

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Дапоксетин-СЗ, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Дапоксетин-СЗ, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дапоксетин.

Дапоксетин-СЗ, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 30 мг дапоксетина (в виде гидрохлорида).

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

Дапоксетин-СЗ, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 60 мг дапоксетина (в виде гидрохлорида).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Дапоксетин-СЗ показан для лечения преждевременной эякуляции (ПЭ) у мужчин в возрасте от 18 до 64 лет.

Препарат Дапоксетин-СЗ может применяться только у пациентов, удовлетворяющих все нижеперечисленные критерии:

- 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 ПЭ;
- слабый контроль эякуляции;
- наступление ПЭ в большинстве попыток осуществления полового акта за последние 6 месяцев.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые мужчины от 18 до 64 лет

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

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

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

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

После первых 4 недель терапии (или, по меньшей мере, после приема 6 доз препарата) врач должен провести тщательную оценку соотношения пользы и риска препарата Дапоксетин-СЗ в каждом конкретном случае для решения вопроса о целесообразности продолжения лечения данным препаратом.

Данные об эффективности и безопасности применения дапоксетина в течение более 24 недель ограничены. Клиническую необходимость продолжения терапии и соотношения польза/риск от применения препарата Дапоксетин-СЗ следует оценивать, как минимум, каждые 6 месяцев.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Эффективность и безопасность препарата Дапоксетин-СЗ у пациентов ≥ 65 лет не установлены (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

При приеме препарата пациентами с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести следует соблюдать осторожность. Препарат Дапоксетин-СЗ противопоказан пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (см. раздел 4.3.).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Дапоксетин-СЗ противопоказан пациентам с умеренно выраженным и тяжелым нарушениями функции печени (классы В и С по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел 4.3.).

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

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

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

Одновременный прием дапоксетина с сильными ингибиторами CYP3A4 противопоказан. Пациентам, одновременно принимающим ингибиторы CYP3A4 средней выраженности

действия, необходимо соблюдать осторожность и не превышать дозу равную 30 мг (см. разделы 4.3., 4.4. и 4.5.).

Дети

Препарат Дапоксетин-СЗ противопоказан у детей и подростков в возрасте до 18 лет (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутрь. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая, по крайней мере, одним полным стаканом воды. Препарат Дапоксетин-СЗ можно принимать независимо от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дапоксетину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Выраженная патология со стороны сердца, такая как:
 - сердечная недостаточность (II–IV класса по NYHA);
 - нарушения проводимости, такие как атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) или синдром слабости синусового узла;
 - выраженная ишемическая болезнь сердца (ИБС);
 - выраженный клапанный порок;
 - наличие обмороков в анамнезе.
- Наличие мании или тяжелой депрессии в анамнезе.
- Одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), или если после прекращения их приема прошло менее 14 дней. Подобным образом, ингибиторы МАО не следует принимать в течение 7 дней после окончания приема препарата Дапоксетин-СЗ (см. раздел 4.5.).
- Одновременный прием тиоридазина, или период в течение 14 дней после окончания приема тиоридазина. Соответственно, тиоридазин не следует принимать в течение 7 дней после окончания приема препарата Дапоксетин-СЗ (см. раздел 4.5.).
- Одновременный прием ингибиторов обратного захвата серотонина (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), трициклические антидепрессанты (ТЦА)) или других лекарственных препаратов/препаратов растительного происхождения с серотонинергическим действием (например, L-триптофан, триптаны, трамадол, линезолид, литий, Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)), или в течение 14 дней после отмены данных лекарственных препаратов/препаратов растительного происхождения. Соответственно, данные лекарственные препараты/препараты растительного происхождения не следует принимать в течение 7 дней после окончания приема препарата Дапоксетин-СЗ (см. раздел 4.5.).
- Одновременный прием сильнодействующих ингибиторов CYP3A4, таких как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, саквинавир, телитромицин, нефазодон, атазанавир и т.д. (см. раздел 4.5.).
- Умеренно выраженные и тяжелые нарушения функции печени.
- Тяжелые нарушения функции почек.
- Возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

– слабые или умеренно выраженные нарушения функции почек;

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

Особые указания

Общие рекомендации

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

Другие виды сексуальной дисфункции

Перед началом лечения пациентам с другими видами половых расстройств, включая эректильную дисфункцию (ЭД), необходимо проведение тщательного врачебного обследования. Дапоксетин нельзя применять у мужчин с ЭД, принимающих ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ5) (см. раздел 4.5.).

Ортостатическая гипотония

Перед началом терапии врач должен провести тщательное медицинское обследование, включая выяснение анамнеза ортостатических событий, а также ортостатическую пробу (измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в положении сидя и стоя). В случае подтвержденных или предполагаемых ортостатических реакций в анамнезе следует избегать терапии дапоксетином.

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

Самоубийство/суицидальные мысли

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

Обморок

Пациентам следует избегать потенциально травмоопасных ситуаций, в частности, управления транспортными средствами или механизмами, в случае возникновения обморока или его продромальных симптомов, таких как головокружение или предобморочное состояние (см. раздел 4.8.). У пациентов, получавших 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 мониторинге, были отнесены на счет вазовагального происхождения, и большинство их имело место в течение первых 3 часов после приема, после первой дозы, или же были ассоциированы с медицинскими обследованиями в условиях клиники (забор крови, изменения положения тела, измерение АД). Возможные продромальные симптомы, например, тошнота, головокружение, предобморочное состояние, сердцебиение, астения, спутанность сознания и повышенное потоотделение обычно также наблюдались в первые 3 часа после приема дапоксетина и часто предшествовали обмороку. Пациенты должны быть проинформированы о том, что в период лечения дапоксетином в любое время возможно развитие обморока с продромальными симптомами или без них. Врач должен проинформировать пациента о важности достаточной водной нагрузки и о распознавании продромальных признаков и симптомов для снижения риска серьезной травмы при возможном падении из-за потери сознания. При появлении возможных продромальных симптомов пациент сразу должен лечь так, чтобы голова оказалась ниже туловища, или сесть, опустив голову между колен, и оставаться в этой позе до исчезновения симптомов. При обмороке или других нежелательных реакциях со стороны центральной нервной системы (ЦНС) пациента следует предупредить о необходимости избегать потенциально травмоопасных ситуаций, включая управление автомобилем и другими механизмами (см. раздел 4.5.).

Пациенты с риском сердечно-сосудистых заболеваний

В клинических исследованиях дапоксетина 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.

Применение с наркотическими средствами

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

Применение с этанолом

Пациентам должно быть рекомендовано не принимать дапоксетин вместе с алкоголем. Совместное применение дапоксетина с алкоголем может усиливать его действие на ЦНС, а также может усилить такие нейрокардиогенные нежелательные реакции, как синкопе, повышая, таким образом, риск случайной травмы. Поэтому пациентам следует рекомендовать воздержаться от приема алкоголя в период приема дапоксетина (см. раздел 4.5.).

Лекарственные средства с вазодилатирующими свойствами

Дапоксетин следует применять с осторожностью пациентам, принимающим лекарственные препараты с вазодилатирующими свойствами (такие как α -адреноблокаторы и нитраты), в связи с возможным снижением ортостатической толерантности (см. раздел 4.7.).

Ингибиторы CYP3A4 средней выраженности действия

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

Сильные ингибиторы CYP2D6

Рекомендуется проявлять осторожность при повышении дозы дапоксетина до 60 мг у пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP2D6, или при повышении дозы до 60 мг у пациентов, имеющих генотип слабого метаболизатора CYP2D6, так как при этом может повышаться уровень системного воздействия дапоксетина с соответствующим увеличением частоты и тяжести дозозависимых нежелательных реакций (см. разделы 4.2., 4.5. и 5.2).

Мания

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

Судороги

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

Сопутствующая депрессия и/или психические расстройства

Перед началом терапии дапоксетином мужчинам с наличием признаков и симптомов депрессии следует провести обследование для исключения наличия недиагностированных депрессивных расстройств. Совместный прием дапоксетина и антидепрессантов, включая СИОЗС и СИОЗСН, противопоказан (см. раздел 4.3.). Прерывание лечения по поводу имеющейся депрессии или чувства тревоги для того, чтобы начать прием дапоксетина для терапии по поводу ПЭ, не рекомендуется. Прием дапоксетина не показан при психических нарушениях и не должен использоваться у мужчин с такими заболеваниями, как шизофрения, или у пациентов с сопутствующей депрессией, так как нельзя исключить усугубление симптомов, связанных с депрессией. Это может быть следствием фонового психического расстройства или следствием приема лекарственного препарата. Врач должен рекомендовать пациентам в любое время сообщать о любых депрессивных мыслях или чувствах, и, если явления и симптомы депрессии развились во время лечения, прием дапоксетина следует прекратить.

Кровотечение

При применении СИОЗС описаны случаи кровотечения. Рекомендуется проявлять осторожность при применении дапоксетина 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 (см. раздел 4.5.).

Нарушение функции почек

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

Синдром отмены

Имеются данные о том, что резкая отмена СИОЗС, длительно применявшихся для лечения хронических депрессивных расстройств, приводит к следующим симптомам: снижение настроения, раздражительность, возбуждение, головокружение, нарушения чувствительности (например, парестезия в виде ощущения удара электротоком), тревожность, спутанность сознания, головная боль, сонливость, эмоциональная нестабильность, бессонница, гипомания. В двойном слепом клиническом исследовании у лиц с ПЭ, проведенном для оценки синдрома отмены после приема дапоксетина в дозе 60 мг в течение 62 дней ежедневно или по потребности, у лиц, переведенных на плацебо после ежедневного приема дапоксетина, проявились умеренные симптомы в виде небольшого повышения частоты бессонницы и головокружения.

Нарушения со стороны органа зрения

На фоне применения дапоксетина отмечались такие нежелательные реакции со стороны органа зрения, как мидриаз и боль в глазах. Дапоксетин следует применять с осторожностью у пациентов с повышенным внутриглазным давлением или с риском развития закрытоугольной глаукомы.

Вспомогательные вещества

Препарат Дапоксетин-СЗ содержит лактозы моногидрат (сахар молочный). Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Возможное взаимодействие с ингибиторами МАО

У пациентов, получавших одновременно СИОЗС и ингибитор МАО, регистрировались серьезные нежелательные реакции, иногда с летальным исходом, в том числе гипертермия, ригидность, миоклонус, расстройства вегетативной нервной системы с возможным возникновением быстрых изменений показателей жизненно важных функций организма, а также изменение психического состояния, в том числе сильное возбуждение, прогрессирующее до делирия и комы. Эти реакции также наблюдались у пациентов, недавно прекративших прием СИОЗС и начавших лечение 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 АД и вызывать поведенческое возбуждение. Поэтому дапоксетин нельзя принимать одновременно с ингибиторами МАО и в течение 14 дней после прекращения их приема. Аналогично ингибиторы МАО нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема дапоксетина (см. раздел 4.3.).

Возможное взаимодействие с тиоридазином

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

Лекарственные препараты/препараты растительного происхождения с серотонинергическим действием

Как и в случае одновременного применения с другими СИОЗС, совместное применение с лекарственными препаратами/препаратами растительного происхождения с серотонинергическим действием (включая ингибиторы МАО, L-триптофан, триптаны, трамадол, линезолид, СИОЗС, СИОЗСН, 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 применения этих препаратов. Аналогично эти препараты/препараты растительного происхождения нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения применения дапоксетина (см. раздел 4.3.).

Препараты, действующие на ЦНС

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

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние совместно принимаемых лекарственных препаратов на фармакокинетику дапоксетина

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

Ингибиторы CYP3A4

Сильные ингибиторы CYP3A4

Прием кетоконазола (200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) увеличивал максимальную концентрацию в плазме крови (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация – время» ($AUC_{0-\infty}$) дапоксетина (60 мг однократно) на 35 % и 99 % соответственно. С учетом доли несвязанного дапоксетина и дезметилдапоксетина C_{max} активной фракции в присутствии сильных ингибиторов CYP3A4 может увеличиваться примерно на 25 %, а AUC может удваиваться. Это увеличение C_{max} и AUC активной фракции может быть значительно более выражено в субпопуляции пациентов, не имеющих функционально активного фермента CYP2D6, например, у слабых метаболизаторов CYP2D6, а также при одновременном приеме сильных ингибиторов CYP2D6. Таким образом, применение дапоксетина одновременно с сильными ингибиторами CYP3A4, например, кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, нефазодоном, нелфинавиром и атазанавиром противопоказано. Грейпфрутовый сок также является мощным ингибитором CYP3A4, поэтому следует избегать его приема в течение 24 часов, предшествующих приему дапоксетина (см. раздел 4.3.).

Ингибиторы CYP3A4 средней выраженности действия

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

Сильные ингибиторы CYP2D6

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

может приводить к повышению частоты и тяжести дозозависимых нежелательных реакций (см. раздел 4.4.).

Ингибиторы ФДЭ5

Пациентам, принимающим ингибиторы ФДЭ5, не следует принимать дапоксетин в связи с возможным снижением ортостатической устойчивости (см. раздел 4.4.).

В перекрестном исследовании однократной дозы была изучена фармакокинетика дапоксетина, принимаемого в дозе 60 мг одновременно с тадалафилом (20 мг) или силденафилом (100 мг). Тадалафил не влиял на фармакокинетику дапоксетина. Силденафил вызвал небольшие изменения фармакокинетики дапоксетина: увеличение $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} (соответственно на 22 % и 4 %), что считается клинически незначимым. Одновременное применение дапоксетина с ингибитором ФДЭ5 может приводить к ортостатической гипотензии (см. раздел 4.4.). Эффективность и безопасность дапоксетина у пациентов с ПЭ и ЭД, одновременно принимающих дапоксетин и ингибиторы ФДЭ5, не изучались.

Влияние дапоксетина на одновременно принимаемые лекарственные препараты

Тамсулозин

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

Препараты, биотрансформируемые CYP2D6

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

Препараты, биотрансформируемые CYP3A4

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

Препараты, биотрансформируемые CYP2C19

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

Препараты, биотрансформируемые CYP2C9

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

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

Сведений в отношении взаимодействия при регулярном длительном одновременном применении варфарина и дапоксетина нет. Рекомендуются соблюдать осторожность при назначении дапоксетина пациентам, длительно принимающим варфарин (см. раздел 4.4.). В исследовании фармакокинетики многократный прием дапоксетина (60 мг/сут в течение

6 дней) не влиял на фармакокинетику и фармакодинамику (протромбиновое время (ПВ) и международное нормализованное отношение (МНО)) варфарина (25 мг однократно). Отмечались случаи патологических кровотечений при одновременном применении с СИОЗС (см. раздел 4.4.).

Этанол

Однократный прием этанола (0,5 г/кг или примерно 2 дозы) не влиял на фармакокинетику дапоксетина (60 мг однократно) и наоборот. Однако одновременный прием дапоксетина и этанола усиливает сонливость и значительно ослабляет бдительность по собственной оценке пациентов. Фармакодинамические измерения нарушений когнитивной функции (тест на скорость цифрового внимания, тест замены цифровых символов) также выявили наличие аддитивного эффекта при одновременном применении дапоксетина и этанола. Одновременный прием этанола и дапоксетина увеличивает частоту и тяжесть таких нежелательных реакций, как головокружение, сонливость, замедление рефлексов, изменение суждений. Комбинация алкоголя и дапоксетина может усиливать связанные с приемом алкоголя нейрокардиогенные нежелательные реакции, в частности, частоту обморока, что повышает риск случайной травмы. Поэтому пациентам следует рекомендовать воздержаться от приема алкоголя в период лечения дапоксетином.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат Дапоксетин-СЗ не предназначен для применения у женщин.

Исследования на животных не выявили прямых или опосредованных повреждающих эффектов в отношении фертильности, беременности или развития эмбриона/плода. Неизвестно, проникают ли дапоксетин и его метаболиты в грудное молоко.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

В клинических исследованиях фазы 3 зарегистрированы следующие нежелательные реакции дапоксетина, которые были дозозависимыми: тошнота (11,0 % и 22,2 % при приеме 30 мг и 60 мг дапоксетина соответственно), головокружение (5,8 % и 10,9 %), головная боль (5,6 % и 8,8 %), диарея (3,5 % и 6,9 %), бессонница (2,1 % и 3,9 %), усталость (2,0 % и 4,1 %). Самыми частыми реакциями, требовавшими отмены лечения, были тошнота (у 2,2 % пациентов) и головокружение (1,2 % пациентов).

Табличное резюме нежелательных реакций

Безопасность дапоксетина оценивалась у 4224 пациентов с ПЭ, принимавших участие в 5 двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследованиях. Из 4224 пациентов 1616 пациентов принимали дапоксетин в дозе 30 мг по мере необходимости, а 2608 – в дозе 60 мг либо по мере необходимости, либо 1 раз в сутки.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции дапоксетина

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Психические нарушения	часто	чувство тревоги, возбуждение, беспокойство, бессонница, необычные сновидения, снижение либидо
	нечасто	депрессия, депрессивное настроение, состояние эйфории, перемены настроения, нервозность, безразличие, апатия, спутанность сознания, дезориентация, патологическое мышление, повышенная настороженность, нарушения сна, инициальная инсомния, интрасомническое расстройство, ночные кошмары, бруксизм, потеря либидо, аноргазмия
Нарушения со стороны нервной системы	очень часто	головокружение, головная боль
	часто	сонливость, нарушение концентрации внимания, тремор, парестезия
	нечасто	обморок, в том числе вазовагальный обморок, постуральное головокружение, акатизия, расстройство вкусового восприятия, гиперсомния, сонливость, седативный эффект, угнетение сознания
	редко	головокружение при физической нагрузке, внезапное засыпание
Нарушения со стороны органа зрения	часто	нечеткость зрения
	нечасто	мигриаз, боль в глазах, нарушение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	часто	звон в ушах
	нечасто	вертиго
Нарушения со стороны сердца	нечасто	прекращение активности синусового узла, синусовая брадикардия, тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	часто	«приливы» крови
	нечасто	снижение АД, систолическая гипертензия, «приливы» жара
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	заложенность носа, зевота
Желудочно-кишечные нарушения	очень часто	тошнота
	часто	диарея, рвота, запор, боли в области живота, боли в верхних отделах живота, диспепсия, метеоризм, дискомфорт в области желудка, вздутие живота, сухость во рту
	нечасто	дискомфорт в животе, дискомфорт в эпигастриальной области
	редко	неотложные позывы к дефекации

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	гипергидроз
	нечасто	зуд, холодный пот
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	часто	ЭД
	нечасто	отсутствие эякуляции, нарушение оргазма у мужчин, мужская генитальная парестезия
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	слабость, раздражительность
	нечасто	астения, чувство жара, ощущение тревоги, ощущение недомогания, чувство опьянения
Лабораторные и инструментальные данные	часто	повышение АД
	нечасто	увеличение ЧСС, увеличение диастолического АД, увеличение ортостатического АД

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Обмороки с потерей сознания, с брадикардией или остановкой синусового узла наблюдались у пациентов при холтеровском мониторинге и были зарегистрированы в клинических исследованиях. Данные нежелательные реакции расценены 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 (см. раздел 4.4.).

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

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

Другие особые группы пациентов

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

Эффекты при отмене препарата

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Случаев передозировки не описано.

Прием дапоксетина в дозе до 240 мг (2 дозы по 120 мг с интервалом в 3 часа) 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.

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: G04BX14

Механизм действия

Дапоксетин представляет собой мощный СИОЗС с IC_{50} 1,12 нМ, биотрансформирующийся в организме до основных метаболитов – дезметилдапоксетина ($IC_{50} < 1,0$ нМ) и дидезметилдапоксетина ($IC_{50} = 2,0$ нМ), в равной степени или менее активных (дапоксетин-N-оксид ($IC_{50} = 282$ нМ)).

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

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

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

Клиническая безопасность и эффективность

Эффективность дапоксетина при лечении по поводу ПЭ была установлена при проведении пяти двойных слепых клинических исследований с контролем плацебо, в рамках которых был рандомизирован в общей сложности 6081 пациент. Возраст пациентов был 18 лет и старше, и в течение 6 месяцев до включения данных лиц в исследование у них в большинстве половых актов имела место ПЭ. ПЭ определялась в соответствии с диагностическими критериями DSM-IV (Руководство по диагностике и статистике психических расстройств): короткое время наступления эякуляции (интравагинальное латентное время эякуляции [IELT; время от вагинальной пенетрации до интравагинальной эякуляции] составляет менее, чем 2 минуты, что измерялось с использованием секундомера в четырех исследованиях), слабый контроль над эякуляцией, а также обусловленные данным состоянием значительный стресс или сложности в межличностных отношениях.

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

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

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

Среднее значение IELT	Плацебо	Дапоксетин, 30 мг	Дапоксетин, 60 мг
Медианное значение	1,05 мин	1,72 мин	1,91 мин
Различие по сравнению с плацебо [95 % ДИ]		0,6 мин** [0,37, 0,72]	0,9 мин** [0,66, 1,06]
Среднее значение, вычисленное методом наименьших квадратов	1,7 мин	2,9 мин	3,3 мин
Различие по сравнению с плацебо [95 % ДИ]		1,2 мин** [0,59, 1,72]	1,6 мин** [1,02, 2,16]

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

**Различие было статистически значимым (значение $p \leq 0,001$).

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

IELT (мин)	Плацебо %	Дапоксетин, 30 мг %	Дапоксетин, 60 мг %
≥ 1,0	51,6	68,8	77,6
≥ 2,0	23,2	44,4	47,9
≥ 3,0	14,3	26,0	37,4
≥ 4,0	10,4	18,4	27,6
≥ 5,0	7,6	14,3	19,6
≥ 6,0	5,0	11,7	14,4
≥ 7,0	3,9	9,1	9,8
≥ 8,0	2,9	6,5	8,3

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

Значение удлинения IELT было соотнесено с исходным уровнем IELT, и было различным у отдельных пациентов. Клиническая значимость эффекта от приема дапоксетина была также продемонстрирована при помощи анализа исхода лечения, о котором сообщали различные пациенты, у которых проявлялся терапевтический эффект. Пациент с терапевтическим эффектом был определен как субъект, у которого имело место повышение контроля за эякуляцией как минимум на 2 категории, а также снижение уровня стресса в связи с эякуляцией как минимум на 1 категорию. У большего процента субъектов в каждой из групп, принимавших дапоксетин, по сравнению с плацебо, терапевтический эффект развился в конце 12 или 24 недели исследования, что являлось статистически достоверным. В группах участников, принимавших дапоксетин в дозах 30 мг (11 % – 95 % ДИ [7,24; 14,87]) и 60 мг (16,4 % – 95 % ДИ [13,01; 19,75]), на 12 неделе имел место больший процент пациентов с терапевтическим эффектом по сравнению с группой участников, принимавших плацебо (объединенный анализ).

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

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

Распределение

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

Биотрансформация

Исследования *in vitro* позволяют предположить, что дапоксетин биотрансформируется многими ферментами печени и почек, особенно CYP2D6, CYP3A4 и ФМО1. После перорального приема ¹⁴C-дапоксетина последний активно биотрансформировался с образованием множества метаболитов, с вовлечением, прежде всего, следующих путей биотрансформации: N-окисление, N-деметилирование, гидроксирование нафтила, глюкуронирование и сульфатирование. Имеется свидетельство о наличии пресистемного эффекта первого прохождения после приема внутрь. Исследования связывания и переноса *in vitro* подтверждают, что N-оксид дапоксетина неактивен. Дополнительные метаболиты, включая дезметилдапоксетин и дидезметилдапоксетин, составляли менее 3 % от общего количества веществ в плазме, связанных с действующим веществом. Данные исследований связывания, проведенные *in vitro*, показали, что дезметилдапоксетин и дапоксетин обладают одинаковой эффективностью, а активность дидезметилдапоксетина составляет приблизительно 50 % от активности дапоксетина (см. раздел 5.1.). Концентрация свободного дезметилдапоксетина (AUC и C_{max}) составляет, соответственно, 50 % и 23 % от концентрации свободного дапоксетина.

Элиминация

Метаболиты дапоксетина выводятся в основном почками в виде конъюгатов. Неизмененное активное вещество в моче не обнаруживается. После перорального приема начальный (диспозиционный) период полувыведения (T_{1/2}) дапоксетина составляет приблизительно 1,5 часа, уровень в плазме составляет менее 5 % от пиковой концентрации через 24 часа после приема, а конечный T_{1/2} составляет около 19 часов. Конечный T_{1/2} дезметилдапоксетина составляет примерно 19 часов.

Фармакокинетика у особых категорий пациентов

Метаболит дезметилдапоксетин усиливает фармакологический эффект дапоксетина, особенно, если концентрация его повышена. Ниже продемонстрировано повышение параметров активной фракции в некоторых группах пациентов. Она представляет собой сумму концентраций свободного дапоксетина и дезметилдапоксетина. Дезметилдапоксетин и дапоксетин обладают одинаковой эффективностью. Предварительные расчеты позволяют предполагать такое же распределение дезметилдапоксетина в ЦНС, однако неизвестно, так ли это.

Раса

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

Пожилый возраст (≥ 65 лет)

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

Почечная недостаточность

Клиническое фармакологическое исследование однократного применения дапоксетина в дозе 60 мг было проведено у пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина (КК) от 50 до 80 мл/мин), средней (КК от 30 до < 50 мл/мин) и тяжелой (КК < 30 мл/мин)

степени, а также у субъектов с нормальной функцией почек ($КК > 80$ мл/мин). Явной тенденции к повышению AUC дапоксетина при нарушении функции почек не выявлено. У субъектов с нарушением функции почек тяжелой степени AUC было приблизительно в 2 раза выше, чем у субъектов с нормальной функцией почек, хотя у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени данные ограничены. У пациентов, находящихся на почечном диализе, оценка фармакокинетики дапоксетина не проводилась (см. разделы 4.2. и 4.3.).

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести $C_{\max}$ несвязанного дапоксетина снижалась на 28 %, AUC не изменялась. $C_{\max}$ и AUC активной фракции (сумма несвязанных фракций дапоксетина и дезметилдапоксетина) снижались на 30 % и 5 % соответственно. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести $C_{\max}$ несвязанного дапоксетина обычно не изменяется (снижается в пределах 3 %), AUC увеличивается на 66 %. $C_{\max}$ несвязанной активной фракции дапоксетина была неизменна, а AUC – увеличена в 2 раза. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести $C_{\max}$ несвязанного дапоксетина была снижена на 42 %, а AUC несвязанного дапоксетина была увеличена примерно на 223 %. $C_{\max}$ и AUC активной фракции изменялись подобным образом (см. разделы 4.2. и 4.3.).

Полиморфизм CYP2D6

В клиническом фармакологическом исследовании однократного применения концентрация дапоксетина в дозе 60 мг, концентрация в плазме крови была выше у слабых метаболизаторов CYP2D6, чем у активных метаболизаторов CYP2D6 (приблизительно $C_{\max}$ – на 31 %, $AUC_{0-\infty}$ дапоксетина – на 36 %, $C_{\max}$ – на 98 %, $AUC_{0-\infty}$ дезметилдапоксетина – на 161 %). Значение $C_{\max}$ активной фракции препарата Дапоксетин-С3 может быть повышено приблизительно на 46 %, а AUC – приблизительно на 90 %. Данное повышение может увеличить частоту и усугубить тяжесть нежелательных реакций, зависящих от дозы (см. раздел 4.2.). При приеме препарата Дапоксетин-С3 у пациентов с низкой активностью CYP2D6 особое внимание следует обратить на безопасность при совместном приеме других лекарственных препаратов, которые могут ингибировать биотрансформацию дапоксетина, таких как ингибиторы CYP3A4 средней выраженности действия и сильные ингибиторы CYP3A4 (см. разделы 4.2. и 4.3.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

лактозы моногидрат (сахар молочный)
кроскармеллоза натрия (примеллоза)
целлюлоза микрокристаллическая 102
кремния диоксид коллоидный (аэросил)
магния стеарат

Оболочка таблетки

гипромеллоза
полисорбат-80 (твин-80)
тальк
титана диоксид Е 171
краситель железа оксид желтый Е 172

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 4, 6, 8, 10 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 20 таблеток в банки полимерные типа БП из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления или во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления.

Каждую банку, флакон, 1 контурную ячейковую упаковку по 4, 6, 8, 10 таблеток или 2 контурные ячейковые упаковки по 6 таблеток, или 2, 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Юридический адрес: 111524, г. Москва, вн.тер.г муниципальный округ Перово, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2

тел/факс: +7 (495) 137-80-22

электронная почта: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский, г.п. Кузьмоловское, гп. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4, к. 1

тел/факс: +7 (812) 309-21-77

электронная почта: safety@ns03.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10 ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Дапоксетин-СЗ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://ees.eaeunion.org/>