствии активных ингибиторов CYP3A4 может увеличиваться примерно на 25 %, а AUC может удваиваться. Это увеличение C_{max} и AUC активной фракции может быть значительно более выражено у пациентов, не имеющих функционально активного фермента CYP2D6, а также при

одновременном приеме активных ингибиторов CYP2D6.

Препарат Дапоксетин нельзя принимать одновременно с активными ингибиторами CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, ритонавир, саквинавир, телитромицин, нефазодон, нелфинавир и атазанавир).

Умеренно активные ингибиторы CYP3A4

Одновременный прием умеренно активных ингибиторов CYP3A4 (эритромицин, кларитромицин, флуконазол, ампренавир, фосампренавир, апрепитант, верапамил, дилтиазем) и препаратов дапоксетина может усилить системное действие дапоксетина и дезметилдапоксетина, особенно у пациентов с исходно низкой активностью CYP2D6. Максимальную дозу препарата Дапоксетин, принимаемого одновременно с указанными препаратами, следует ограничить 30 мг и принимать с осторожностью.

Активные ингибиторы CYP2D6

Прием флуоксетина в дозе 60 мг 1 раз в день в течение 7 дней увеличивал C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ дапоксетина (при однократном приеме в дозе 60 мг) на 50 % и 88 % соответственно. С учетом доли несвязанного дапоксетина и дезметилдапоксетина C_{max} активной фракции (сумма несвязанного дапоксетина и дезметилдапоксетина) в присутствии активных 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. Поэтому рекомендуется проявлять осторожность при повышении дозы препарата Дапоксетин до 60 мг у больных, получающих активные ингибиторы CYP2D6, особенно у больных с низкой исходной активностью CYP2D6.

Препараты, метаболизирующиеся изоферментами CYP1A и CYP2B6

На основании сравнительных данных C_{max} дапоксетина при приеме в дозе 60 мг и концентрации дапоксетина при 50 % ингибировании (IC_{50}) изофермента CYP1A *in vitro*, сделан вывод, что не ожидается клинически значимого влияния дапоксетина на концентрацию одновременно назначаемых препаратов, метаболизирующихся данным изоферментом. Влияние дапоксетина на изофермент CYP2B6 не изучалось.

Ингибиторы фосфодиэтилэстеразы 5 (ФДЭ5)

Была изучена фармакокинетика дапоксетина, принимаемого в дозе 60 мг одновременно с тадалафилом (20 мг) или силденафилом (100 мг). Тадалафил не влиял на фармакокинетику дапоксетина. Силденафил незначительно увеличивал $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} дапоксетина (22 % и 4 % соответственно), что считается клинически незначимым. Препарат Дапоксетин следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим ингибиторы ФДЭ5, из-за потенциально большей вероятности развития у этих больных ортостатической гипотонии.

Влияние дапоксетина на одновременно принимаемые препараты

Тамсулозин

Однократный и многократный прием препарата Дапоксетин в дозах 30 мг и 60 мг больными, ежедневно получающими тамсулозин, не приводил к изменению фармакокинетики последнего. При этом также не изменялась частота развития ортостатической гипотензии, которая была одинакова при назначении одного тамсулозина и тамсулозина в комбинации с Дапоксетином в дозах 30 мг и 60 мг. Вместе с тем, при назначении препарата Дапоксетин больным, принимающим альфа-адреноблокаторы, должна соблюдаться осторожность.

Препараты, метаболизируемые CYP2D6

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

Препараты, метаболизируемые CYP3A

Многократный прием препарата Дапоксетин (60 мг в день в течение 6 дней) уменьшал $AUC_{0-\infty}$ мидазолама (8 мг однократно) примерно на 20 % (диапазон от -60 % до +18 %). Клиническая значимость этого явления, скорее всего, невелика. Однако повышение активности CYP3A4 может иметь клиническое значение у некоторых больных, одновременно принимающих препараты, метаболизируемые в основном CYP3A4, и имеющие узкое «терапевтическое окно».

Препараты, метаболизируемые CYP2C19

Многократный прием препарата Дапоксетин (60 мг в день в течение 6 дней) не влиял на фармакокинетику омепразола (40 мг однократно). Дапоксетин вряд ли влияет на фармакокинетику и других субстратов CYP2C19.

Препараты, метаболизируемые CYP2C9

Многократный прием препарата Дапоксетин (60 мг в день в течение 6 дней) не влиял на фармакокинетику и фармакодинамику глибенкламида (5 мг однократно). Дапоксетин вряд ли влияет на фармакокинетику и других субстратов CYP2C9.

Варфарин

Данных об эффектах длительного приема варфарина одновременно с препаратом Дапоксетин нет. Рекомендуется проявлять осторожность при назначении препарата Дапоксетин больным, длительно принимающим варфарин. В исследовании

фармакокинетики многократный прием дапоксетина (60 мг в день в течение 6 дней) не влиял на фармакокинетику и фармакодинамику (ПВ и МНО) варфарина (25 мг однократно).

Этанол

Однократный прием этанола (0,5 г/кг, или примерно 2 дозы) не влиял на фармакокинетику дапоксетина (60 мг однократно) и наоборот. Одновременный прием препарата Дапоксетин и этанола усиливал сонливость и значительно снижал уровень бодрствования при оценке пациентом. Прием только этанола и только препарат Дапоксетин существенно не изменял показателей когнитивных функций (скорость реакции в тесте распознавания цифр и в тесте замены символом цифр) по сравнению с плацебо, однако комбинация этанола с препаратом Дапоксетин статистически достоверно изменяла эти показатели по сравнению с только этанолом. Одновременный прием этанола и препарата Дапоксетин увеличивает частоту и тяжесть таких нежелательных реакций, как головокружение, сонливость, замедление рефлексов, изменение суждений. Комбинация алкоголя с препаратом Дапоксетин также может усиливать нейрокардиогенные побочные эффекты, в частности, частоту обморока, что повышает риск получения случайных травм. Поэтому пациентам, следует рекомендовать воздержаться от приема алкоголя в период лечения препаратом Дапоксетин.

Препараты, обладающие наркотической активностью

Пациентам следует рекомендовать не принимать препарат Дапоксетин вместе с наркотическими средствами. Одновременный прием препарата Дапоксетин с препаратами, обладающими серотонинергической активностью, например, кетамином, метилендиоксиметамфетамином (МДМА) и диэтиламидом лизергиновой кислоты (ЛСД), может приводить к развитию потенциально опасных для жизни синдромов (включая развитие тяжелой аритмии, гипертермию и серотониновый синдром). Прием Дапоксетина совместно с седативными средствами, например, опиатами или бензодиазепинами, может усиливать сонливость и головокружение.

Особые указания

Общие

Препарат Дапоксетин предназначен только для мужчин с преждевременной эякуляцией.

Безопасность и эффективность применения препарата у мужчин без преждевременной эякуляции не установлена.

Этанол

Сочетание препарата Дапоксетин с алкоголем может усиливать действие последнего на ЦНС и нейрокардиогенные побочные эффекты алкоголя, например, обморок, что повышает риск случайной травмы. Поэтому пациентам следует рекомендовать воздержаться от приема алкоголя в период применения препарата Дапоксетин.

Обморок

Частота обморока в клинических исследованиях препарата Дапоксетин зависела от категории пациентов и колебалась в пределах от 0,06 % (для дозы 30 мг) до 0,23 % (для дозы 60 мг) до 0,64 % (для обеих доз вместе) в исследовании с участием здоровых добровольцев.

У пациентов, получавших препарат Дапоксетин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, чаще отмечались продромальные симптомы, в том числе тошнота, головокружение/чувство легкости в голове и потливость. При дозе препарата Дапоксетин 30 мг частота тошноты равнялась 11,0 %, частота головокружения – 5,8 %, гипергидроза - 0,8 %. При дозе препарата Дапоксетин 60 мг эти цифры составляли 21,2 %, 11,7 % и 1,5 % соответственно. Частота обмороков и возможных продромальных симптомов была дозозависимой, о чем свидетельствуют более высокие показатели у пациентов, получавших более высокие дозы, чем максимальная рекомендуемая суточная доза 60 мг.

Наблюдавшиеся в клинических исследованиях случаи обморока были расценены как имеющие вазовагальную природу. Большинство таких случаев имели место в течение первых 3-х ч после приема первой дозы, либо были связан с проведением процедур исследования в клинических условиях (например, взятие образца крови, резкое вставание, измерение АД). Возможные продромальные симптомы, например, тошнота, головокружение, чувство легкости в голове, сердцебиение, астения, спутанность сознания и потливость, обычно также наблюдались в первые 3 ч после приема препарата и часто предшествовали обмороку. Пациенты должны быть информированы о том, что в период лечения препаратом Дапоксетин 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 получения серьезной травмы при падении из-за потери сознания. При проявлении возможных продромальных симптомов пациент сразу должен лечь так, чтобы голова оказалась ниже туловища, или сесть, опустив голову между колен, и должен оставаться в этой позе до исчезновения симптомов. При появлении обморока или других эффектов со стороны ЦНС пациента следует предупредить о необходимости избегать потенциально травмоопасных ситуаций, включая вождение автомобиля и управление опасными механизмами.

Сочетание препарата Дапоксетин с приемом алкоголя может усиливать нейрокардиогенные побочные эффекты, в том числе обморок, что повышает риск случайной травмы; поэтому пациентам следует рекомендовать воздержаться от приема алкоголя в период лечения препаратом Дапоксетин.

Пациенты с риском сердечно-сосудистых заболеваний

В клинических исследованиях препарата не участвовали больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями. У больных с органическими заболеваниями сердца и сосудов (например, обструкцией выброса крови из сердца, поражением клапанного аппарата, стенозом сонной артерии, атеросклерозом коронарных артерий) повышен риск развития нежелательных сердечно-сосудистых реакций. Однако в настоящее время недостаточно данных для определения распространяется ли этот риск на вазовагальный обморок у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ортостатическая гипотония

В клинических исследованиях описаны случаи ортостатической гипотонии. Врач должен заранее проинформировать пациента о том, что при появлении возможных продромальных симптомов, например, чувства легкости в голове 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. Кроме того, нужно информировать пациента о необходимости избегания резкого вставания после длительного лежания или сидения. Кроме того, препарат Дапоксетин следует с осторожностью назначать больным, принимающим сосудорасширяющие препараты (например, альфа-адреноблокаторы, нитраты, ингибиторы ФДЭ5), из-за возможной сниженной толерантности, таких пациентов к ортостатическому действию препарата.

Умеренно активные ингибиторы CYP3A4

При приеме препарата Дапоксетин одновременно с умеренно активными ингибиторами CYP3A4 (эритромицин, кларитромицин, флуконазол, ампренавир, фосампренавир, апрепитант, верапамил, дилтиазем) следует проявлять осторожность и снизить дозу препарата до 30 мг.

Активные ингибиторы CYP2D6

Рекомендуется проявлять особую осторожность при повышении дозы Дапоксетина до 60 мг у больных, получающих активные ингибиторы CYP2D6, и у больных с низкой активностью CYP2D6, так как при этом может повышаться уровень системного воздействия препарата с соответствующим увеличением частоты и тяжести дозозависимых нежелательных явлений.

Самоубийство/суицидальные мысли

В краткосрочных исследованиях антидепрессанты, включая СИОЗС, по сравнению с плацебо сильнее повышали риск самоубийства и появления суицидальных мыслей у детей и подростков с генерализованной депрессией и другими психическими расстройствами. У взрослых старше 24 лет такого эффекта не обнаружено. В клинических исследованиях

дапоксетина для лечения преждевременной эякуляции четких данных о связи суицидальных мыслей с лечением не получено.

Мания

Препарат Дапоксетин нельзя принимать больным, имеющим в анамнезе манию/гипоманию или биполярные расстройства, при появлении симптомов этих заболеваний прием препарата следует прекратить.

Судороги

Из-за способности СИОЗС снижать судорожный порог следует избегать назначения препарата Дапоксетин больным с нестабильной эпилепсией, при появлении судорог его следует отменить. За больными с контролируемой эпилепсией требуется тщательное наблюдение.

Дети и подростки моложе 18 лет

Препарат Дапоксетин нельзя принимать пациентам моложе 18 лет.

Сопутствующая депрессия и психические расстройства

При наличии у пациента признаков и симптомов депрессии до начала применения препарата Дапоксетин необходимо провести обследование для исключения наличия недиагностированного депрессивного расстройства. Препарат Дапоксетин нельзя принимать одновременно с антидепрессантами, включая СИОЗС и ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина. Не рекомендуется прекращать лечение депрессии или тревожности для начала лечения препаратом Дапоксетин. Препарат Дапоксетин не предназначен для лечения психических расстройств (например, шизофрении или депрессии), его не следует принимать мужчинам с этими заболеваниями, поскольку при этом нельзя исключить усиления симптомов депрессии. Следует немедленно сообщать врачу о любых вызывающих беспокойство мыслях или ощущениях, и при появлении признаков и симптомов депрессии в ходе лечения препарат Дапоксетин следует отменить.

Кровотечение

При применении СИОЗС описаны случаи кровотечения. Рекомендуется проявлять осторожность при приеме Дапоксетина одновременно с препаратами, влияющими на функцию тромбоцитов (атипичными нейролептиками, фенотиазинами, ацетилсалициловой кислотой, нестероидными противовоспалительными препаратами, антикоагулянтами), а также у больных с кровотечениями или нарушением свертываемости крови в анамнезе.

Нарушение функции почек

Препарат Дапоксетин не рекомендуется принимать больным с тяжелым нарушением функции почек, больным с умеренно выраженным и легким нарушением функции почек следует проявлять осторожность.

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, летаргия, эмоциональная нестабильность, бессонница, гипомания.

В клиническом исследовании, проведенном для оценки эффекта отмены препарата Дапоксетин после 62 дней приема в дозе 60 мг (ежедневно или по потребности) у пациентов с преждевременной эякуляцией, не выявлено признаков синдрома отмены. После перевода пациентов на плацебо после ежедневного приема препарата Дапоксетин обнаружены лишь незначительные симптомы отмены в виде слабой или умеренно выраженной бессонницы и головокружения. Аналогичные результаты получены и в другом клиническом исследовании с двойным слепым контролем с недельным периодом оценки эффектов отмены после 24 недель применения препарата в дозе 30 мг или 60 мг по потребности.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При приеме дапоксетина описаны случаи головокружения, нарушения внимания, обморока, нечеткости зрения, сонливости. Следует предупредить пациента о необходимости избегать ситуаций, при которых возможно получение травмы, включая вождение автомобиля и управление опасными механизмами. Одновременное употребление алкоголя и дапоксетина может усиливать связанные с алкоголем нейрокогнитивные эффекты и может также повышать риск развития нейрокардиогенных нежелательных эффектов, таких как обморок, что, в свою очередь, увеличивает травмоопасность. Таким образом, пациентам следует рекомендовать избегать одновременного употребления алкоголя при применении препарата Дапоксетин.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг и 60 мг.

По 3, 6 или 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке.

По 1, 2, 3, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

В оригинальной упаковке, при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать после окончания срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/ Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Лайф Сайнсес ОХФК», Россия

249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4

Тел/факс: (495) 984-28-40/41; e-mail: life-sciences@yandex.ru

Производитель

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (ЗАО «ОХФК»), Россия

Юридический адрес: 249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Адрес места производства: Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 103, зд. 107

Тел./факс: (484) 399-38-41, 399-38-42; e-mail: obninsk@mirpharm.ru

Генеральный директор
ООО «Лайф Сайнсес ОХФК» Л.А. Фомин