

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДАПОКСЕТИН-СЗ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Дапоксетин-СЗ

Международное непатентованное наименование: дапоксетин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

дозировка 30 мг:

действующее вещество: дапоксетина гидрохлорид – 33,6 мг

(в пересчете на дапоксетин) – 30 мг;

вспомогательные вещества (ядро): лактозы моногидрат (сахар молочный) – 44,0 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 4,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 102 – 14,9 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 2,5 мг, магния стеарат – 1,0 мг ;

вспомогательные вещества (оболочка): 3 мг (гипромеллоза – 1,64 мг; полисорбат-80 (твин-80) – 0,46 мг; тальк – 0,46 мг; титана диоксид Е 171 – 0,31 мг; краситель железа оксид желтый Е 172 – 0,13 мг)

дозировка 60 мг:

действующее вещество: дапоксетина гидрохлорид – 67,2 мг

(в пересчете на дапоксетин) – 60 мг;

вспомогательные вещества (ядро): лактозы моногидрат (сахар молочный) – 88,0 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 8,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 102 – 29,8 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 5,0 мг, магния стеарат – 2,0 мг ;

вспомогательные вещества (оболочка): 6 мг (гипромеллоза – 3,28 мг; полисорбат-80 (твин-80) – 0,92 мг; тальк – 0,92 мг; титана диоксид Е 171 – 0,62 мг; краситель железа оксид желтый Е 172 – 0,26 мг)

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа: средство лечения преждевременной эякуляции

Код АТХ: G04BX14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Дапоксетин представляет собой мощный селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) с концентрацией полумаксимального ингибирования (IC₅₀) 1,12 нМ, метаболизирующийся в организме до основных метаболитов – дезметилдапоксетина (IC₅₀ < 1,0 нМ) и дидезметилдапоксетина (IC₅₀ = 2,0 нМ), в равной степени или менее активных (дапоксетин-N-оксид (IC₅₀= 282 нМ)).

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

Механизм эякуляции регулируется в основном симпатической нервной системой. У крыс постганглионарные симпатические нервные волокна иннервируют семенные пузырьки, семявыносящий проток, предстательную железу, мышцы уретры и шейки мочевого пузыря, вызывая их скоординированное сокращение для достижения эякуляции. Дапоксетин влияет на рефлекс эякуляции на супраспинальном уровне в латеральных параганглиоцелочных ядрах, увеличивая латентный период и уменьшая длительность рефлекторной импульсации мотонейронов ганглиев промежности. Стимул, запускающий эякуляцию, генерируется в спинномозговом рефлекторном центре, который через ствол головного мозга контролируется несколькими ядрами головного мозга, в числе преоптического и паравентрикулярным.

Фармакокинетика

Всасывание

Дапоксетин быстро всасывается, и максимальная концентрация в плазме крови (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 уменьшает C_{max} дапоксетина (на 10 %) и на 12 % увеличивает AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и время достижения максимальной концентрации в плазме крови. Эти изменения клинически не значимы. Препарат Дапоксетин-СЗ можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Более 99 % дапоксетина связывается с белками плазмы *in vitro*. Активный метаболит – дезметилдапоксетин – связывается с белками плазмы крови на

98,5 %. Дапоксетин распределяется по организму со средним равновесным объемом распределения 162 л.

Метаболизм

Исследования *in vitro* позволяют предположить, что дапоксетин метаболизируется многими ферментами печени и почек, особенно CYP2D6, CYP3A4 и флавиносодержащей монооксигеназой (ФМ01) почек. В клиническом исследовании, в ходе которого изучался метаболизм ¹⁴C-дапоксетина, дапоксетин после перорального приема активно метаболизировался в основном путем N-окисления, N-деметилирования, гидроксилирования нафтогруппы, глюкуронизации и присоединения сульфогруппы. После перорального приема обнаружены признаки пресистемного метаболизма в печени. Основными компонентами, циркулирующими в плазме крови, были интактный дапоксетин и дапоксетин-N-оксид. В исследованиях *in vitro* обнаружено, что дапоксетин-N-оксид неактивен. Кроме того, обнаруживались дезметилдапоксетин и дидезметилдапоксетин в количестве менее 3 % от общего количества циркулирующих метаболитов дапоксетина. В исследовании *in vitro* установлено, что дезметилдапоксетин по активности сопоставим с дапоксетином, а дидезметилдапоксетин примерно в 2 раза менее активен, чем дапоксетин. Экспозиция (AUC и C_{max}) несвязанного дезметилдапоксетина составляла 50 % и 23 % от несвязанного дапоксетина соответственно.

Выведение

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

Фармакокинетика дапоксетина у особых популяций пациентов

Раса

Однократный прием дапоксетина в дозе 60 мг не выявил статистически достоверного различия показателей у представителей европеоидной расы, негроидной расы, латиноамериканцев и представителей монголоидной расы. Сравнение фармакокинетики дапоксетина у представителей европеоидной расы и японцев показало более высокие значения C_{max} 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)

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.

У пациентов с нарушением функции почек

Четкого увеличения AUC дапоксетина при снижении функции почек

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

У пациентов с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени 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 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.

Полиморфизм CYP2D6

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

Показания к применению

Препарат Дапоксетин-СЗ предназначен для лечения преждевременной эякуляции у мужчин в возрасте от 18 до 64 лет.

Препарат Дапоксетин-СЗ можно применять только у пациентов, соответствующих следующим критериям:

- интравагинальное время задержки эякуляции (ИВВЗЭ) < 2 минут;
- постоянно или регулярно возникающая эякуляция после минимальной сексуальной стимуляции перед, во время, или вскоре после полового проникновения, и наступающая раньше желаемого пациентом момента;
- выраженный личностный дистресс или затруднения в межличностных

отношениях вследствие преждевременной эякуляции;

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

Препарат 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 преждевременной эякуляции.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к дапоксетину и/или к любому вспомогательному веществу в составе препарата.
- Тяжелые заболевания сердца (например, хроническая сердечная недостаточность II-IV класса по NYHA, нарушения сердечной проводимости (блокада атриовентрикулярной проводимости или синдром слабости синусового узла); диагностированная ишемическая болезнь сердца; заболевания клапанов сердца.
- Одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) и прием дапоксетина в течение 14 дней после прекращения применения ингибитора МАО. Соответственно, ингибиторы МАО нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема препарата Дапоксетин-СЗ.
- Одновременный прием тиоридазина и в течение 14 дней после прекращения его применения. Соответственно, тиоридазин нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема препарата Дапоксетин-СЗ.
- Одновременный прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС); ингибиторов обратного захвата серотонина, норэпинефрина и трициклических антидепрессантов; других лекарственных препаратов, обладающих серотонинергическим действием (например, L-триптофана, триптанов, трамадола, линезолида, лития, препаратов зверобоя продырявленного [*Hypericum perforatum*]) и в течение 14 дней после прекращения применения этих препаратов. Соответственно, эти препараты нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема препарата Дапоксетин-СЗ.
- Одновременный прием с сильными ингибиторами СYP3A4, например, кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, нефазодоном, нелфинавиром, атазанавиром и т.д.
- У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести и тяжелой степени.
- У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени.
- У пациентов в возрасте младше 18 лет и старше 64 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности дапоксетина в указанных популяциях пациентов).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

- Синкопальное состояние в анамнезе.
- Маниакальное состояние или тяжелая депрессия в анамнезе.
- При наличии диагностированной или предполагаемой ортостатической гипотензии.
- Препарат Дапоксетин-СЗ нельзя применять у пациентов с манией/гипоманией или биполярным расстройством.

С осторожностью

- у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени или средней степени тяжести;
- 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.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Дапоксетин-СЗ не предназначен для применения у женщин.

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

Способ применения и дозы

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

Не следует начинать прием препарата с дозы 60 мг

Взрослые мужчины от 18 до 64 лет

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

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

Врач, назначающий препарат Дапоксетин-СЗ для лечения преждевременной

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

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.

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой степени или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется, но рекомендуется проявлять осторожность. Препарат Дапоксетин-СЗ не рекомендуется принимать пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пожилые пациенты (65 лет и старше)

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

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

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

Пациенты, получающие сильные или умеренно активные ингибиторы изофермента CYP3A4

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

Побочное действие

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

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований дапоксетина, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ:

	<u>Очень часто</u> ($\geq 1/10$)	<u>Часто</u> ($\geq 1/100 - <1/10$)	<u>Нечасто</u> ($\geq 1/1000 - <1/100$)	<u>Редко</u> ($\geq 1/10000 - <1/1000$)
<i>Нарушения психики</i>		Тревожность, возбуждение, беспокойность, необычные сновидения, снижение либидо	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, анаргозмия	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головокружение, головная боль	Сонливость, нарушение концентрации внимания, тремор, парестезия	Обморок, в том числе вазовагальный обморок, постуральное головокружение, акатизия, расстройство вкусового восприятия, гиперсомния, сонливость, седативный эффект, угнетение сознания	Головокружение при физической нагрузке, внезапное засыпание
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		Нечёткость зрения	Мидриаз, боль в глазах, нарушение зрения	

<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>		Звон в ушах	Вертиго	
<i>Нарушение со стороны сердца</i>			Прекращение активности синусового узла, синусовая брадикардия, тахикардия,	
<i>Нарушение со стороны сосудов</i>		«Приливы» крови (гиперемия кожи), повышение артериального давления	Снижение артериального давления, повышение систолического артериального давления, повышение диастолического артериального давления, ортостатическая гипотензия «приливы» жара	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		Заложенность носа, зевота		
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	тошнота	Диарея, рвота, запор, боли в области живота, боли в верхней части живота, диспепсия, метеоризм, дискомфорт в области желудка, вздутие живота, сухость во рту	Дискомфорт в животе, дискомфорт в эпигастральной области	Неотложные позывы к дефекации
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		Гипергидроз	Зуд, холодный пот	
<i>Нарушения со стороны половых органов</i>		Эректильная дисфункция	Отсутствие эякуляции, нарушение оргазма	у

			мужчин, мужская генитальная парестезия.	
Общие расстройства		Слабость, раздражительность.	Астения, чувство жара, ощущение тревоги, ощущение недомогания, чувство опьянения	

Описание отдельных нежелательных реакций

Обмороки с потерей сознания, с брадикардией или остановкой синусового узла наблюдались у пациентов при холтеровском мониторинге и были зарегистрированы в клинических исследованиях как связанные с применением дапоксетина. 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.

Частота случаев обморока и продромальных симптомов зависела от дозы, что было продемонстрировано у пациентов, получавших в клинических исследованиях дозы препарата, превышающие рекомендованные.

Эффекты при отмене препарата

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

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

Передозировка

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.

При передозировке следует, в случае необходимости, проводить стандартную поддерживающую терапию. Из-за значительного связывания препарата с

белками плазмы крови и большого объема распределения дапоксетина форсированный диурез, диализ, гемоперфузия и переливание крови вряд ли будут эффективны. Специфический антидот неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие с ингибиторами моноаминоксидазы

У пациентов, получавших одновременно СИОЗС и ингибитор моноаминоксидазы (МАО), описаны серьезные, иногда смертельные реакции, в том числе гипертермия, ригидность, миоклонус, расстройства вегетативной нервной системы с возможным быстрым колебанием показателей жизненных функций, а также изменение психического состояния, в том числе сильное возбуждение, прогрессирующее до делирия и комы. Эти реакции также наблюдались у пациентов, недавно прекративших прием СИОЗС и начавших лечение ингибиторами МАО. В некоторых случаях симптомы напоминали злокачественный нейрорептический синдром. Данные о совместном применении СИОЗС и ингибиторов МАО у животных позволяют предположить, что эти препараты могут синергически повышать артериальное давление и вызывать поведенческое возбуждение. Поэтому дапоксетин нельзя принимать одновременно с ингибиторами МАО и в течение 14 дней после прекращения их приема. Аналогично, ингибиторы МАО нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема дапоксетина.

Взаимодействие с тиоридазином

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

Препараты, обладающие серотонинергическим действием

Как и в случае одновременного применения с другими СИОЗС, применение дапоксетина одновременно с серотонинергическими препаратами (включая ингибиторы МАО, L-триптофан, триптаны, трамадол, линезолид, СИОЗС, ингибиторы захвата серотонина и норэпинефрина, 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 нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения применения дапоксетина.

Препараты, действующие на ЦНС

Применение дапоксетина одновременно с препаратами, действующими на

центральную нервную систему (например, противоэпилептические препараты, антидепрессанты, нейролептики, анксиолитики, снотворные препараты с седативным действием) у пациентов с преждевременной эякуляцией не изучалось. Поэтому рекомендуется проявлять осторожность при необходимости одновременного применения этих препаратов.

Влияние других препаратов на фармакокинетику дапоксетина

Исследования с использованием микросом печени, почек и кишечника человека *in vitro* показали, что дапоксетин метаболизируется преимущественно CYP2D6, CYP3A4 и флавинодержающей монооксигеназой 1 (ФМ01). Поэтому ингибиторы этих ферментов могут уменьшать клиренс дапоксетина.

Ингибиторы CYP3A4

Сильные ингибиторы CYP3A4

Прием кетоназола в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 7 дней увеличивал C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ дапоксетина (60 мг однократно) на 35 % и 99 % соответственно. С учетом доли несвязанного дапоксетина и дезметилдапоксетина, C_{max} активной фракции (сумма несвязанного дапоксетина и дезметилдапоксетина) 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, кетоназолом, итраконазолом, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, нефазодоном, нелфинавиром и атазанавиром противопоказано.

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. 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

Прием флуоксетина в дозе 60 мг/сут в течение 7 дней увеличивал 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 (сумма несвязанного дапоксетина и дезметилдапоксетина) 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. Поэтому рекомендуется проявлять осторожность при повышении дозы дапоксетина до 60 мг у пациентов, получающих активные ингибиторы CYP2D6, и у пациентов с низкой активностью CYP2D6.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ5)

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. Дапоксетин следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим ингибиторы ФДЭ5, из-за потенциально сниженной переносимости ортостатической гипотензии. Одновременное применение дапоксетина с ингибиторами ФДЭ5 может приводить к ортостатической гипотензии. Эффективность и безопасность дапоксетина у пациентов с преждевременной эякуляцией и эректильной дисфункцией, одновременно принимающих дапоксетин и ингибиторы ФДЭ5, не изучались.

Влияние дапоксетина на одновременно принимаемые лекарственные препараты

Тамсулозин

Однократный и многократный прием дапоксетина в дозах 30 мг и 60 мг пациентам, 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 альфа-адреноблокаторы, из-за потенциально сниженной у них переносимости ортостатической гипотонии.

Препараты, метаболизируемые CYP2D6

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

скорее всего, невелика.

Препараты, метаболизируемые CYP3A

Множественный 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, метаболизируемые в основном CYP3A и имеющие узкий терапевтический индекс.

Препараты, метаболизируемые CYP2C19

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

Препараты, метаболизируемые CYP2C9

Множественный 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.

Данных об эффектах длительного приема варфарина одновременно с дапоксетином нет. Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении дапоксетина пациентам, длительно принимающим варфарин. В исследовании фармакокинетики множественный прием дапоксетина (60 мг/сут в течение 6 дней) не влиял на фармакокинетику и фармакодинамику (ПВ и МНО) варфарина (25 мг однократно). Отмечались случаи патологических кровотечений при одновременном применении с СИОЗС.

Этанол

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

Особые указания

Общие

Дапоксетин можно применять только у пациентов с преждевременной эякуляцией, соответствующих критериям, указанным в разделе «Показания к применению». Дапоксетин нельзя применять мужчинам, которым не был поставлен диагноз преждевременной эякуляции. Безопасность применения препарата у мужчин без преждевременной эякуляции не установлена, данных о задержке эякуляции нет.

Прием вместе 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

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

Обморок

Пациентам следует избегать потенциально травмоопасных ситуаций, в частности, управления транспортными средствами или механизмами, в случае возникновения обморока или его продромальных симптомов, таких как головокружение или предобморочное состояние (см. раздел «Побочное действие»). У пациентов, получавших дапоксетин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, чаще отмечались продромальные симптомы, в том числе тошнота, головокружение/предобморочное состояние и повышенное потоотделение.

Наблюдавшиеся в клинических исследованиях случаи обморока, охарактеризованные как потеря сознания, с брадикардией или остановкой синусового узла у пациентов при холтеровском мониторинге, были отнесены на счет вазовагального происхождения, и большинство их имели место в течение первых 3 часов после приема, после первой дозы, или же были ассоциированы с медицинскими процедурами (забор крови, изменения положения тела, измерение артериального давления). Возможные продромальные симптомы, например, тошнота, головокружение, предобморочное состояние, сердцебиение, астения, спутанность сознания и повышенное потоотделение обычно также наблюдались в первые 3 часа после приема

препарата и часто предшествовали обмороку. Пациенты должны быть проинформированы о том, что в период лечения 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 реакций со стороны центральной нервной системы пациента следует предупредить о необходимости избегать потенциально травмоопасных ситуаций, включая управление автомобилем и другими механизмами.

Пациенты с риском сердечно-сосудистых заболеваний

В клинических исследованиях 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.

Ортостатическая гипотония

Перед началом терапии врач должен провести тщательное медицинское обследование, включая выяснение анамнеза ортостатических событий, а также ортостатическую пробу (измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений в положении сидя и стоя). В случае подтвержденных или предполагаемых ортостатических реакций в анамнезе следует избегать терапии 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. Кроме того, нужно проинформировать пациента о необходимости избегать резкого вставания после длительного лежания или сидения.

Ингибиторы СYP3A4 средней выраженности действия

Следует соблюдать осторожность при применении дапоксетина одновременно с ингибиторами СYP3A4 средней выраженности действия (эритромицин, кларитромицин, флуконазол, ампренавир, фосампренавир, апрепитант, верапамил, дилтиазем), а дозу препарата следует снизить до 30 мг.

Сильные ингибиторы CYP2D6

Рекомендуется проявлять осторожность при повышении дозы дапоксетина до 60 мг у пациентов, получающих сильные 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 реакций.

Самоубийство/ суицидальные мысли

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

Мания

Дапоксетин 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 дапоксетина 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

Применение дапоксетина у пациентов моложе 18 лет и старше 65 лет противопоказано, так как отсутствуют клинические данные по эффективности и безопасности применения дапоксетина у этих популяций пациентов.

Сопутствующая депрессия и/или психические расстройства

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

ощущениях, и при появлении признаков и симптомов депрессии в ходе лечения дапоксетин следует отменить.

Кровотечение

При применении СИОЗС описаны случаи кровотечения. Рекомендуется проявлять осторожность при приеме 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.

Нарушение функции почек

Дапоксетин не рекомендуется принимать пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени, пациентам с почечной недостаточностью легкой степени или средней степени тяжести следует проявлять осторожность.

Синдром «отмены»

Имеются данные о том, что резкая отмена СИОЗС, длительно применявшихся для лечения хронических депрессивных расстройств, приводит к следующим симптомам: снижение настроения, раздражительность, возбуждение, головокружение, нарушения чувствительности (например, парестезия в виде ощущения удара электротоком), тревожность, спутанность сознания, головная боль, сонливость, эмоциональная нестабильность, бессонница, гипомания.

В клиническом исследовании, проведенном для оценки эффекта «отмены» дапоксетина после 60 дней приема в дозе 60 мг ежедневно у пациентов с преждевременной эякуляцией, не было выявлено признаков синдрома «отмены». После перевода пациентов на плацебо после ежедневного приема дапоксетина обнаруживались лишь незначительные симптомы «отмены» в виде слабой или умеренно выраженной бессонницы и головокружения.

Другие виды сексуальной дисфункции

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

Лекарственные средства с вазодилатирующими свойствами

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

Нарушения со стороны органа зрения

На фоне применения дапоксетина отмечались такие 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.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Дапоксетин оказывает незначительное или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию механизмов. При приеме дапоксетина описаны случаи головокружения, нарушения внимания, обморока, нечеткости зрения, сонливости. Следует предупредить пациента о необходимости избегать ситуаций, при которых возможно получение травмы, включая управление транспортными средствами и обслуживание механизмов. Одновременное употребление алкоголя и дапоксетина может усиливать связанные с алкоголем нейрокогнитивные эффекты и может также повышать риск развития нейрокардиогенных нежелательных реакций, таких как обморок, что, в свою очередь, увеличивает травмоопасность. Таким образом, пациентам следует рекомендовать избегать одновременного употребления алкоголя при применении препарата Дапоксетин-СЗ.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг и 60 мг

По 4, 6, 8, 10 таблеток в упаковки ячейковые контурные.

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 упаковку ячейковую контурную по 4, 6, 8, 10 таблеток, или 2 упаковки ячейковые контурные по 6 таблеток, или 2, 3 упаковки ячейковые контурные по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

НАО «Северная звезда», Россия

188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмолдовское городское поселение, г.п. Кузьмолдовский, ул. Заводская, д. 4;

д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2
тел/факс: (812) 309-21-77.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителя

НАО «Северная звезда», Россия

Юридический адрес предприятия-производителя:

111524, г. Москва, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, этаж 2, помещ. 47

Адрес производителя и принятия претензий:

188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район,
Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4;

д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2

тел/факс: (812) 309-21-77.

Генеральный директор
НАО «Северная звезда»

Е.В. Чуглина