

Склад

діюча речовина: дапоксетин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дапоксетину гідрохлориду еквівалентно дапоксетину 30 або 60 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, покриття Opadry Grey 20G275000;

склад покриття Opadry Grey 20G275000: гідроксипропілцелюлоза, макрогол 400, макрогол 6000, тальк, титану діоксид (E 171), заліза оксид чорний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172).

Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

30 мг: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою сірого кольору, з лінією розлому з одного боку і тисненням «30» з іншого боку;

60 мг: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою сірого кольору, з лінією розлому з одного боку і тисненням «60» з іншого боку.

Фармакотерапевтична група

Інші урологічні засоби. Код АТХ G04B X14.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Дапоксетин є сильнодіючим селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Еякуляція у людини регулюється насамперед симпатичною нервовою системою. Еякуляцію запускає спінальний рефлекторний центр за участю стовбура мозку, на який має первинний вплив низка ядер мозку (медіальні преоптичні і паравентрикулярні ядра). Механізм дії дапоксетину при передчасній еякуляції пов'язаний імовірно, з інгібуванням зворотного захоплення серотоніну нейронами і подальшим посиленням впливу нейромедіаторів на пре- і постсинаптичні рецептори.

Клінічна ефективність і безпека.

Ефективність дапоксетину при лікуванні передчасної еякуляції була встановлена при проведенні 5 подвійних сліпих клінічних досліджень із контролем плацебо, у рамках яких був рандомізований загалом 6081 пацієнт. Вік пацієнтів був від 18 років. За 6 місяців до включення даних осіб у дослідження в них у більшості статевих актів була передчасна еякуляція. Передчасна еякуляція визначалася відповідно до діагностичних критеріїв DSM-IV (Керівництво з діагностики і статистики психічних розладів): короткий час настання еякуляції (латентний час інтравагінальної еякуляції [IELT, (Intravaginal Ejaculatory Latency Time – інтравагінальний латентний час еякуляції) інтравагінальної еякуляції] становить менше ніж 2 хвилини, що вимірювався з використанням секундоміра у 4 дослідженнях), слабкий контроль над еякуляцією, а також обумовлені даним станом значний стрес або складності в міжособистісних стосунках.

Особи з іншими видами статевої дисфункції, включаючи еректильну дисфункцію, а також особи, які застосовують інші лікарські засоби для лікування передчасної еякуляції, були виключені з усіх досліджень.

Результати всіх рандомізованих досліджень зіставні. Ефективність спостерігалася після 12 тижнів лікування. Одне дослідження включало пацієнтів як з країн ЄС, так і з інших країн, лікування тривало 24 тижні. У дослідженні 1162 пацієнти були рандомізовані: 385 пацієнтів приймали плацебо, 388 пацієнтів приймали дапоксетин 30 мг у разі потреби, 389 пацієнтів приймали дапоксетин 60 мг у разі потреби. Середнє значення і середній IELT у кінці дослідження наведені в таблиці 1, а загальний розподіл пацієнтів, які досягли принаймні певного рівня середнього показника IELT у кінці дослідження наведені в таблиці 2. Інші дослідження та сукупний аналіз даних на 12-му тижні дали схожі результати.

Таблиця 1

Середнє значення та медіана показника IELT у кінці дослідження, обчислені методом найменших квадратів*

Середній IELT	Плацебо, хв	Дапоксетин 30 мг, хв	Дапоксетин 60 мг, хв
Медіана	1,05	1,72	1,91
Різниця порівняно з плацебо [95 % CI]		0,6 ** [0,37; 0,72]	0,9 ** [0,66; 1,06]
Середнє значення, обчислене методом найменших квадратів	1,7	2,9	3,3
Різниця порівняно з плацебо [95 % CI]		1,2 ** [0,59; 1,72]	1,6 ** [1,02; 2,16]

* Фонове (вихідне) значення, перенесене на пацієнтів, стосовно яких немає початкових даних.

** Різниця була статистично значущою (значення $p \leq 0,001$).

Таблиця 2

Пацієнти, які досягли принаймні характерного рівня середнього IELT в кінці дослідження*

IELT (хвилини)	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

* Вихідне значення, перенесене на пацієнтів з відсутністю вихідних даних.

Величина подовження IELTS була пов'язана із вихідним IELTS і була непостійною в окремих пацієнтів: клінічна значимість ефективності лікування дапоксетином продемонстрована у наведених показниках ефективності та аналізі даних пацієнтів із терапевтичним ефектом.

Пацієнт із терапевтичним ефектом визначався як такий, що мав принаймні 2 категорію збільшення в контролі еякуляції плюс принаймні 1 категорію зменшення розладів еякуляції. Статистично терапевтичний ефект мали більшість пацієнтів у кожній із груп пацієнтів, які застосовували дапоксетин порівняно з плацебо-групою в кінці дослідження: тиждень 12 або 24. Спостерігався більш високий відсоток пацієнтів з терапевтичним ефектом у групі прийому дапоксетину 30 мг (11,1-95 % CI [7,24; 14,87]) і дапоксетину 60 мг (16,4-95 % CI [13,01; 19,75]), порівняно із групою плацебо на 12 тижні (узагальнений аналіз).

Клінічне значення ефекту від застосування дапоксетину представлено на прикладі групи для вимірювання результату *Загального клінічного враження пацієнта* (CGIC), у якій пацієнтів попросили порівняти їх передчасну еякуляцію із самого початку дослідження, з градацією відповідей: від «набагато краще» до «набагато гірше». У кінці дослідження (тиждень 24) 28,4 % (група 30 мг) і 35,5 % (група 60 мг) пацієнтів повідомили, що їх стан став кращим або набагато кращим порівняно з 14 % пацієнтів у групі плацебо. Також 53,4 % і 65,6 % пацієнтів, які приймали дапоксетин 30 мг і 60 мг відповідно, повідомили, що їх стан був принаймні дещо кращим порівняно з 28,8 % у групі плацебо.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Дапоксетин швидко всмоктується і досягає максимальної концентрації у плазмі крові (C_{max}) приблизно через 1-2 години після прийому таблетки. Абсолютна біодоступність становить 42 % (діапазон 15-76 %), а в діапазоні від 30 мг до 60 мг C_{max} і AUC (площа під кривою «концентрація-час») підвищувалися пропорційно дозі. Після багаторазового прийому значення AUC для дапоксетину і активного метаболіту десметилдапоксетину збільшилися приблизно на 50 % порівняно зі значеннями AUC після прийому препарату в одноразовій дозі. Вживання жирної їжі незначно знижувало C_{max} (на 10 %) і незначно підвищувало AUC дапоксетину (на 12 %), а також злегка подовжував час досягнення C_{max} дапоксетину. Ці зміни не були клінічно значущими. Препарат Дапігра можна приймати незалежно від вживання їжі.

Розподіл. Більше 99 % дапоксетину *in vitro* зв'язується з білками сироватки у людини. Активний метаболіт десметилдапоксетин зв'язується з білками на 98,5 %. Середній об'єм розподілу дапоксетину в рівноважному стані становить 162 л.

Біотрансформація. За даними досліджень *in vitro* дапоксетин метаболізується численними ферментними системами у тканини печінки і нирок (насамперед CYP2D6, CYP3A4) і флавін, що містить монооксигеназу (FMO1). Дапоксетин після перорального прийому ^{14}C активно метаболізується з утворенням численних метаболітів із залученням насамперед таких шляхів біотрансформації: N-окислення, N-деметилування, гідроксилування нафтилу, глюкуронізації і сульфатування. Є

свідчення про наявність пресистемного ефекту першого проходження після прийому внутрішньо.

Більшість речовин, які циркулюють у плазмі крові, являли собою інтактний дапоксетин і N-оксид дапоксетину. Дані досліджень зв'язування та транспорту, проведені *in vitro*, показали, що N-оксид дапоксетину неактивний. Додаткові метаболіти, включаючи десметилдапоксетин і дидесметилдапоксетин, становили менше 3 % від загальної кількості речовин у плазмі крові, зв'язаних із лікарським засобом. Дані досліджень зв'язування, проведені *in vitro*, показали, що десметилдапоксетин і дапоксетин мають однакову ефективність, а активність дидесметилдапоксетину становить приблизно 50 % активності дапоксетину. Концентрація вільного десметилдапоксетину (AUC і C_{max}) становить відповідно 50 % і 23 % концентрації вільного дапоксетину.

Виведення. Метаболіти дапоксетину виводяться насамперед із сечею як кон'югати. Активну речовину в незміненому стані у сечі не виявляли. Після перорального прийому початковий період напіврозпаду дапоксетину (фармакокінетика) становив приблизно 1,5 години, рівень у плазмі крові становив менше 5 % C_{max} через 24 години після прийому, а кінцевий період напіврозпаду становить приблизно 19 годин, як і кінцевий період напіврозпаду десметилдапоксетину.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів.

Метаболіт десметилдапоксетину сприяє фармакологічному ефекту дапоксетину, зокрема, коли вплив десметилдапоксетину збільшується. Нижче представлено збільшення показників активної фракції у деяких групах пацієнтів. Це підсумок вільного впливу дапоксетину і десметилдапоксетину. Десметилдапоксетину має таку ж силу дії, як і дапоксетин. Попередній розрахунок передбачає рівномірний розподіл десметилдапоксетину в ЦНС, але невідомо, чи буде це так.

Раса. Аналіз клінічної фармакології одноразової дози 60 мг дапоксетину не показав статистично значущих відмінностей у пацієнтів різних рас.

Аналіз дослідження клінічної фармакології після одноразового прийому дапоксетину в дозі 60 мг статистично значущої різниці між представниками латиноамериканців, а також європеїдної, негроїдної та монголоїдної рас не виявив. Клінічні дослідження, які були проведені для порівняння фармакокінетики дапоксетину у японців та європейців виявили, що у японців більш високий рівень дапоксетину у плазмі крові (на 10-20 %) (AUC і C_{max}) завдяки більш низькій масі тіла. Значущого клінічного ефекту, якщо концентрація трохи вища, не очікується.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

Аналіз фармакології досліджень одноразової дози 60 мг дапоксетину не показав істотних відмінностей у фармакокінетичних параметрах (C_{max} , AUC_{inf} , T_{max}) здорових літніх чоловіків і здорових молодих чоловіків. Ефективність та безпека не були встановлені для пацієнтів даної групи.

Пацієнти із порушеннями функції нирок.

Клінічне фармакологічне дослідження застосування одноразової дози 60 мг дапоксетину було проведено за участю пацієнтів з легким (кліренс креатиніну від 50 до 80 мл/хв), середнім (кліренс креатиніну від 30 до < 50 мл/хв) і тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) та пацієнтів із нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну > 80 мл/хв). Не спостерігалось тенденції до збільшення AUC дапоксетину зі зменшенням ниркової функції. AUC у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю була приблизно у 2 рази більша, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, хоча є обмежені дані щодо пацієнтів з

тяжкою нирковою недостатністю. Фармакокінетика дапоксетину не була оцінена у пацієнтів, які потребують гемодіалізу.

Пацієнти із порушеннями функції печінки.

У пацієнтів із помірними порушеннями функції печінки вільне значення C_{max} дапоксетину зменшується на 28 %, а вільне значення AUC залишається незмінним. Вільне значення C_{max} і AUC активної фракції (сума вільного впливу дапоксетину та десметилдапоксетину) було знижено на 30 % і 5 % відповідно. У пацієнтів із помірними порушеннями печінки вільне значення C_{max} дапоксетину майже не змінюється (зниження на 3 %) і вільне AUC збільшується на 66 %. Вільне значення C_{max} активної фракції дапоксетину та десметилдапоксетину було майже незмінним, а AUC – у 2 рази збільшено.

У пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю вільне значення C_{max} дапоксетину було знижено на 42 %, але вільне значення AUC було збільшено приблизно на 223 %. C_{max} і AUC активної фракції мали подібні зміни.

Поліморфізм CYP2D6.

Клінічне фармакологічне дослідження застосування одноразової дози 60 мг дапоксетину показало, що концентрація у плазмі крові в повільних метаболізаторів CYP2D6 була вищою, ніж у швидких метаболізаторів CYP2D6 (приблизно на 31 % вище для C_{max} , на 36 % вище для AUC_{inf} дапоксетину, на 98 % вище для C_{max} та на 161 % вище для AUC_{inf} десметилдапоксетину). Активна фракція дапоксетину може бути збільшена приблизно на 46 % щодо C_{max} і приблизно на 90 % щодо AUC. Це збільшення може призвести до більш високої захворюваності та серйозних дозозалежних побічних ефектів, таких як залежність від дози. Безпека застосування дапоксетину у повільних метаболізаторів CYP2D6 спричиняє особливу занепокоєність при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами, які можуть пригнічувати метаболізм дапоксетину, такими як помірні та сильні інгібітори CYP3A4.

Показання

Лікування передчасної еякуляції у дорослих чоловіків віком від 18 до 64 років.

Дапігра рекомендовано призначати тільки пацієнтам, які відповідають таким критеріям: • латентний час інтравагінальної еякуляції (IELT) становить менше ніж 2 хвилини; • персистуюча або повторна еякуляція після мінімальної сексуальної стимуляції перед, під час або незабаром після статевого проникнення, яка настає раніше бажаного для пацієнта моменту; • виражений стрес або труднощі, що виникали у міжособистісних взаємовідносинах як наслідок передчасної еякуляції;

недостатній контроль за настанням еякуляції;

початок передчасної еякуляції у більшості спроб здійснення статевого акту за останні 6 місяців. Дапігра слід приймати у разі потреби з метою лікування перед передбачуваним статевим актом. Препарат не можна призначати для затримки еякуляції чоловікам, яким не був поставлений діагноз передчасної еякуляції.

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

Серцева недостатність (II-IV класів за NYHA).

Порушення провідності, такі як AV-блокада або синдром слабкості синусового вузла.

Виражена ішемічна хвороба серця.

Виражена вада клапанів серця.

Наявність в анамнезі непритомності.

Наявність в анамнезі манії або тяжкої депресії.

Одночасний прийом інгібіторів моноаміноксидази (МАО) або якщо після припинення їх прийому пройшло менше 14 днів. Застосування препарату Дапігра слід припинити щонайменше за 7 днів до початку терапії інгібіторами МАО.

Одночасний прийом тіоридазину або протягом 14 днів після закінчення його прийому. Застосування препарату Дапігра слід припинити щонайменше за 7 днів до початку терапії тіоридазином.

Одночасний прийом СІЗЗС, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (СІЗЗСН), трициклічних антидепресантів (ТЦА) або інших лікарських засобів/препаратів рослинного походження із серотонінергічною дією [наприклад, L-триптофан, триптани, трамадол, лінезолід, літій, звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*)] або протягом 14 днів після відміни даних лікарських засобів/препаратів рослинного походження. Дані лікарські засоби/препарати рослинного походження не слід приймати протягом 7 днів після закінчення прийому препарату Дапігра.

Одночасний прийом сильнодіючих інгібіторів СYP3A4, таких як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, саквінавір, телітроміцин, нефазодон, нелфінавір, атазанавір тощо (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення функції печінки середнього або тяжкого ступеня.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Фармакодинамічні взаємодії.

Можлива взаємодія з інгібіторами МАО.

При прийомі СІЗЗС у комбінації з інгібіторами МАО зафіксовано виникнення серйозних реакцій, іноді з летальним наслідком, які включали гіпертермію, ригідність, міоклонію, розлади вегетативної нервової системи з можливим виникненням швидких змін життєво важливих функцій, а також змін психічного статусу, включаючи виражене збудження, що переходить у делірій і кому. Про такі реакції повідомлялося також у пацієнтів, які недавно закінчили прийом СІЗЗС і почали прийом інгібіторів МАО. Були окремі випадки із симптоматикою, що нагадує злаякісний нейрорептичний синдром. Дані щодо комбінованого застосування СІЗЗС та інгібіторів МАО, отримані в дослідженнях на тваринах, дають змогу припустити, що ці лікарські засоби можуть діяти синергічно, підвищуючи артеріальний тиск і спричиняючи збудження. Тому препарат Дапігра не слід застосовувати у поєднанні з інгібіторами МАО або протягом 14 днів після їх відміни. Інгібітори МАО не слід приймати протягом 7 днів після закінчення прийому лікарського засобу Дапігра.

Можлива взаємодія з тіоридазином.

Прийом тіоридазину спричинює подовження інтервалу QTк, що пов'язано із виникненням виражених шлуночкових аритмій. Такі лікарські засоби, як Дапігра, які інгібують ізофермент СYP2D6, імовірно, інгібують метаболізм тіоридазину. Очікується, що підвищений рівень тіоридазину, який виник у результаті цього, призводить до більш вираженого подовження інтервалу QTк. Препарат Дапігра не слід застосовувати в поєднанні з тіоридазином або протягом 14 днів після його відміни. Тіоридазин не слід приймати протягом 7 днів після закінчення прийому препарату Дапігра.

Лікарські засоби/препарати рослинного походження з серотонінергічним впливом. Як і у випадку з СІЗЗС, сумісне застосування з лікарськими засобами/препаратами рослинного походження із серотонінергічним механізмом дії (включаючи інгібітори MAO, L-триптофан, триптани, трамадол, лінезолід, СІЗЗС, СІЗЗСН, літій та препарати на основі звіробію (*Hypericum perforatum*) може призвести до підвищення частоти серотонінових ефектів. Препарат Дапігра не слід застосовувати у поєднанні з іншими СІЗЗС, з інгібіторами MAO або з іншими лікарськими засобами/препаратами рослинного походження із серотонінергічним механізмом дії або протягом 14 днів після їх відміни. Подібним чином, дані лікарські засоби/засоби рослинного походження не слід приймати протягом 7 днів після закінчення прийому препарату.

Лікарські засоби, що діють на ЦНС.

Систематична оцінка прийому дапоксетину спільно з лікарськими засобами, що діють на ЦНС (такими як протиепілептичні препарати, антидепресанти, антипсихотичні препарати, анксиолітики, снодійні препарати із седативною дією), у пацієнтів із передчасною еякуляцією не проводилася. Тому при необхідності спільного призначення препарату Дапігра і даних лікарських засобів рекомендується бути обережними.

Фармакокінетичні взаємодії.

Вплив на фармакокінетику дапоксетину інших лікарських засобів, які призначають одночасно.

Дослідження *in vitro* тканин печінки і нирок людини, а також мікросом кишечника дали змогу встановити, що дапоксетин метаболізується насамперед CYP2D6, CYP3A4 і FMO1. Отже, інгібітори даних ферментів можуть знизити кліренс дапоксетину.

Інгібітори CYP3A4.

Сильнодіючі інгібітори CYP3A4. Прийом кетоконазолу (200 мг 2 рази на добу протягом 7 днів) підвищує C_{max} і AUC_{inf} дапоксетину (одноразова доза 60 мг) на 35 % і 99 % відповідно. Що стосується розподілу як вільного дапоксетину, так і десметилдапоксетину, C_{max} активної фракції може збільшитися приблизно на 25 %, а AUC активної фракції може збільшитися у 2 рази при прийомі сильнодіючих інгібіторів CYP3A4.

Підвищення C_{max} і AUC активної фракції може значно збільшуватися у пацієнтів з недостатністю функціонального ферменту CYP2D6, зокрема у слабких метаболізаторів CYP2D6, або при одночасному застосуванні із сильнодіючими інгібіторами CYP2D6.

Тому одночасний прийом препарату Дапігра і сильнодіючих інгібіторів CYP3A4, таких як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, саквінавір, телітроміцин, нефазодон, нелфінавір і атазанавір, протипоказаний.

Інгібітори CYP3A4 середньої дії.

Одночасний прийом дапоксетину та інгібіторів CYP3A4 середньої дії (наприклад, еритроміцин, кларитроміцин, флуконазол, ампренавір, фосампренавір, апрепітант, верапаміл, дилтіазем) також може призвести до вираженого збільшення експозиції дапоксетину і десметилдапоксетину, особливо у слабких метаболізаторів CYP2D6. При сумісному прийомі з будь-яким із цих препаратів максимальна доза дапоксетину повинна становити 30 мг.

Це стосується всіх пацієнтів, крім тих, які за результатами гено- або фенотипування були віднесені до групи активних метаболізаторів CYP2D6. Пацієнтам, які належать до групи активних метаболізаторів CYP2D6, рекомендується максимальна доза

дапоксетину 30 мг при сумісному прийомі із сильнодіючим інгібітором CYP3A4. Їм слід дотримуватися обережності при сумісному прийомі дапоксетину в дозі 60 мг і інгібітора CYP3A4 середньої дії.

Сильнодіючі інгібітори CYP2D6.

C_{max} і AUC_{inf} дапоксетину (одноразова доза 60 мг) зростають відповідно на 50 % і 88 % у присутності флуоксетину (60 мг/добу протягом 7 днів). Що стосується розподілу як вільного дапоксетину, так і десметилдапоксетину, C_{max} активної фракції може підвищитися приблизно на 50 %, а AUC активної фракції може підвищитися у 2 рази при сумісному прийомі сильнодіючих інгібіторів CYP2D6. Дане підвищення C_{max} і AUC активної фракції аналогічне очікуваному у слабких метаболізаторів CYP2D6 і може спричинити підвищення частоти і тяжкості побічних реакцій, що залежать від дози.

Інгібітори PDE5.

Пацієнтам, які приймають інгібітори PDE5, не слід приймати препарат Дапігра у зв'язку з можливим зниженням ортостатичної толерантності. Була проведена оцінка фармакокінетики дапоксетину (60 мг) у комбінації з тадалафілом (20 мг) і силденафілом (100 мг) у перехресному дослідженні з прийомом препарату в одноразовій дозі. Тадалафіл не впливав на фармакокінетику дапоксетину. Силденафіл спричиняв легкі зміни фармакокінетики дапоксетину (підвищення AUC_{inf} на 22 % і підвищення C_{max} на 4 %), які, імовірно, не є клінічно значущими.

Спільний прийом препарату Дапігра та інгібіторів PDE5 може спричинити ортостатичну гіпотензію. Ефективність та безпека дапоксетину для пацієнтів із передчасною еякуляцією та еректильною дисфункцією, які одночасно приймають препарат Дапігра та інгібітори PDE5, не встановлені.

Вплив дапоксетину на фармакокінетику одночасно призначених інших лікарських засобів.

Тамсулозин. Одночасне застосування препарату в одноразовій дозі або в багаторазових дозах 30 мг або 60 мг пацієнтами, які приймали тамсулозин у добовій дозі (0,4 мг), не спричиняє змін фармакокінетики останнього. Одночасний прийом дапоксетину і тамсулозину не викликає змін ортостатичного профілю та змін ортостатичних ефектів при порівнянні прийому тамсулозину в комбінації з дапоксетином у дозі 30 або 60 мг і прийому тільки тамсулозину. Однак при призначенні препарату Дапігра пацієнтам, які приймають антагоністи альфа-адренорецепторів, слід дотримуватися обережності у зв'язку з можливим зниженням ортостатичної толерантності.

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP2D6.

Прийом дапоксетину в багаторазових дозах (60 мг/добу протягом 6 днів) з подальшим одноразовим прийомом 50 мг дезипраміну привів до підвищення середньої C_{max} і AUC_{inf} дезипраміну відповідно на 11 % і 19 % порівняно з прийомом одного лише дезипраміну. Дапоксетин може викликати подібне підвищення концентрації в плазмі інших препаратів, що метаболізуються CYP2D6. Ймовірно, це не має важливого клінічного значення. Лікарські засоби, що метаболізуються CYP3A4.

Багаторазовий прийом дапоксетину (60 мг/добу протягом 6 днів) призвів до зменшення AUC_{inf} мідазоламу (одноразова доза 8 мг) приблизно на 20 % (діапазон від 60 до +18 %). Ймовірно, для більшості пацієнтів даний ефект щодо мідазоламу значимого клінічного значення не має. Підвищення активності CYP3A може мати клінічне значення у деяких пацієнтів, які одночасно приймають лікарський засіб, що метаболізується переважно CYP3A і має вузький діапазон терапевтичної дії.

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C19.

Прийом дапоксетину в багаторазових дозах (60 мг/добу протягом 6 днів) не призвів до інгібування метаболізму при одноразовому прийомі 40 мг омепразолу. Ймовірно, дапоксетин не впливає на фармакокінетику інших субстратів CYP2C19.

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C9.

Прийом дапоксетину в багаторазових дозах (60 мг/добу протягом 6 днів) не вплинув на фармакокінетику або фармакодинаміку при одноразовому прийомі 5 мг глібуриду. Ймовірно, дапоксетин не впливає на фармакокінетику інших субстратів CYP2C9.

Варфарин і лікарські засоби, що впливають на згортання крові та/або функцію тромбоцитів. Даних щодо оцінки ефекту регулярного прийому варфарину та дапоксетину немає, тому рекомендується дотримуватись обережності при застосуванні дапоксетину пацієнтам, які постійно приймають варфарин. При дослідженні фармакокінетики дапоксетин (60 мг/добу протягом 6 днів) не вплинув на фармакокінетику або фармакодинаміку варфарину (ПТ або МНО) при одноразовому прийомі 25 мг останнього.

Зафіксовано кровотечі у зв'язку з прийомом СИЗС.

Етанол. Одночасний прийом етанолу в одноразовій дозі 0,5 г/кг не чинив впливу на фармакокінетику дапоксетину (при одноразовому прийомі 60 мг препарату); однак дапоксетин у комбінації з етанолом підсилює сонливість і значно послаблює пильність. Фармакодинамічні вимірювання порушень когнітивної функції (тест на швидкість цифрової уваги, тест заміни цифрових символів) виявили також наявність адитивного ефекту при сумісному прийомі дапоксетину та етанолу. Одночасний прийом алкоголю і дапоксетину збільшує ймовірність розвитку або тяжкості побічних реакцій, таких як запаморочення, сонливість, уповільнення швидкості рефлексів або порушення здатності правильно оцінювати ситуацію. Поєднання алкоголю і дапоксетину може посилити дані ефекти, пов'язані з прийомом алкоголю, а також може збільшити ймовірність розвитку такого нейрокардіогенного небажаного явища, як непритомність, підвищуючи таким чином ризик отримання випадкової травми; тому пацієнтам потрібно рекомендувати не вживати алкоголь протягом лікування дапоксетином.

Особливості застосування

Загальні рекомендації.

Дапігру необхідно призначати лише чоловікам із передчасною еякуляцією (див. розділ «Показання»). Препарат не слід призначати чоловікам, у яких не була діагностована передчасна еякуляція. Не була встановлена безпека застосування і немає даних про вплив на затримку еякуляції у чоловіків, які не мають передчасної еякуляції.

Інші форми сексуальних розладів.

До початку лікування пацієнти з іншими формами сексуальних розладів, включаючи еректильну дисфункцію, повинні бути ретельно обстежені лікарями. Препарат Дапігра не слід застосовувати чоловікам з еректильною дисфункцією, які приймають інгібітори PDE5- фосфодіестерази-5.

Ортостатична гіпотензія (гіпотонія).

Перед початком лікування необхідний ретельний медичний огляд лікарем, у тому числі анамнез ортостатичних випадків. Виконати ортостатичний тест до початку терапії (артеріальний тиск і частота пульсу, у положенні лежачи, на спині і стоячи).

У разі задокументованого анамнезу або підозрюваної ортостатичної реакції застосування препарату Дапігра слід уникати.

У клінічних випробуваннях повідомляється про ортостатичну гіпотензію. Лікар повинен проконсультувати пацієнта заздалегідь, що при наявності продромальних симптомів, таких як запаморочення, невдовзі після того, як пацієнт піднявся, слід негайно лягти так, щоб голова знаходилася нижче, ніж інші частини тіла, або сісти так, щоб голова була між колінами, поки симптоми не пройдуть. Пацієнту не слід швидко підійматися після тривалого лежання або сидіння.

Самогубство/суїцидальні думки.

Антидепресанти, включаючи СИЗС, порівняно з плацебо підвищують ризик виникнення суїцидальних думок і суїцидальної поведінки у короткострокових дослідженнях у дітей та підлітків з великими депресивними та іншими психічними розладами. Короткострокові дослідження не свідчать про збільшення ризику схильності до самогубства у разі застосування антидепресантів порівняно з плацебо у дорослих віком від 24 років. У клінічних випробуваннях застосування дапоксетину для лікування передчасної еякуляції не було чітких свідчень про виникнення схильності до самогубства під час лікування препаратом в оцінці можливих побічних дій, оцінених відповідно до Колумбійської класифікації оцінки самогубства (C-CASA), шкали Монтгомері-Асберга оцінки депресії або шкали оцінки депресії Бека - II.

Непритомність.

Пацієнтів слід попередити, щоб вони уникали ситуацій, які можуть призвести до виникнення травм, у тому числі керування автотранспортом або експлуатації небезпечних механізмів, оскільки може виникнути непритомність або продромальні симптоми, такі як запаморочення або переднепритомний стан.

Повідомлялося про можливе виникнення продромальних симптомів, таких як нудота, запаморочення/переднепритомний стан і підвищене потовиділення, які частіше спостерігаються у пацієнтів, які приймали дапоксетин, порівняно з плацебо.

У клінічних випробуваннях випадки непритомності характеризуються втратою свідомості при брадикардії або припиненні активності синусового вузла. Такі випадки спостерігаються у пацієнтів, які пройшли холтерівський моніторинг ЕКГ, та вважають вазовагальними в етіології, але більшість випадків зафіксовано протягом перших 3 годин після прийому першої дози препарату або пов'язані з процедурами дослідження в умовах клініки (наприклад, взяття крові на аналіз та ортостатичні процедури, вимірювання артеріального тиску). Можливі продромальні симптоми, такі як нудота, запаморочення, переднепритомний стан, відчуття серцебиття, слабкість, сплутаність свідомості та підвищене потовиділення, які зазвичай виникали протягом перших 3 годин після введення дози, часто їм передувала непритомність. Пацієнтів потрібно проінформувати про ймовірність виникнення непритомності в будь-який час з або без продромальних симптомів під час застосування Дапігри. Лікарю слід проконсультувати пацієнтів про важливість підтримки адекватної гідратації і про те, як розпізнати продромальні симптоми, щоб зменшити ймовірність отримання серйозних травм, пов'язаних із падінням, у зв'язку із втратою свідомості. Якщо пацієнт відчуває продромальні симптоми, то він повинен негайно лягти так, щоб голова знаходилася нижче, ніж інші частини його тіла або сісти так, щоб голова знаходилася між колін, поки симптоми не зникнуть.

Пацієнти із серцево-судинними факторами ризику.

Пацієнти із серцево-судинними захворюваннями були виключені з фази 3 клінічних випробувань. Ризик несприятливих серцево-судинних наслідків від непритомності (серцева непритомність і непритомність з інших причин) збільшується у хворих з

основними структурними серцево-судинними захворюваннями (наприклад, документально підтверджене утруднення відтоку, клапанні вади серця, каротидний стеноз та ішемічна хвороба серця). Існує недостатньо даних для визначення, чи поширюється це підвищення ризику вазовагальної непритомності на пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Застосування з рекреаційними препаратами.

Пацієнтам не слід рекомендувати застосовувати препарат Дапігра у комбінації з рекреаційними препаратами.

Рекреаційні препарати (наркотики) із серотонінергічною активністю, такі як кетамін, метилендіоксиметамфетамін (МДМА) і діетиламід лізергінової кислоти (ЛСД), можуть призвести до потенційно серйозних реакцій при застосуванні з препаратом Дапігра. Ці реакції включають, але не обмежуються аритмією, гіпертермією і серотоніновим синдромом. Застосування препарату Дапігра з рекреаційними препаратами, що мають седативні властивості, такими як наркотики та бензодіазепіни, може збільшити сонливість і запаморочення.

Поєднання алкоголю і дапоксетину може посилити пов'язані з вживанням алкоголю нейрокогнітивні ефекти, а також може призвести до посилення нейрокардіогенного небажаного явища, такого як непритомність, підвищуючи таким чином ризик отримання випадкової травми, тому пацієнтам не рекомендується вживати алкоголь протягом лікування препаратом Дапігра.

Препарат Дапігра слід призначати з обережністю пацієнтам, які приймають лікарські засоби з вазодилатаційними властивостями (наприклад, антагоністи альфа-адренергічних рецепторів і нітрати), у зв'язку з можливою зниженою ортостатичною толерантністю.

Маніакальний синдром.

Препарат Дапігра не слід призначати пацієнтам, у яких в анамнезі наявний маніакальний синдром/гіпоманія або біполярний афективний розлад. Необхідно припинити прийом препарату, якщо проявляються симптоми цих розладів.

Епілептичний напад.

У зв'язку з властивостями СІЗЗС знижувати судомний поріг у будь-якого пацієнта, прийом препарату Дапігра слід припинити, якщо спостерігається епілептичний напад. Хворим із нестабільною епілепсією потрібно уникати застосування препарату Дапігра. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з контрольованою епілепсією під час лікування Дапігра.

Депресія та/або психічні розлади.

Чоловіків з основними ознаками та симптомами депресії слід оцінювати до початку лікування препаратом, щоб виключити недіагностовані депресивні розлади. Комбіноване лікування препаратом Дапігра з антидепресантами, у тому числі із СІЗЗС та СІЗЗСН протипоказано. Не рекомендується припинення лікування постійної депресії або тривоги з метою ініціювання прийому препарату Дапігра для лікування передчасної еякуляції. Препарат не рекомендований для лікування психічних розладів, його не слід застосовувати чоловікам із такими розладами, як шизофренія, або тим, хто страждає іпохондрією, оскільки погіршення симптомів, пов'язаних з депресією, не може бути виключено. Це може бути результатом основного психічного розладу або наслідком терапії лікарським засобом. Лікарі повинні заохочувати пацієнтів повідомляти про будь-які тривожні думки чи почуття у будь-який час. Якщо ознаки і симптоми депресії виникають під час лікування, прийом препарату необхідно припинити.

Кровотеча.

Існують повідомлення про порушення гемостазу при застосуванні СІЗЗС. Слід з обережністю приймати препарат, особливо одночасно з лікарськими засобами, які впливають на функцію тромбоцитів (наприклад, атипіві нейролептики та фенотіазини, ацетилсаліцилова кислота, нестероїдні протизапальні препарати, антитромбоцитарні препарати), або з антикоагулянтами (наприклад, варфарин), а також у разі наявності в анамнезі кровотечі або розладів коагуляції.

Ниркова недостатність.

Препарат Дапігра не рекомендується для застосування хворими з тяжкою нирковою недостатністю. Потрібно з обережністю приймати його пацієнтам із легкими та помірними порушеннями функції нирок.

Синдром відміни прийому препарату.

Раптове припинення постійного прийому СІЗЗС для лікування хронічних депресивних розладів призводить до таких симптомів: дисфоричний розлад, дратівливість, збудження, запаморочення, порушення чутливості (наприклад, парестезія, така як чутливість до удару електричним струмом), тривога, сплутаність свідомості, головний біль, млявість, емоційна лабільність, безсоння і гіпоманія.

Подвійне сліпе клінічне дослідження за участю пацієнтів з передчасною еякуляцією, призначене для оцінки синдрому відміни прийому препарату щодня протягом 62 днів або при необхідності дозування 60 мг дапоксетину, показало слабкі симптоми абстиненції з більш високою частотою виникнення безсоння і запаморочення у пацієнтів, які перейшли на плацебо після щоденного прийому препарату.

Захворювання органів зору.

Застосування дапоксетину було пов'язано з побічними ефектами з боку органів зору, такими як мідріаз та біль в очах. Існує ризик виникнення закритокутової глаукоми.

Непереносимість лактози.

Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози не повинні приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб застосовується чоловіками.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами або іншими механізмами. При проведенні клінічних випробувань у осіб, які приймали дапоксетин, зафіксовано виникнення запаморочення, порушення уваги, непритомності, розмитості зору і сонливості. Тому пацієнтів потрібно попередити про необхідність уникнення травмонебезпечних ситуацій, включаючи управління транспортними засобами та обслуговування механізмів.

Спосіб застосування та дози

Рекомендована початкова доза для пацієнтів віком від 18 до 64 років становить 30 мг, яку слід приймати за 1-3 години до передбачуваного статевого акту. Лікування препаратом Дапігра не можна починати з дози 60 мг.

Препарат Дапігра не призначений для постійного щоденного застосування, його слід приймати тільки у разі передбачуваного статевого акту. Лікарський засіб не слід приймати частіше ніж через 24 години.

Якщо індивідуальна реакція на препарат у дозі 30 мг недостатня і у пацієнта не було побічних реакцій середнього або тяжкого ступеня, а також продромальних симптомів, що дають змогу припустити можливий розвиток непритомності, дозу можна підвищити до максимальної рекомендованої дози 60 мг, яку слід приймати у разі потреби приблизно за 1-3 години до статевого акту. Частота і тяжкість побічних реакцій при прийомі препарату в дозі 60 мг підвищується.

Якщо у пацієнта виникли ортостатичні реакції після прийому препарату в початковій дозі, не рекомендовано підвищувати дозу до 60 мг. Не слід перевищувати максимальну рекомендовану дозу.

Необхідний ретельний аналіз переваги користі над можливим ризиком при прийомі препарату після перших 4 тижнів лікування (або принаймні після 6 доз лікування), щоб визначити, чи доцільно продовжувати лікування препаратом.

Дані, що стосуються ефективності та безпеки прийому дапоксетину протягом понад 24 тижнів, обмежені. Клінічна необхідність продовження лікування та співвідношення ризику та переваг лікування препаратом повинні переглядатися принаймні кожні 6 місяців.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

Ефективність та безпека прийому препарату не були встановлені для пацієнтів віком від 65 років.

Порушення функції нирок.

При прийомі препарату пацієнтами із порушеннями функції нирок легкого або середнього ступеня слід дотримуватися обережності. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок не рекомендується приймати препарат.

Порушення функції печінки.

Пацієнтам із порушеннями функції печінки середнього або тяжкого ступеня препарат протипоказаний.

Пацієнти із встановленим повільним метаболізмом CYP2D6 або пацієнти, які лікуються сильнодіючими інгібіторами CYP2D6.

Слід з обережністю збільшувати дозу до 60 мг пацієнтам, які мають встановлений генотип повільних метаболізаторів CYP2D6, або пацієнтам, які одночасно отримують сильнодіючі інгібітори CYP2D6.

Пацієнти, які приймають інгібітори CYP3A4 середньої сили або сильнодіючі інгібітори CYP3A4.

Одночасний прийом сильнодіючих інгібіторів CYP3A4 протипоказаний. Пацієнтам, які одночасно приймають інгібітори CYP3A4 середньої сили, необхідно дотримуватися обережності і не перевищувати дозу в 30 мг.

Спосіб застосування.

Препарат призначений для перорального застосування. Щоб уникнути гіркового смаку, таблетки слід ковтати, не розламуючи. Таблетки слід приймати, запиваючи достатньою кількістю води. Препарат Дапігра можна приймати незалежно від вживання їжі.

Діти.

Застосування препарату Дапігра протипоказано дітям через відсутність досвіду клінічного застосування.

Передозування

Про випадки передозування не повідомлялося.

При проведенні дослідження клінічної фармакології дапоксетину непередбачуваних побічних реакцій при його застосуванні у добовій дозі до 240 мг не спостерігалось (препарат у двох дозах по 120 мг, прийнятий із різницею в 3 години). В цілому, симптоми передозування СІЗС включають серотонін-опосередковані побічні реакції, такі як сонливість, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, нудота і блювання, тахікардія, тремор, збудження і запаморочення.

Лікування. Специфічного антидоту немає. Лікування може бути симптоматичним та підтримуючим. У зв'язку з високим ступенем зв'язування з білками і великим об'ємом розподілу дапоксетину гідрохлориду малоімовірно, що форсований діурез, діаліз, гемоперфузія і обмінне переливання крові принесуть користь.

Побічні реакції

При проведенні клінічних випробувань повідомлялося про виникнення непритомності і ортостатичної гіпотензії.

Найбільш часто у фазі 3 клінічних випробувань зафіксовано такі побічні реакції, залежні від дози: нудота (11,0 % і 22,2 % у групах, які отримували дапоксетин у разі потреби в дозі 30 мг і 60 мг відповідно), запаморочення (5,8 % і 10,9 %), головний біль (5,6 % і 8,8 %), діарея (3,5 % і 6,9 %), безсоння (2,1 % і 3,9 %) і стомлюваність (2,0 % і 4,1 %). Найчастішими небажаними явищами, що призводили до відміни препарату, були нудота (2,2 % пацієнтів, які отримували дапоксетин) і запаморочення (1,2 % пацієнтів, які отримували дапоксетин).

Безпека дапоксетину оцінювалася у 4224 пацієнтів із передчасною еякуляцією, які брали участь у 5 подвійних сліпих клінічних дослідженнях із контролем плацебо. З 4224 пацієнтів 1616 застосовували дапоксетин 30 мг у разі потреби, а 2608 – у дозі 60 мг у разі потреби або 1 раз на добу. Частота побічних ефектів представлена нижче відповідно до таких критеріїв: дуже часто ($> 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$ і $< 1/1000$).

З боку психіки: часто – тривога, збудження, неспокій, безсоння, незвичні сновидіння, зниження лібідо; нечасто – депресія, пригнічений настрій, ейфорійний настрій, мінливий настрій, підвищена збудливість, байдужість, апатія, сплутаність свідомості, дезорієнтація, порушення мислення, надмірна настороженість, порушення сну, порушення засинання, інтрасомнічні розлади, нічні жахи, бруксизм, втрата лібідо, аноргазмія.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль, запаморочення; часто – сонливість, порушення уваги, тремор, парестезія; нечасто – непритомність, вазовагальна непритомність, постуральне запаморочення, акатазія, дисгевзія, гіперсомнія, млявість, седативний ефект, зниження рівня свідомості; рідко – запаморочення при фізичному навантаженні, раптове засинання.

З боку органів зору: часто – розмитість зору; нечасто – мідріаз, біль в очах, порушення зору.

З боку органів слуху та рівноваги: часто – дзвін у вухах; нечасто – вертиго.

З боку серцево-судинної системи: нечасто – блокада синоатріального вузла, синусова брадикардія, тахікардія; часто – припливи; нечасто – артеріальна гіпотензія, систолічна гіпертензія.

З боку дихальної системи: часто – набряк придаткових пазух носа, позіхання.

З боку травного тракту: дуже часто – нудота; часто – діарея, блювання, запор, біль у животі, біль в епігастрії, диспептичні явища, метеоризм, відчуття дискомфорту у шлунку, здуття живота, сухість у роті; рідко – імперативні позиви до дефекації.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – підвищена пітливість; нечасто – свербіж, холодний піт.

З боку репродуктивної системи: часто – еректильна дисфункція; нечасто – недостатність еякуляції, порушення чоловічого оргазму, чоловіча генітальна парестезія.

Загальні порушення: часто – стомлюваність, дратівливість; нечасто – слабкість, відчуття жару, відчуття тривоги, незвичні відчуття, відчуття сп'яніння.

Додаткові методи дослідження: часто – підвищення артеріального тиску; нечасто – підвищення частоти серцевих скорочень, підвищення діастолічного артеріального тиску, підвищення ортостатичного артеріального тиску.

Опис окремих побічних реакцій.

У клінічних дослідженнях спостерігалася непритомність при брадикардії або внаслідок припинення активності синусового вузла, які пов'язані з прийомом лікарського засобу, у пацієнтів, які проходили холтеровський моніторинг. Більшість випадків відбулися протягом перших 3 годин після прийому препарату, після прийому першої дози або пов'язані з процедурами проведення досліджень у клінічних умовах (такими як взяття крові для аналізу та ортостатичні процедури, вимірювання артеріального тиску). Продромальним симптомам часто передувала непритомність.

Виникнення непритомності і, можливо, продромальних симптомів залежить від дози, частіше випадки спостерігалися у пацієнтів, які отримували вищі, ніж рекомендовані, дози у фазі 3 клінічних досліджень.

У клінічних дослідженнях спостерігалася ортостатична гіпотонія. Частота непритомності, яка характеризується як втрата свідомості у програмі клінічних досліджень *дапоксетину*, варіюється залежно від досліджуваної популяції та коливається від 0,06 % (30 мг) до 0,23 % (60 мг) у пацієнтів, включених у фазу 3 плацебо-контрольованого клінічного випробування, до 0,64 % (всі дози комбіновані) для фази 1 дослідження за участю здорових добровольців.

Інші особливі популяції

Слід з обережністю призначати збільшену дозу до 60 мг пацієнтам, які приймають сильнодіючі інгібітори CYP2D6 або у яких встановлений генотип повільних метаболізаторів CYP2D6.

Синдром відміни прийому препарату.

Раптове припинення постійного прийому СИЗЗС для лікування хронічних депресивних розладів призводить до таких симптомів: дисфоричний розлад, дратівливість, збудження, запаморочення, порушення чутливості (наприклад, парестезія, така як чутливість до удару електричним струмом), тривога, сплутаність свідомості, головний біль, млявість, емоційна лабільність, безсоння і гіпоманія.

Результати дослідження безпеки прийому препарату показали частіші симптоми легкого або помірного безсоння та запаморочення у пацієнтів, які перейшли на плацебо після 62 днів щоденного прийому препарату.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 3 таблетки у блістері. По 1 або 2 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску

За рецептом.