

Rohet 90 (Дапоксетин) – инструкция

Фармакологическая группа вещества Rohet 90

Регуляторы потенции

Нозологическая классификация (МКБ-10)

F52.4 Преждевременная эякуляция

Код CAS

119356-77-3

Фармакология

Фармакологическое действие - нормализующее половую функцию.

Фармакологическое действие

Предполагается, что механизм действия Rohet 90 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. Постганглионарные симпатические нервные волокна иннервируют семенные пузырьки, семявыносящий проток, предстательную железу, мышцы уретры и шейки мочевого пузыря, вызывая их скоординированное сокращение для достижения эякуляции. Rohet 90 влияет на рефлекс эякуляции, увеличивая латентный период и уменьшая длительность рефлекторной импульсации мотонейронов ганглиев промежности. Стимул, запускающий эякуляцию, генерируется в спинномозговом рефлекторном центре, который через ствол головного мозга контролируется несколькими ядрами головного мозга, в т.ч. преоптическим и паравентрикулярным.

Фармакокинетика

Всасывание. Дапоксетин быстро всасывается и C_{max} достигается через 1–2 ч после приема. Абсолютная биодоступность равна 42% (диапазон 15–76%). После однократного перорального приема дапоксетина натошак в дозах 30 и 90 мг C_{max} вещества в плазме крови составляет 297 нг/мл (через 1,01 ч) и 498 нг/мл (через 1,27 ч) соответственно.

Прием жирной пищи умеренно уменьшает C_{max} дапоксетина (на 10%) и на 12% увеличивает AUC и T_{max} в плазме крови, однако степень всасывания дапоксетина при этом не изменяется — эти изменения клинически незначимы. Дапоксетин можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение. Более 99% дапоксетина связывается с белками плазмы *in vitro*. Активный метаболит — дезметилдапоксетин — связывается с белками плазмы крови на 98,5%. Дапоксетин быстро распределяется по организму со средним V_{ss} 162 л. При в/в введении у людей средний $T_{1/2}$ в начальной, промежуточной и терминальной фазах выведения составляет 0,1; 2,19 и 19,3 ч соответственно.

Метаболизм. Исследования *in vitro* позволяют предположить, что дапоксетин метаболизируется многими ферментами печени и почек, особенно CYP2D6, CYP3A4 и флавиносодержащей монооксигеназой (ФМО1) почек. В клиническом исследовании, в ходе которого изучался метаболизм ^{14}C -дапоксетина, дапоксетин после перорального приема активно метаболизировался в основном путем N-окисления, N-деметилирования, гидроксирования нафтотетрагруппы, 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 с мочой в виде конъюгатов. Неизмененное активное вещество в моче не обнаруживается. Дапоксетин быстро выводится, о чем свидетельствует низкая концентрация вещества в плазме крови (менее 5% от C_{max}) через 24 ч после приема дозы. При ежедневном приеме накопление вещества в организме минимально. При пероральном приеме конечный $T_{1/2}$ составляет примерно 19 ч.

Фармакокинетика у особых категорий пациентов

Раса. Однократный прием дапоксетина в дозе 90 мг не выявил статистически достоверного различия показателей у европейцев, лиц негроидной расы, латиноамериканцев и азиатов. Сравнение фармакокинетики дапоксетина у европейцев 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). Однократный прием дапоксетина в дозе 90 мг не выявил существенного различия показателей фармакокинетики

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

Нарушение функции почек. Однократный прием дапоксетина в дозе 90 мг не выявил зависимости между клиренсом креатинина и C_{\max} или $AUC_{0-\infty}$ дапоксетина у больных со слабым (С1 креатинина 50–80 мл/мл), умеренно выраженным (С1 креатинина от 30 до <50 мл/мин) и тяжелым (С1 креатинина <30 мл/мин) нарушением функции почек. 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 дапоксетина у больных с тяжелым нарушением функции почек ограничены. У больных, нуждающихся в гемодиализе, фармакокинетика дапоксетина не изучалась.

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

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

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

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

Применение вещества Дапоксетин

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

Противопоказания

Гиперчувствительность к дапоксетина гидрохлориду. Выраженные заболевания сердца (например сердечная недостаточность II–IV класса по NYHA, нарушения сердечной проводимости (блокада AV проводимости 2–3-й степени или синдром слабости синусового узла) при отсутствии постоянного кардиостимулятора, выраженная ишемическая болезнь сердца или поражение клапанного аппарата). Одновременный прием ингибиторов MAO и прием в течение 14 дней после прекращения их применения; аналогично ингибиторы MAO нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема дапоксетина. Одновременный прием тиоридазина и в течение 14 дней после прекращения его применения; аналогично тиоридазин нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема дапоксетина. Одновременный прием СИОЗС, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина и трициклических антидепрессантов и других ЛС, обладающих серотонинергическим действием (например L-триптофан, триптаны, трамадол, линезолид, литий, препараты зверобоя (*Hypericum perforatum*) и в течение 14 дней после прекращения приема этих ЛС; аналогично эти ЛС нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема дапоксетина. Одновременный прием с активными ингибиторами CYP3A4, например кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, нефазодоном, нелфинавиром, атазанавиром и т.д. Умеренно выраженные и тяжелые нарушения функции печени. Тяжелые нарушения функции почек. Дети и подростки моложе 18 лет.

В случае наличия в анамнезе установленной или предполагаемой ортостатической гипотензии, а также наличия в анамнезе мании/гипомании или биполярного расстройства следует избегать лечения дапоксетином.

Ограничения к применению

Слабые или умеренно выраженные нарушения функции почек; одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP2D6 и умеренными ингибиторами CYP3A4 у пациентов с генотипически низкой активностью изофермента CYP2D6 и пациентов с

высокой активностью изофермента CYP2D6 (в комбинации с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4); одновременное применение с ЛС, которые влияют на агрегацию тромбоцитов, и с антикоагулянтами из-за риска развития кровотечений.

Применение при беременности и кормлении грудью

Дапоксетин не предназначен для применения у женщин.

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

Неизвестно, выводится ли дапоксетин и его метаболиты с грудным молоком.

Побочные действия вещества Дапоксетин

В клинических исследованиях зарегистрированы следующие побочные действия, которые наблюдались часто и были дозозависимыми: тошнота (11 и 22,2% при приеме 30 и 90 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 и 4,1%). Самыми частыми явлениями, требовавшими отмены лечения, были тошнота (у 2,2% больных) и головокружение (1,2%).

Частота развития побочных эффектов определена как очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$).

Психические нарушения: часто — тревожность, агитация, беспокойность, необычные сновидения, снижение либидо; нечасто — депрессия, депрессивное настроение, состояние эйфории, перемены настроения, нервозность, безразличие, апатия, спутанность сознания, дезориентация, патологическое мышление, соматосенсорная амплификация, нарушение сна, инициальная инсомния, интрасомническое расстройство, ночные кошмары, бруксизм, потеря либидо, аноргазмия.

Со стороны ЦНС: очень часто — головокружение, головная боль; часто — сонливость, нарушение концентрации внимания, тремор, парестезия; нечасто — обморок, в т.ч. вазовагальный, постуральное головокружение, акатизия, извращение вкуса, гиперсомния, летаргия, седативное состояние, угнетение сознания; редко — головокружение при физической нагрузке, внезапное засыпание.

Со стороны органов зрения: часто — нечеткость зрения; нечасто — мидриаз, боль в области глаза, нарушение зрения.

Со стороны органов слуха и лабиринта: часто — звон в ушах; нечасто — вертиго.

Со стороны ССС: часто — приливы крови; нечасто — прекращение активности синусного узла, синусовая брадикардия, тахикардия, снижение АД, систолическая гипертензия; редко — приливы тепла.

Со стороны дыхательной системы: часто — заложенность носа, зевота.

Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота; часто — диарея, рвота, запор, боли в области живота, диспепсия, метеоризм, дискомфорт в области желудка, вздутие живота, сухость во рту.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — гипергидроз; нечасто — зуд, холодный пот.

Со стороны репродуктивной системы: часто — эректильная дисфункция; нечасто — отсутствие эякуляции, нарушение оргазма, в т.ч. аноргазмия у мужчин, парестезия половых органов мужчин.

Общее состояние: часто — слабость, раздражительность; нечасто — астения, чувство жара, ощущение тревоги, ощущение недомогания, чувство опьянения.

Изменения лабораторных показателей: часто — повышение АД; нечасто — увеличение ЧСС, увеличение дАД, увеличение ортостатического АД.

Описание отдельных побочных эффектов

Обмороки с потерей сознания, с брадикардией или остановкой синусного узла наблюдались у пациентов при холтеровском мониторинге и были зарегистрированы в клинических исследованиях. Данные нежелательные явления расценены как связанные с применением дапоксетина. Большинство случаев наблюдались в течение первых 3 ч после приема дапоксетина, после приема первой дозы или ассоциированы с медицинскими процедурами (забор крови, изменения положения тела, измерение АД). Продромальные симптомы часто предшествовали обмороку. Частота случаев обморока и продромальных симптомов зависела от дозы, что было продемонстрировано у пациентов, получавших более высокие дозы дапоксетина.

Эффекты при отмене дапоксетина

При внезапной отмене длительно применяемых СИОЗС для лечения хронических депрессивных расстройств отмечались следующие симптомы: дисфорическое состояние, раздражительность, ажитация, головокружение, сенсорные нарушения (например парестезия), тревожность, спутанность

сознания, головная боль, летаргия, эмоциональная лабильность, бессонница и гипомания. Результаты исследования безопасности показали более высокую частоту симптомов отмены в виде бессонницы и головокружения легкой и умеренной степени после отмены дапоксетина после 62 дней применения.

Взаимодействие

Ингибиторы МАО

У больных, получавших одновременно СИОЗС и ингибитор МАО, описаны серьезные, иногда смертельные реакции, в т.ч. гипертермия, ригидность, миоклонус, нестабильность вегетативной системы с возможным быстрым колебанием показателей жизненных функций, а также изменение психического состояния, в т.ч. сильное возбуждение, прогрессирующее до делирия и комы. Эти реакции также наблюдались у больных, недавно прекративших прием СИОЗС и начавших лечение ингибитором МАО. В некоторых случаях симптомы напоминали злокачественный нейрорептический синдром. Данные о совместном применении СИОЗС и ингибиторов МАО у животных позволяют предположить, что эти ЛС 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.

Тиоридазин

Тиоридазин удлиняет интервал QTc, что сопровождается желудочковой аритмией. Препараты типа дапоксетина, которые угнетают фермент CYP2D6, по-видимому, тормозят 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.

ЛС, обладающие серотонинергическим действием

Как и в случае СИОЗС, прием дапоксетина одновременно с серотонинергическими ЛС(включая ингибиторы МАО, L-триптофан, триптаны, трамадол, линезолит, СИОЗС, ингибиторы захвата серотонина и норадреналина, литий и препараты зверобоя (*Hypericum perforatum*) может повышать частоту серотонинергических побочных эффектов. Дапоксетин нельзя принимать одновременно с другими СИОЗС, ингибиторами МАО и другими серотонинергическими ЛС и в течение 14 дней после прекращения

приема этих ЛС. Аналогично эти ЛС нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема дапоксетина.

ЛС, действующие на ЦНС

Прием дапоксетина одновременно с ЛС, действующими на ЦНС, у пациентов с преждевременной эякуляцией не изучался. Рекомендуется проявлять осторожность при необходимости одновременного приема этих ЛС.

Влияние других ЛС на дапоксетин

Исследования с использованием микросом печени, почек и кишечника человека *in vitro* показали, что дапоксетин метаболизируется преимущественно CYP2D6, CYP3A4 и FM01. Поэтому ингибиторы этих ферментов могут уменьшать клиренс дапоксетина.

Ингибиторы CYP3A4

Активные ингибиторы CYP3A4. Прием кетоконазола в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 7 дней увеличивал C_{\max} и $AUC_{0-\infty}$ дапоксетина (90 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 активных ингибиторов CYP3A4 может увеличиваться примерно на 25%, а AUC может удваиваться. Это увеличение C_{\max} и AUC активной фракции может быть значительно более выражено в субпопуляции пациентов, не имеющих функционально активного фермента CYP2D6, а также при одновременном приеме активных ингибиторов CYP2D6.

Дапоксетин нельзя принимать одновременно с активными ингибиторами CYP3A4, например кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, нефазодоном, нелфинавиром и атазанавиром.

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

Активные ингибиторы CYP2D6

Прием флуоксетина в дозе 90 мг/сут в течение 7 дней увеличивал C_{\max} и $AUC_{0-\infty}$ дапоксетина (90 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 активных ингибиторов CYP2D6 может увеличиваться примерно на 50%, а AUC может удваиваться. Это увеличение C_{\max} и AUC активной фракции близко к ожидаемому у пациентов с низкой активностью CYP2D6 и может приводить к повышению частоты и тяжести дозозависимых нежелательных реакций. Поэтому рекомендуется проявлять осторожность при повышении дозы дапоксетина до 90 мг у больных, получающих активные ингибиторы CYP2D6, и у больных с низкой активностью CYP2D6.

ЛС, метаболизирующиеся изоферментами CYP1A и CYP2B6

На основании сравнительных данных C_{\max} дапоксетина при приеме дозы 90 мг и концентрации дапоксетина при 50% ингибировании (IC_{50}) изофермента CYP1A2 *in vitro* сделан вывод, что не ожидается влияние дапоксетина на концентрацию одновременно назначаемых ЛС, метаболизирующихся данным изоферментом. Влияние дапоксетина на изофермент CYP2B6 не изучалось.

Ингибиторы ФДЭ-5

Была изучена фармакокинетика дапоксетина, принимаемого в дозе 90 мг одновременно с тадалафилом (20 мг) или силденафилом (100 мг). Тадалафил не влиял на фармакокинетику дапоксетина. Силденафил незначительно увеличивал $AUC_{0-\infty}$ и C_{\max} дапоксетина (соответственно на 22 и 4%), что считается клинически незначимым. Дапоксетин следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим ингибиторы ФДЭ-5, из-за возможно сниженной толерантности этих больных к ортостатической гипотонии.

Влияние дапоксетина гидрохлорида на одновременно принимаемые ЛС

Тамсулозин. Однократный и многократный прием дапоксетина в дозах 30 и 90 мг больными, 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 комбинации тамсулозина с дапоксетином 30 или 90 мг. Дапоксетин следует с осторожностью назначать больным, принимающим альфа-адреноблокаторы, из-за возможно сниженной толерантности этих больных к ортостатической гипотонии.

ЛС, метаболизируемые CYP2D6

Многократный прием дапоксетина (90 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 только дезипрамина. Дапоксетин может аналогично повышать концентрацию в плазме крови и других ЛС, метаболизируемых CYP2D6. Клиническая значимость этого, скорее всего, невелика.

ЛС, метаболизируемые CYP3A

Множественный прием дапоксетина (90 мг/сут в течение 6 дней) уменьшал $AUC_{0-\infty}$ мидазолама (8 мг однократно) примерно на 20% (диапазон от -90% до +18%). Клиническая значимость этого явления у большинства больных, скорее всего, невелика. Однако повышение активности CYP3A может иметь клиническое значение у некоторых больных, одновременно принимающих ЛС, метаболизируемые в основном CYP3A, и имеющие узкое терапевтическое окно.

ЛС, метаболизируемые CYP2C19

Множественный прием дапоксетина (90 мг/сут в течение 6 дней) не влиял на фармакокинетику омепразола (40 мг однократно). Дапоксетин вряд ли влияет на фармакокинетику других субстратов CYP2C19.

ЛС, метаболизируемые CYP2C9

Множественный прием дапоксетина (90 мг/сут в течение 6 дней) не влиял на фармакокинетику и фармакодинамику глибенкламида (5 мг однократно). Дапоксетин вряд ли влияет на фармакокинетику и других субстратов CYP2C9.

Ингибиторы ФДЭ-5

По результатам исследования дапоксетин (90 мг) не влиял на фармакокинетику тадалафила (20 мг) и силденафила (100 мг).

Варфарин

Данных об эффектах длительного приема варфарина одновременно с дапоксетином нет. Рекомендуется проявлять осторожность при назначении дапоксетина больным, длительно принимающим варфарин. В исследовании фармакокинетики множественный прием дапоксетина (90 мг/сут в течение 6 дней) не влиял на фармакокинетику и фармакодинамику (ПВ и МНО) варфарина (25 мг однократно).

Этанол

Однократный прием этанола (0,5 г/кг или примерно 2 дозы) не влиял на фармакокинетику дапоксетина (90 мг однократно) и наоборот.

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

Передозировка

В клинических исследованиях случаев передозировки не описано.

Прием дапоксетина в дозе до 240 мг (2 дозы по 120 мг с интервалом в 3 ч) не вызывал непредвиденных нежелательных явлений. В целом, симптомы передозировки СИОЗС включают серотонинергические реакции, в т.ч. 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 дапоксетина с белками плазмы крови и большого V_d дапоксетина гидрохлорида форсированный диурез, диализ, гемоперфузия и переливание крови вряд ли будут эффективны. Специфический антидот неизвестен.

Пути введения

Внутрь.

Меры предосторожности вещества Дапоксетин

Общие. Дапоксетин предназначен только для мужчин с преждевременной эякуляцией. Безопасность применения у мужчин без преждевременной эякуляции не установлена, данных о задержке эякуляции нет.

Прием вместе с наркотическими средствами. Пациентам следует рекомендовать не принимать дапоксетин вместе с наркотическими средствами. Одновременный прием дапоксетина с ЛС, обладающими серотонинергической активностью, например кетамином,

метилендиоксиметамфетамином (МДМА) и диэтиламидом лизергиновой кислоты (ЛСД), может приводить к потенциально серьезным реакциям, включая (но не ограничиваясь) аритмию, гипертермию и серотониновый синдром. Прием дапоксетина совместно с седативными средствами, например опиатами или бензодиазепинами, может усиливать сонливость и головокружение.

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

Обморок. Частота обморока в клинических исследованиях дапоксетина зависела от категории пациентов и колебалась в пределах от 0,06% (для дозы 30 мг) до 0,23% (для дозы 90 мг) до 0,64% (для обеих доз вместе) в исследовании с участием здоровых добровольцев.

У пациентов, получавших дапоксетин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, чаще отмечались продромальные симптомы, в т.ч. тошнота, головокружение/чувство легкости в голове и потливость. При дозе дапоксетина 30 мг частота тошноты равнялась 11%, частота головокружения — 5,8%, гипергидроза — 0,8%. При дозе дапоксетина 90 мг эти цифры составляли 21,2; 11,7 и 1,5% соответственно. Частота обмороков и возможных продромальных симптомов была дозозависимой, о чем свидетельствуют более высокие показатели у пациентов, получавших более высокие дозы, чем максимальная рекомендуемая суточная доза 90 мг.

Наблюдавшиеся в клинических исследованиях случаи обморока были расценены как имеющие вазовагальную природу. Большинство таких случаев имели место в течение первых 3 ч после приема первой дозы либо были связаны с проведением процедур исследования в клинических условиях (например взятие образца крови, резкое вставание, измерение АД). Возможные продромальные симптомы, например тошнота, головокружение, чувство легкости в голове, сердцебиение, астения, спутанность сознания и потливость, обычно также наблюдались в первые 3 ч после приема 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 получения серьезной травмы при падении из-за потери сознания. При появлении возможных продромальных симптомов пациент сразу должен лечь так, чтобы голова оказалась ниже туловища, или сесть, опустив голову между колен, и оставаться в этой позе до исчезновения

симптомов. При появлении обморока или других эффектов со стороны ЦНС пациента следует предупредить о необходимости избегать потенциально травмоопасных ситуаций, включая вождение автомобиля и управление опасными механизмами. Сочетание дапоксетина с приемом алкоголя может усиливать нейрокардиогенные побочные эффекты, в т.ч. обморок, что повышает риск случайной травмы; поэтому пациентам следует рекомендовать воздержаться от приема алкоголя в период лечения дапоксетином.

Пациенты с риском сердечно-сосудистых заболеваний. В клинических исследованиях дапоксетина не участвовали больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями. У больных с органическими заболеваниями сердца и сосудов (например обструкцией выброса крови из сердца, поражением клапанного аппарата, стенозом сонной артерии, атеросклерозом 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 больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ортостатическая гипотония. В клинических исследованиях описаны случаи ортостатической гипотонии. Врач должен заранее проинформировать пациента о том, что при появлении возможных продромальных симптомов, например чувства легкости в голове сразу после вставания, следует немедленно лечь так, чтобы голова оказалась ниже туловища, или сесть, опустив голову между колен, и оставаться в этой позе до исчезновения симптомов. Кроме того, нужно проинформировать пациента о необходимости избегания резкого вставания после длительного лежания или сидения. Кроме того, дапоксетин следует с осторожностью назначать больным, принимающим сосудорасширяющие препараты (например альфа-адреноблокаторы, нитраты, ингибиторы ФДЭ-5), из-за возможной сниженной толерантности таких больных к ортостатическому действию дапоксетина.

Умеренно активные ингибиторы CYP3A4. При приеме дапоксетина одновременно с умеренно активными ингибиторами CYP3A4 (эритромицин, кларитромицин, флуконазол, ампренавир, фосампренавир, апрепитант, верапамил, дилтиазем) дозу дапоксетина следует снизить до 30 мг, необходимо проявлять осторожность.

Активные ингибиторы CYP2D6. Рекомендуется проявлять осторожность при повышении дозы дапоксетина до 90 мг у больных, получающих активные ингибиторы CYP2D6, и у больных с низкой активностью CYP2D6, т.к. при этом может повышаться уровень системного воздействия дапоксетина с соответствующим увеличением частоты и тяжести дозозависимых нежелательных явлений.

Самоубийство/суицидальные мысли. В краткосрочных исследованиях антидепрессанты, включая СИОЗС, по сравнению с плацебо сильнее повышали риск самоубийства и появления суицидальных мыслей у детей и подростков с генерализованной депрессией и другими психическими расстройствами. У взрослых старше 24 лет такого эффекта не обнаружено. В клинических исследованиях дапоксетина для лечения преждевременной эякуляции четких данных о связи суицидальных мыслей с лечением не получено.

Мания. Дапоксетин нельзя принимать больным, 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 больным с нестабильной эпилепсией, при появлении судорог дапоксетин следует отменить. За больными с контролируемой эпилепсией требуется тщательное наблюдение.

Дети и подростки моложе 18 лет. Дапоксетин нельзя принимать пациентам моложе 18 лет.

Сопутствующая депрессия и 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 норадреналина. Не рекомендуется прекращать лечение депрессии или тревожности для начала лечения дапоксетином. Дапоксетин не предназначен для лечения психических расстройств (например шизофрения или депрессия), его не следует принимать мужчинам с этими заболеваниями, поскольку при этом нельзя исключить усиление 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 ЛС, влияющими на функцию тромбоцитов (например атипичные нейролептики, фенотиазины, ацетилсалициловая кислота, НПВС, антикоагулянты), а также у больных с кровотечениями или нарушением свертываемости крови в анамнезе.

Нарушение функции почек. Дапоксетин не рекомендуется принимать больным с тяжелым нарушением функции почек, у больных с умеренно

выраженным и легким нарушением функции почек следует проявлять осторожность.

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

В клиническом исследовании, проведенном для оценки эффекта отмены дапоксетина после 62 дней приема в дозе 90 мг (ежедневно или по потребности) у пациентов с преждевременной эякуляцией, не выявлено признаков синдрома отмены. После перевода пациентов на плацебо после ежедневного приема дапоксетина обнаружены лишь незначительные симптомы отмены в виде слабой или умеренно выраженной бессонницы и головокружения. Аналогичные результаты получены и в другом клиническом исследовании с двойным слепым контролем с недельным периодом оценки эффектов отмены после 24 недприменения дапоксетина в дозе 30 или 90 мг по потребности.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механическими средствами. При приеме дапоксетина описаны случаи головокружения, нарушения внимания, обморока, нечеткости зрения, сонливости. Следует предупредить пациента о необходимости избегать ситуаций, при которых возможно получение травмы, включая вождение автомобиля и управление опасными механизмами.

Особые указания

Таблетки противопоказаны при дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.