МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Инфиджо®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005371-010719
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Инфиджо®

Международное непатентованное наименование: дапоксетин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: дапоксетин 30 мг/60 мг в виде дапоксетина гидрохлорида 33,58 мг/67,16 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, целлюлоза микрокристаллическая тип 101, целлюлоза микрокристаллическая тип 102, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; *оболочка*: гипромеллоза, лактозы моногидрат, макрогол, титана диоксид, краситель синий/бриллиантовый синий, краситель хинолиновый желтый.

Описание

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой зеленовато-синего (дозировка 30 мг) или зеленовато-голубого (дозировка 60 мг) цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: средство лечения преждевременной эякуляции

Код АТХ: G04BX14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Дапоксетин представляет собой мощный селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) с концентрацией полумаксимального ингибирования (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)).

Механизм действия дапоксетина при преждевременной эякуляции связан с торможением обратного захвата серотонина нейронами с последующим усилением действия нейромедиатора на пре- и постсинаптические рецепторы. Механизм эякуляции регулируется в основном симпатической нервной системой. У крыс постганглионарные симпатические нервные волокна иннервируют семенные пузырьки, семявыносящий проток, предстательную железу, мышцы уретры и шейки мочевого пузыря, вызывая их скоординированное сокращение для достижения эякуляции. Дапоксетин влияет на рефлекс эякуляции на супраспинальном уровне в латеральных парагигантоклеточных ядрах, 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, и максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) достигается через 1-2 часа после приема препарата. Абсолютная биодоступность равна 42% (диапазон 15-76%), и экспозиция (AUC и Cmax) 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 уменьшает Cmax дапоксетина (на 10%) и на 12% увеличивает AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и время достижения максимальной концентрации в плазме крови. Эти изменения клинически не значимы. Дапоксетин можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

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

Метаболизм

Исследования *in vitro* позволяют предположить, что дапоксетин метаболизируется многими ферментами печени и почек, особенно изоферментами CYP2D6, CYP3A4 и флавинсодержащей монооксигеназой (ФМО1) 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, глюкуронизации и присоединения сульфогруппы. После перорального приема обнаружены признаки пресистемного метаболизма в печени. Основными компонентами, циркулирующими в плазме крови, были интактный дапоксетин и дапоксетин-N-оксид. В исследованиях *in vitro* обнаружено, что дапоксетин-N-оксид неактивен. 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 Cmax) несвязанного дезметилдапоксетина составляла 50% и 23% от несвязанного дапоксетина соответственно.

Выведение

Метаболиты дапоксетина выводятся в основном почками в виде конъюгатов. Дапоксетин в неизмененном виде в моче не обнаруживается. После перорального приема начальный (диспозиционный) период полувыведения дапоксетина составляет приблизительно 1,5 ч, уровень в плазме составляет менее 5% от пиковой концентрации через 24 ч после приема, а конечный период полувыведения составляет около 19 ч. При ежедневном приеме накопление вещества в организме минимально. При пероральном приеме период конечного полувыведения составляет примерно 19 часов.

Фармакокинетика у особых популяций пациентов

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. Сравнение фармакокинетики дапоксетина у представителей европеоидной расы и японцев показало более высокие значения Cmax и AUC у последних (на 10-20%) из-за меньшей массы тела. Более высокий уровень системного воздействия вряд ли вызывает значимое различие клинического эффекта.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

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

Пациенты с нарушением функции почек

Четкого увеличения AUC дапоксетина при снижении функции почек выявлено не было.

AUC дапоксетина у пациентов с тяжелым нарушением функции почек была примерно в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Данные о применении препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек ограничены. У пациентов, нуждающихся в гемодиализе, фармакокинетика дапоксетина не изучалась.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести Cmax несвязанного дапоксетина снижалась на 28%, AUC не изменялась. Cmax 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 Cmax несвязанного дапоксетина обычно не изменяется (снижается в пределах 3%), AUC увеличивается на 66%. Cmax несвязанной активной фракции дапоксетина была неизменна, а AUC – увеличена в 2 раза.

У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести Cmax несвязанного дапоксетина была снижена на 42%, а AUC несвязанного дапоксетина была увеличена примерно на 223%. Cmax и AUC активной фракции изменялись подобным образом.

Полиморфизм изофермента CYP2D6

Концентрация дапоксетина в плазме крови после однократного приема дапоксетина в дозе 60 мг у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 была выше, чем у пациентов с высокой активностью изофермента CYP2D6 (Cmax примерно на 31%, $AUC_{0-\infty}$ – примерно на 36%). Аналогично, Cmax дезметилдапоксетина у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 была увеличена на 98%, а $AUC_{0-\infty}$ – на 161%. Cmax активной фракции дапоксетина повышена примерно на 46%, а AUC – примерно на 90%. Это увеличение может сопровождаться повышенной частотой и тяжестью дозозависимых нежелательных явлений. При применении дапоксетина у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 особое внимание следует обратить на безопасность при одновременном применении других лекарственных препаратов, которые могут ингибировать метаболизм дапоксетина, таких как ингибиторы изофермента CYP3A4 средней выраженности действия и сильные ингибиторы изофермента CYP3A4.

Показания к применению

Препарат Инфиджо® предназначен для лечения преждевременной эякуляции у мужчин в возрасте от 18 до 64 лет.

Препарат Инфиджо® можно применять только у пациентов, соответствующих следующим критериям:

– 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 в большинстве попыток осуществления полового акта за последние 6 месяцев.

Препарат Инфиджо® следует применять только перед предполагаемой сексуальной активностью. Препарат Инфиджо® не должен применяться для задержки эякуляции у мужчин, не имеющих подтвержденного диагноза преждевременной эякуляции.

Противопоказания

– Гиперчувствительность к дапоксетину и/или к любому вспомогательному веществу в составе препарата.

– Тяжелые заболевания сердца (например, сердечная недостаточность II-IV класса по NYHA, нарушения сердечной проводимости (блокада атриовентрикулярной проводимости или синдром слабости синусового узла), диагностированная ишемическая болезнь сердца, заболевания клапанов сердца).

– Одновременное применение ингибиторов моноаминооксидазы (МАО) и прием препарата Инфиджо® в течение 14 дней после прекращения применения ингибитора МАО. Соответственно ингибиторы МАО нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема препарата Инфиджо®.

– Одновременный прием тиоридазина и в течение 14 дней после прекращения его применения. Соответственно тиоридазин нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема препарата Инфиджо®.

– Одновременный прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина и трициклических антидепрессантов, и других препаратов, обладающих серотонинергическим действием (например, L-триптофан, триптаны, трамадол, линезолид, литий, препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) и в течение 14 дней после прекращения применения этих препаратов. Соответственно эти препараты нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема препарата Инфиджо®.

– Одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, например, кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином,

нефазодоном, нелфинавиром, атазанавиром и т.д.

– У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести и тяжелой степени.

– У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени.

– У пациентов в возрасте младше 18 лет и старше 64 лет.

– Синкопальное состояние в анамнезе.

– При наличии диагностированной или предполагаемой ортостатической гипотензии.

- Маниакальное состояние или тяжелая депрессия в анамнезе.

– Препарат Инфиджо® нельзя применять у пациентов с манией/гипоманией или биполярным расстройством.

– Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

С осторожностью

– У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени или средней степени тяжести;

– одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP2D6 и умеренными ингибиторами изофермента 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, а также у пациентов, имеющих в анамнезе кровотечения или нарушения свертывания.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Препарат Инфиджо® не предназначен для применения у женщин.

Беременность

Исследования на животных не выявили прямого или косвенного негативного влияния в отношении фертильности, беременности или развития эмбриона/плода.

Период грудного вскармливания

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

Способ применения и дозы

Внутрь. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая, по крайней мере, одним полным стаканом воды. Препарат Инфиджо® можно принимать независимо от приема пищи.

Не следует начинать прием препарата с дозы 60 мг.

Взрослые мужчины от 18 до 64 лет

Рекомендуемая начальная доза для всех пациентов составляет 30 мг; эту дозу принимают за 1-3 часа до предполагаемого полового акта. При недостаточном эффекте и хорошей переносимости дозы 30 мг (нет нежелательных реакций средней тяжести или тяжелой степени или продромальных симптомов, которые могут предшествовать обмороку), дозу можно увеличить до максимально рекомендованной 60 мг с приемом за 1-3 часа до полового акта. Частота и тяжесть нежелательных реакций увеличивается при приеме препарата в дозе 60 мг.

Пациентам, у которых прием препарата Инфиджо® в дозе 30 мг сопровождается симптомами ортостатической гипотензии, нельзя повышать дозу препарата до 60 мг. Препарат следует принимать не чаще 1 раза в сутки. Максимальная суточная доза при хорошей переносимости составляет 60 мг.

Врач, назначающий препарат Инфиджо® для лечения преждевременной эякуляции, должен оценить риск и пользу применения препарата после первых 4 недель лечения или как минимум после приема первых 6 доз и определить соотношение риск-польза для принятия решения о целесообразности дальнейшего лечения препаратом Инфиджо®.

Данные об эффективности и безопасности применения дапоксетина в течение более 24 недель ограничены. Клиническую необходимость продолжения терапии и соотношение польза/риск от применения препарата Инфиджо® следует оценивать как минимум каждые 6 месяцев.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется, но рекомендуется проявлять осторожность. Препарат Инфиджо® не рекомендуется принимать пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Инфиджо® противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести и тяжелой степени (классы В и С по классификации Чайлд-Пью).

Пожилые пациенты (65 лет и старше)

Эффективность и безопасность дапоксетина у пациентов 65 лет и старше не установлены.

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

Следует проявлять осторожность при увеличении дозы препарата Инфиджо® до 60 мг у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 или у пациентов, принимающих препарат Инфиджо® одновременно с сильными ингибиторами изофермента CYP2D6.

Пациенты, получающие сильные или умеренно активные ингибиторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение препарата Инфиджо® с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 противопоказано. При одновременном приеме препарата Инфиджо® с умеренно активными ингибиторами изофермента CYP3A4 доза препарата должна быть снижена до 30 мг, при этом также следует соблюдать осторожность.

Побочное действие

В клинических исследованиях зарегистрированы следующие нежелательные реакции, которые наблюдались часто и 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) и головокружение (1,2% пациентов).

Частота перечисленных ниже нежелательных реакций, наблюдавшихся в ходе клинических исследований, указана в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: *очень часто* – более 10%; *часто* – более 1% и менее 10%; *нечасто* – более 0,1% и менее 1%; *редко* – более 0,01% и менее 0,1%.

Нарушения психики

Часто: тревожность, возбуждение, беспокойство, необычные сновидения, снижение либидо.

Нечасто: депрессия, депрессивное настроение, состояние эйфории, перемены настроения, нервозность, безразличие, апатия, спутанность сознания, дезориентация, патологическое мышление, соматосенсорная амплификация, нарушения сна, инициальная инсомния, интрасомническое расстройство, ночные кошмары, бруксизм, потеря либидо, аноргазмия.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головокружение, головная боль.

Часто: сонливость, нарушение концентрации внимания, тремор, парестезия.

Нечасто: обморок, в т.ч. вазовагальный обморок, постуральное головокружение, акатизия, извращение вкуса, гиперсомния, сонливость, седативный эффект, угнетение сознания.

Редко: головокружение при физической нагрузке, внезапное засыпание.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нечёткость зрения.

Нечасто: мидриаз, боль в глазах, нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Часто: звон в ушах.

Нечасто: вертиго.

Нарушения со стороны сердца

Часто: «приливы» крови.

Нечасто: прекращение активности синусового узла, синусовая брадикардия, тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: «приливы» крови (гиперемия кожи), повышение артериального давления.

Нечасто: снижение артериального давления, повышение систолического артериального давления, увеличение диастолического артериального давления, ортостатическая гипотензия, «приливы» жара.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: заложенность носа, зевота.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота.

Часто: диарея, рвота, запор, боли в области живота, боли в верхней части живота, диспепсия, метеоризм, дискомфорт в области желудка, вздутие живота, сухость во рту.

Нечасто: дискомфорт в животе, дискомфорт в эпигастральной области.

Редко: неотложные позывы к дефекации.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: гипергидроз.

Нечасто: зуд, холодный пот.

Нарушения со стороны половых органов

Часто: эректильная дисфункция.

Нечасто: отсутствие эякуляции, нарушение оргазма у мужчин, мужская генитальная парестезия.

Общие расстройства

Часто: слабость, раздражительность.

Нечасто: астения, чувство жара, ощущение тревоги, ощущение недомогания, чувство опьянения.

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 применением дапоксетина. Большинство случаев наблюдались в течение первых 3 часов после приема дапоксетина, 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 в клинических исследованиях фазы 3 дозы препарата, превышающие рекомендованные.

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

Передозировка

Случаев передозировки не описано.

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие с ингибиторами моноаминоксидазы

У пациентов, получавших одновременно СИОЗС и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), описаны серьезные, иногда смертельные реакции, в том числе гипертермия, ригидность, миоклонус, расстройства вегетативной нервной системы с возможным быстрым колебанием показателей жизненных функций, 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 ингибиторами МАО. В некоторых случаях симптомы напоминали злокачественный нейролептический синдром. Данные о совместном применении СИОЗС и ингибиторов МАО у животных позволяют предположить, что эти препараты могут синергически повышать артериальное давление и вызывать поведенческое возбуждение. Поэтому дапоксетин нельзя принимать одновременно с ингибиторами МАО и в течение 14 дней после прекращения их приема. Соответственно ингибиторы МАО нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема дапоксетина.

Взаимодействие с тиоридазином

Тиоридазин удлиняет интервал QTc, что сопровождается желудочковой аритмией. Препараты типа дапоксетина, 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. Соответственно тиоридазин нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема дапоксетина.

Препараты, обладающие серотонинергическим действием

Как и в случае одновременного применения с другими СИОЗС, применение дапоксетина одновременно с серотонинергическими препаратами (включая ингибиторы МАО, L-триптофан, триптаны, трамадол, линезолид, СИОЗС, ингибиторы захвата серотонина и норадреналина, литий и препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)) может повышать частоту серотонинергических нежелательных реакций. Дапоксетин нельзя принимать одновременно с другими СИОЗС, ингибиторами МАО и другими серотонинергическими препаратами и в течение 14 дней после прекращения приема этих препаратов. Соответственно эти препараты нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения применения дапоксетина.

Препараты, действующие на ЦНС

Применение дапоксетина одновременно с препаратами, действующими на центральную нервную систему (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.

Влияние других препаратов на фармакокинетику дапоксетина

Исследования с использованием микросом печени, почек и кишечника человека *in vitro* показали, что дапоксетин метаболизируется преимущественно изоферментами CYP2D6,

CYP3A4 и флавинсодержащей монооксигеназой 1 (ФМО1). Поэтому ингибиторы этих ферментов могут уменьшать клиренс дапоксетина.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4

Прием кетоконазола в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 7 дней увеличивал Cmax и $AUC_{0-\infty}$ (площадь по кривой «концентрация-время») дапоксетина (60 мг однократно) на 35% и 99% соответственно. С учетом доли несвязанного дапоксетина и дезметилдапоксетина, Cmax активной фракции (сумма несвязанного дапоксетина и дезметилдапоксетина) в присутствии сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 может увеличиваться примерно на 25%, а AUC может удваиваться. Это увеличение Cmax и AUC активной фракции может быть значительно более выражено в субпопуляции пациентов, не имеющих функционально активного изофермента CYP2D6, например, у слабых метаболизаторов CYP2D6, а также при одновременном приеме сильных ингибиторов изофермента CYP2D6.

Таким образом, применение дапоксетина одновременно с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, например, кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, нефазодоном, нелфинавиром и атазанавиром противопоказано.

Умеренно активные ингибиторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение с умеренно активными ингибиторами изофермента CYP3A4, например, эритромицином, кларитромицином, флуконазолом, ампренавиром, фосампренавиром, апрепитантом, верапамилом или дилтиаземом может значительно увеличить уровень системного воздействия дапоксетина и дезметилдапоксетина, особенно у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6. Максимальную дозу дапоксетина, принимаемого одновременно с указанными препаратами, следует ограничить 30 мг и принимать с осторожностью.

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 изофермента CYP3A4 рекомендуется максимальная доза 30 мг. Им следует соблюдать осторожность при одновременном применении дапоксетина в дозе 60 мг и умеренно активного ингибитора изофермента CYP3A4.

Сильные ингибиторы изофермента CYP2D6

Прием флуоксетина в дозе 60 мг/сут в течение 7 дней увеличивал Cmax и $AUC_{0-\infty}$ дапоксетина (60 мг однократно) на 50% и 88% соответственно. С учетом доли несвязанного

дапоксетина и дезметилдапоксетина, Cmax активной фракции (сумма несвязанного дапоксетина и дезметилдапоксетина) в присутствии активных ингибиторов изофермента CYP2D6 может увеличиваться примерно на 50%, а AUC может удваиваться. Это увеличение Cmax и AUC активной фракции близко к ожидаемому у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 и может приводить к повышению частоты и тяжести дозозависимых нежелательных реакций. Поэтому рекомендуется проявлять осторожность при повышении дозы дапоксетина до 60 мг у пациентов, получающих сильные ингибиторы изофермента CYP2D6, и у больных с низкой активностью изофермента CYP2D6.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 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 Cmax дапоксетина (соответственно на 22% и 4%), что считается клинически не значимым. Препарат Инфиджо® следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим ингибиторы ФДЭ5, из-за потенциально сниженной переносимости ортостатической гипотензии. Одновременное применение дапоксетина с ингибиторами ФДЭ5 может приводить к ортостатической гипотензии. Эффективность и безопасность дапоксетина у пациентов с преждевременной эякуляцией и эректильной дисфункцией, одновременно принимающих дапоксетин и ингибиторы ФДЭ5, не изучались.

Влияние дапоксетина на одновременно принимаемые 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 в дозе 30 мг или 60 мг. Препарат Инфиджо® следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы, из-за потенциально сниженной у них переносимости ортостатической гипотонии.

Препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2D6

Многократный прием дапоксетина (60 мг/сут в течение 6 дней) увеличивал Cmax 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 изоферментом CYP2D6. Клиническая значимость этого, скорее всего, невелика.

Препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A

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 изофермента CYP3A может иметь клиническое значение у некоторых пациентов, одновременно принимающих препараты, метаболизнруемые в основном изоферментом CYP3A, и имеющие узкое терапевтическое окно.

Препараты, метаболизируемые изоферментом 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 изофермента CYP2C19.

Препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2C9

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

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

Данных об эффектах длительного приема варфарина одновременно с дапоксетином нет. Рекомендуется проявлять осторожность при назначении дапоксетина пациентам, длительно принимающим варфарин. 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.

Этанол

Однократный прием этанола (0,5 г/кг или примерно 2 дозы) не влиял на фармакокинетику дапоксетина (60 мг однократно) и наоборот. 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. Это также может усиливать нейрокардиогенные побочные эффекты, в частности, частоту обморока, что повышает риск случайной травмы. Поэтому пациентам следует рекомендовать воздержаться от приема алкоголя в период лечения препаратом Инфиджо®.

Особые указания

Общие

Препарат Инфиджо® можно применять только у пациентов с преждевременной эякуляцией, соответствующих критериям, указанным в разделе «Показания к применению». Препарат Инфиджо® 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.

Применение с наркотическими средствами

Пациентам не следует принимать препарат Инфиджо® вместе с наркотическими средствами. Одновременный прием препарата Инфиджо® 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. Прием препарата Инфиджо® совместно с седативными средствами, например, опиатами или бензодиазепинами, может усиливать сонливость и головокружение.

Применение с этанолом

Совместное применение препарата Инфиджо® с алкоголем может усиливать действие последнего на центральную нервную систему, а также может усилить такие нейрокардиогенные нежелательные реакции, как обморок, повышая таким образом риск случайной травмы. Поэтому пациентам следует рекомендовать воздержаться от приема алкоголя в период приема препарата Инфиджо®.

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 «Побочное действие»). У пациентов, получавших дапоксетин, 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, после первой дозы,

или же были ассоциированы с медицинскими процедурами (забор крови, изменения положения тела, измерение артериального 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 Инфиджо® в любое время возможно развития 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 системы пациента следует предупредить о необходимости избегать потенциально травмоопасных ситуаций, включая управление автомобилем и другими механизмами.

Пациенты с риском сердечно-сосудистых заболеваний

В клинических исследованиях препарата не участвовали пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями. У пациентов с органическими заболеваниями сердца и сосудов (например, 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.

Ортостатическая гипотония

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

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. Кроме того, нужно проинформировать

пациента о необходимости избегать резкого вставания после длительного лежания или сидения.

Умеренно активные ингибиторы изофермента CYP3A4

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Инфиджо® одновременно с умеренно активными ингибиторами изофермента CYP3A4 (эритромицин, кларитромицин флуконазол, ампренавир, фосампренавир, апрепитант, верапамил, дилтиазем), а дозу препарата следует снизить до 30 мг.

Сильные ингибиторы изофермента CYP2D6

Рекомендуется проявлять осторожность при повышении дозы препарата Инфиджо® до 60 мг у пациентов, получающих сильные ингибиторы изофермента CYP2D6, и у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6, так как при этом может повышаться уровень системного воздействия препарата с соответствующим увеличением частоты и тяжести дозозависимых нежелательных реакций.

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 дапоксетина 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.

Мания

Препарат Инфиджо® 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 Инфиджо® пациентам с нестабильной эпилепсией, при появлении судорог препарат следует отменить. За пациентами с контролируемой эпилепсией требуется тщательное наблюдение.

Прием у детей и подростков моложе 18 лет

Препарат Инфиджо® нельзя принимать пациентам моложе 18 лет.

Сопутствующая депрессия и/или психические расстройства

При наличии у пациента признаков и симптомов депрессии до начала применения препарата Инфиджо® необходимо провести обследование для исключения наличия недиагностированного депрессивного расстройства. Препарат Инфиджо® 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 Инфиджо®. Препарат Инфиджо® 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 Инфиджо® следует отменить.

Кровотечение

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

Нарушение функции почек

Препарат Инфиджо® не рекомендуется принимать пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени, пациентам с почечной недостаточностью легкой степени или средней степени тяжести 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 дапоксетина после 62 дней приема в дозе 60 мг ежедневно у пациентов с преждевременной эякуляцией, не выявлено признаков синдрома «отмены». После перевода пациентов на плацебо после ежедневного приема дапоксетина обнаруживались лишь незначительные симптомы «отмены» в виде слабой или умеренно выраженной бессонницы и головокружения.

Другие виды сексуальной дисфункции

До начала лечения пациенты с другими видами сексуальных расстройств, включая эректильную дисфункцию, должны быть тщательно обследованы врачом. Препарат Инфиджо® не следует применять пациентам с эректильной дифункцией, получающим ингибиторы ФДЭ5.

Лекарственные средства с вазодилатирующими свойствами

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

Нарушения со стороны органа зрения

На фоне применения дапоксетина отмечались такие эффекты со стороны органа зрения как мидриаз и боль в глазах. Препарат Инфиджо® следует применять с осторожностью у пациентов с повышенным внутриглазным давлением или с риском развития закрытоугольной глаукомы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Дапоксетин оказывает незначительное или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию механизмов. 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 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 реакций, таких как обморок, что, в свою очередь, увеличивает травмоопасность. Таким образом, пациентам следует рекомендовать избегать одновременного употребления алкоголя при применении препарата Инфиджо®.

Форма выпуска

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

По 3, 6 (для дозировок 30 мг и 60 мг) или 10 (для дозировки 60 мг) таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1 контурную ячейковую упаковку (для фасовки по 3, 6 и 10 таблеток) или 2 контурных ячейковых упаковки (для фасовки по 3 таблетки) вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «Хемофарм», Россия

249032, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, д. 62

Тел.: (48439) 90-500; факс: (48439) 90-525

Владелец регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии от потребителей

АО «Нижфарм», Россия

603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7

Тел.: (831) 278-80-88; факс: (831) 430-72-28

E-mail: med@stada.ru

По доверенности АО «Нижфарм» О.Э. Петрушина