МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ПРИМАКСЕТИН®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер

Торговое наименование

Примаксетин®

Международное непатентованное наименование

дапоксетин

Лекарственная форма

таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка содержит:

действующее вещество: дапоксетина гидрохлорид 33,6 мг/ 67,2 мг в пересчете на дапоксетин 30 мг/ 60 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

вспомогательные вещества для оболочки: [гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000), титана диоксид, железа оксид черный, железа оксид желтый].

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа

Средство лечения преждевременной эякуляции.

Код АТХ: G04BX14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

106803

Механизм эякуляции регулируется в основном симпатической нервной системой. 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, 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%). После однократного перорального приема дапоксетина натощак в дозах 30 мг и 60 мг максимальная концентрация вещества в плазме крови составляет 297 нг/мл (через 1,01 часа) и 498 нг/мл (через 1,27 часа) соответственно.

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. Однако, степень всасывания дапоксетина при этом не изменяется. Эти изменения клинически не значимы. Препарат Примаксетин® 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 быстро распределяется по организму со средним равновесным объемом распределения 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 многими ферментами печени и почек, особенно CYP2D6, CYP3A4 и флавин-содержащей монооксигеназой (ФМО1) почек. В клиническом исследовании, в ходе которого изучался метаболизм ^{14}C-дапоксетина, дапоксетин после перорального приема активно метаболизировался в основном пути N-окисления, N-деметилирования, гидроксилирования нафто-группы, глюкуронизации и присоединения сульфо-группы. После перорального приема обнаружены признаки пресистемного метаболизма в печени.

106803

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 в основном выводятся почками в виде конъюгатов. В неизмененном виде дапоксетин в моче не обнаруживается. Выводится быстро, о чем свидетельствует низкая концентрация вещества в плазме крови (менее 5% от максимальной) через 24 часа после приема препарата. При ежедневном приеме накопление вещества в организме минимально. При пероральном приеме период конечного полувыведения составляет примерно 19 часов.

Особые группы пациентов

Раса

Однократный прием дапоксетина в дозе 60 мг не выявил статистически достоверного различия показателей у европейцев, лиц негроидной расы, латиноамериканцев и лиц азиатской расы. Сравнение фармакокинетики дапоксетина у европейцев 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.

Пожилые пациенты (65 лет и старше)

Однократный прием дапоксетина в дозе 60 мг не выявил существенного различия показателей фармакокинетики (Cmax, AUC, Tmax) у здоровых пожилых мужчин и мужчин более молодого возраста.

Средние значения AUC дапоксетина и конечный период полувыведения были выше, соответственно на 12% и 46% у пожилых мужчин по сравнению с мужчинами более молодого возраста.

Нарушение функции почек

Однократный прием дапоксетина в дозе 60 мг не выявил зависимости между клиренсом креатинина и Cmax или AUC дапоксетина у пациентов с почечной недостаточностью легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин), средней степени тяжести (клиренс креатинина от 30 до <50 мл/мин) и тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин). AUC дапоксетина у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести было

примерно в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Данные о применении препарата у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести ограничены. У пациентов, нуждающихся в гемодиализе, фармакокинетика дапоксетина не изучалась.

Нарушение функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести фармакокинетика дапоксетина и дезметилдапоксетина не изменялась. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) Cmax и AUC несвязанного дапоксетина увеличены на 55% и 120% соответственно. Cmax несвязанной активной фракции дапоксетина была неизменна, а AUC - увеличена в 2 раза.

У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести Cmax несвязанного дапоксетина была не изменена, 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 Примаксетин® в дозе 60 мг у пациентов с низкой активностью CYP2D6 была выше, чем у пациентов с высокой активностью CYP2D6 (Cmax примерно на 31%, AUC примерно на 36%). Аналогично, Cmax дезметилдапоксетина у пациентов с низкой активностью CYP2D6 была увеличена на 98%, а AUC - на 161%. Средний конечный период полувыведения дапоксетина увеличен на 2,4 часа у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 по сравнению с пациентами с высокой активностью изофермента CYP2D6. Cmax активной фракции дапоксетина повышена на - 46%, а AUC на - 90%. Это увеличение может сопровождаться повышенной частотой и тяжестью дозозависимых нежелательных явлений. Безопасность применения препарата Примаксетин® 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

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к дапоксетина гидрохлориду или любому другому компоненту препарата.

106803

- Выраженные заболевания сердца (например, сердечная недостаточность II-IV класса по NYHA, нарушения сердечной проводимости (блокада атриовентрикулярной проводимости 2-3 степени или синдром слабости синуса) при отсутствии постоянного кардиостимулятора, выраженная ишемическая болезнь сердца или поражение клапанного аппарата).
- Одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы (МАО-И) и приём в течение 14 дней после прекращения их применения. Аналогично, МАО-И нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема препарата Примаксетин®.
- Одновременный прием тиоридазина и в течение 14 дней после прекращения его применения. Аналогично, тиоридазин нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема препарата Примаксетин®.
- Одновременный прием ингибиторов обратного захвата серотонина (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 приема этих препаратов. Аналогично, эти препараты нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема препарата Примаксетин®.
- Одновременный прием с активными ингибиторами CYP3A4, например, кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, нефазодоном, нелфинавиром, атазанавиром и т.д.
- Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести.
- Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести.
- Возраст до 18 лет.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

В случае наличия в анамнезе установленной или предполагаемой ортостатической гипотензии, а также наличия в анамнезе мании/гипомании или биполярного расстройства прием препарата Примаксетин® противопоказан.

С осторожностью

- почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести.
- 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);

106803

- 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 Примаксетин® не предназначен для применения у женщин.

Способ применения и дозы

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

Не следует начинать прием препарата с дозы 60 мг.

В случае возникновения ортостатической гипотензии на фоне приема препарата в дозе 30 мг, увеличивать дозу препарата до 60 мг не рекомендуется.

Взрослые мужчины от 18 до 64 лет

Рекомендуемая начальная доза для всех мужчин составляет 30 мг; эту дозу принимают за 1-3 часа до предполагаемого полового акта. При недостаточном эффекте и хорошей переносимости дозы 30 мг ее можно увеличить до 60 мг. Максимальная рекомендуемая частота приема препарата - 1 раз в 24 часа.

После приема препарата в течение первых 4-х недель (или, по крайней мере, 6 доз препарата) врачом должна быть проведена тщательная оценка соотношения «польза-риск» его применения для решения вопроса о целесообразности дальнейшей терапии.

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется, но рекомендуется проявлять осторожность. Прием препарата Примаксетин® противопоказан пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Для пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести коррекции дозы не требуется. Препарат Примаксетин® противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (классы В и С по классификации Чайлд-Пью).

Пациенты с низкой активностью CYP2D6, одновременный прием с активными ингибиторами CYP2D6

Следует проявлять осторожность при увеличении дозы препарата Примаксетин® до 60 мг у лиц с низкой активностью CYP2D6 или у пациентов, одновременно с препаратом Примаксетин® принимающих активные ингибиторы CYP2D6.

Пациенты, получающие активные или умеренно активные ингибиторы CYP3A4

Одновременный прием активных ингибиторов CYP3A4 противопоказан. При

106803

одновременном приеме препарата Примаксетин® с умеренно активными ингибиторами CYP3A4 доза препарата должна быть снижена до 30 мг.

Применение у пациентов пожилого возраста (в возрасте от 65 лет и старше)

Отсутствуют данные об эффективности и безопасности применения препарата в данной возрастной группе.

Прием препарата более 24 недель

Отсутствуют данные об эффективности и безопасности применения препарата более 24 недель. При необходимости использования препарата дольше указанного срока, оценку соотношения «польза-риск» необходимо проводить не реже, чем 1 раз в 6 месяцев.

Побочное действие

В клинических исследованиях зарегистрированы следующие побочные действия, 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%).

Нежелательные побочные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований перечислены ниже:

Психические нарушения

Часто: тревожность, ажитация, 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 центральной нервной системы (ЦНС)

Очень часто: головокружение, головная боль.

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

Нечасто: обморок, в том числе вазовагальный обморок, постуральное головокружение, акатизия, извращение вкуса, гиперсомния, летаргия, седативное состояние, угнетение сознания.

Редко: головокружение при физической нагрузке, внезапное засыпание.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения.

Нечасто: мидриаз, боль в области глаза, нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Часто: звон в ушах.

106803

Нечасто: вертиго.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Часто: «приливы» крови.

Нечасто: прекращение активности синусового узла, синусовая брадикардия, тахикардия, снижение артериального давления, повышение систолического артериального давления.

Редко: «приливы» тепла.

Нарушения со стороны дыхательной системы

Часто: заложенность носа, зевота.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: гипергидроз.

Нечасто: зуд, холодный пот.

Нарушения со стороны репродуктивной системы

Часто: эректильная дисфункция.

Нечасто: отсутствие эякуляции, нарушение оргазма, в том числе аноргазмия у мужчин, парестезия половых органов мужчин.

Общее состояние

Часто: слабость, раздражительность.

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

Изменения лабораторных показателей

Часто: повышение артериального давления.

Нечасто: увеличение частоты сердечных сокращений, увеличение диастолического артериального давления, увеличение случаев ортостатической артериальной гипотензии.

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 явления расценены как связанные с применением препарата. Большинство случаев наблюдались в течение первых 3 часов после приема препарата, после приема первой дозы или ассоциированы с медицинскими процедурами (забор крови, изменения положения тела, измерение артериального давления). Продромальные симптомы часто предшествовали обмороку.

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

106803

Эффекты при отмене препарата

При внезапной отмене длительно применяемых СИОЗС 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 бессонницы и головокружения легкой и умеренной степени после отмены препарата после 62 дней применения.

Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях случаев передозировки не описано.

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

Лечение

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие с ингибиторами моноаминоксидазы

У пациентов, получавших одновременно СИОЗС и ингибитор моноаминоксидазы (МАО-И), описаны серьезные, иногда смертельные реакции, в том числе гипертермия, ригидность, миоклонус, нестабильность вегетативной 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 МАО-И. В некоторых случаях симптомы напоминали злокачественный нейролептический синдром. Данные о совместном применении СИОЗС и МАО-И у животных позволяют предположить, что эти препараты могут синергически повышать артериальное давление и вызывать поведенческое возбуждение. Поэтому препарат Примаксетин® не следует принимать одновременно с МАО-И и в течение 14 дней после

прекращения их приема. Аналогично, МАО-И нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема препарата Примаксетин®.

Взаимодействие с тиоридазином

Тиоридазин удлиняет интервал QTc, что сопровождается желудочковой аритмией. Препараты типа Примаксетин®, которые угнетают фермент CYP2D6, по-видимому, тормозят метаболизм тиоридазина. Ожидается, что вызываемое этим повышение концентрации тиоридазина будет усиливать удлинение интервала QTc. Препарат Примаксетин® нельзя принимать одновременно с тиоридазином и в течение 14 дней после прекращения его приема. Аналогично, тиоридазин нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема препарата Примаксетин®.

Препараты, обладающие серотонинергическим действием

Как и в случае СИОЗС, прием препарата Примаксетин® одновременно с серотонинергическими препаратами (включая МАО-И, L-триптофан, триптаны, трамадол, линезолид, СИОЗС, ингибиторы захвата серотонина и норадреналина, литий и препараты зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum) может повышать частоту серотонинергических побочных эффектов. Препарат Примаксетин® нельзя принимать одновременно с другими СИОЗС, МАО-И и другими серотонинергическими препаратами и в течение 14 дней после прекращения приема этих препаратов. Аналогично, эти препараты нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема препарата Примаксетин®.

Препараты, действующие на ЦНС

Прием препарата Примаксетин® одновременно с препаратами, влияющими на ЦНС (например, противосудорожными, снотворными и седативными препаратами, антидепрессантами, нейролептиками и транквилизаторами), у пациентов с преждевременной эякуляцией не изучался. Рекомендуется проявлять осторожность при необходимости одновременного приема этих препаратов.

Влияние других препаратов на дапоксетина гидрохлорид

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

Ингибиторы CYP3A4

Активные ингибиторы CYP3A4

Прием кетоконазола в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 7 дней увеличивал Cmax и AUC 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 активных ингибиторов 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 фермента CYP2D6, а также при одновременном приеме активных ингибиторов CYP2D6.

Препарат Примаксетин® нельзя принимать одновременно с активными ингибиторами CYP3A4, например, кетоконазолом, интраконазолом, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, нефазодоном, нелфинавиром и атазанавиром.

Умеренно активные ингибиторы CYP3A4

Одновременный прием умеренно активных ингибиторов CYP3A4, например, эритромицина, кларитромицина, флуконазола, ампренавира, фосампренавира, апрепитанта, верапамила или дилтиазема, может значительно увеличить уровень системного воздействия дапоксетина и дезметилдапоксетина, особенно у пациентов с низкой активностью CYP2D6. Максимальную дозу препарата Примаксетин®, принимасмого одновременно с указанными препаратами, следует ограничить до 30 мг и принимать с осторожностью.

Активные ингибиторы CYP2D6

Прием флуоксетина в дозе 60 мг/сут в течение 7 дней увеличивал Cmax и AUC 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 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 CYP2D6 и может приводить к повышению частоты и тяжести дозозависимых нежелательных реакций. Поэтому рекомендуется проявлять осторожность при повышении дозы препарата Примаксетин® до 60 мг у пациентов, получающих активные ингибиторы CYP2D6, и у пациентов с низкой активностью CYP2D6.

Взаимодействие с препаратами, метаболизирующимися изоферментами CYP1A и CYP2B6

На основании сравнительных данных Cmax дапоксетина при приеме дозы препарата 60 мг и концентрации дапоксетина при 50% ингибировании (IC_{50}) изофермента CYP1A2 in vitro, сделан вывод, что не ожидается влияние дапоксетина на концентрацию одновременно назначаемых препаратов, метаболизирующихся данным изоферментом. Влияние дапоксетина на изофермент CYP2B6 не изучалось.

Ингибиторы ФДЭ5

106803

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 и Cmax дапоксетина (соответственно на 22% и 4%), что считается клинически незначимым. Препарат Примаксетин® следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим ингибиторы ФДЭ5, из-за возможно сниженной толерантности этих пациентов к ортостатической гипотонии.

Влияние дапоксетина гидрохлорида на одновременно принимаемые препараты

Тамсулозин

Однократный и многократный прием препарата Примаксетин® 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 препаратом Примаксетин® 30 мг или 60 мг. Препарат Примаксетин® следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы, из-за возможно сниженной толерантности этих пациентов к ортостатической гипотонии.

Препараты, метаболизируемые CYP2D6

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

Препараты, метаболизируемые CYP2C19

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

Препараты, метаболизируемые CYP2C9

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

Ингибиторы ФДЭ5

По результатам исследования дапоксетин (60 мг) не влиял на фармакокинетику тадалафила (20 мг) и силденафила (100 мг).

Варфарин

Данных о взаимодействии при одновременном длительном приеме варфарина одновременно с препаратом Примаксетин® нет. Рекомендуется проявлять осторожность при назначении препарата Примаксетин® 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).

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 Примаксетин® и этанола усиливал сонливость и значительно снижал уровень бодрствования при оценке пациентом. Прием только этанола и только препарата Примаксетин® существенно не изменял показателей когнитивных функций (скорость реакции в тесте распознавания цифр и в тесте замены символов цифр) по сравнению с плацебо, однако комбинация этанола с препаратом Примаксетин® статистически достоверно изменяла эти показатели в сравнении только с этанолом. Одновременный прием этанола и препарата Примаксетин® увеличивает частоту и тяжесть таких нежелательных реакций, как головокружение, сонливость, замедление рефлексов, изменение суждений. Комбинация алкоголя с препаратом Примаксетин® также может усиливать нейро-кардиогенные побочные эффекты, в частности, частоту обморока, что повышает риск случайной травмы. Поэтому пациентам следует рекомендовать воздержаться от приема алкоголя в период лечения препаратом Примаксетин®.

Особые указания

Общие

Препарат Примаксетин® предназначен только для мужчин с преждевременной эякуляцией. Безопасность применения препарата у мужчин без преждевременной эякуляции не установлена, данных о задержке эякуляции нет.

Прием вместе с наркотическими средствами

Пациентам следует рекомендовать не принимать препарат Примаксетин® вместе с наркотическими средствами. Одновременный прием препарата Примаксетин® с

препаратами, 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 Примаксетин® совместно с седативными средствами, например, опиатами или бензодиазепинами, может усиливать сонливость и головокружение.

Этанол

Сочетание препарата Примаксетин® 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 приема препарата Примаксетин®.

Обморок

Частота обморока в клинических исследованиях препарата Примаксетин® 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 Примаксетин®, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, чаще отмечались продромальные симптомы, в том числе тошнота, головокружение/чувство легкости в голове и потливость. При дозе препарата Примаксетин® 30 мг частота тошноты равнялась 11,0%, частота головокружения - 5,8%, гипергидроза - 0,8%. При дозе препарата Примаксетин® 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 вазо-вагальную природу. Большинство таких случаев имели место в течение первых 3 часов после приема первой дозы, либо были связаны с проведением процедур исследования в клинических условиях (например, взятие образца крови, резкое вставание, измерение артериального давления). Возможные продромальные симптомы, например, тошнота, головокружение, чувство легкости в голове, сердцебиение, астения, спутанность сознания и потливость, 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 Примаксетин® 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 появлении 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 Примаксетин® с приемом алкоголя может усиливать нейро-кардиогенные побочные эффекты, в том числе обморок, что повышает риск случайной травмы; поэтому пациентам следует рекомендовать воздержаться от приема алкоголя в период лечения препаратом Примаксетин®.

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

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 проинформировать пациента о необходимости избегать резкого вставания после длительного лежания или сидения. Кроме того, препарат Примаксетин® следует с осторожностью назначать пациентам, 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 Примаксетин® одновременно с умеренно активными ингибиторами CYP3A4 (эритромицин, кларитромицин, флуконазол, ампренавир, фосампренавир, апрепитант, верапамил, дилтиазем) дозу препарата следует снизить до 30 мг, следует проявлять осторожность.

Активные ингибиторы CYP2D6

Рекомендуется проявлять осторожность при повышении дозы препарата Примаксетин® до 60 мг у пациентов, получающих активные ингибиторы CYP2D6, и у пациентов 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 выявлен повышенный 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 препарата Примаксетин® для лечения преждевременной эякуляции четких данных о связи суицидальных мыслей с лечением не получено.

Мания

Препарат Примаксетин® 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 Примаксетин® 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 Примаксетин® нельзя принимать пациентам моложе 18 лет.

Сопутствующая депрессия и психические расстройства

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

Кровотечение

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

Нарушение функции почек

Препарат Примаксетин® не рекомендуется принимать пациентам с почечной недостаточности тяжелой степени тяжести, пациентам с почечной недостаточности легкой и 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 или по потребности) у пациентов с преждевременной эякуляцией, не выявлено признаков синдрома отмены. После перевода пациентов на плацебо после ежедневного приема дапоксетина обнаружены лишь незначительные симптомы 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 к управлению транспортными средствами и механизмами

При приеме дапоксетина описаны случаи головокружения, нарушения внимания, обморока, нечеткости зрения, сонливости. Следует предупредить пациента о необходимости воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами, а также занятия другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

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

По 3, 6 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

106803

По 1, 2, 3 или 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Акционерное общество «Фармацевтическое предприятие «Оболенское» (АО «ФП «Оболенское»).

Производитель

АО «ФП «Оболенское», Россия

Московская обл., Серпуховский район, пос. Оболенск, корп. 7-8, корп. 39.

Организация, принимающая претензии

АО «ФП «Оболенское», Россия

142279, Московская обл., Серпуховский район, пос. Оболенск, корп. 7-8, корп. 39.

Тел./факс: (4967) 36-01-07.

www.obolensk.ru

Директор по регистрации Г.У. Сетдекова

МЗ РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 4
106803