

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

**ПРИМАКСЕТИН®**

---

наименование лекарственного препарата

**Регистрационный номер**

**Торговое наименование**

Примаксетин®

**Международное непатентованное наименование**

дапоксетин

**Лекарственная форма**

таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Состав**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

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

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный гидрофобный (аэросил), магния стеарат;

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

**Описание**

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

**Фармакотерапевтическая группа**

Средство лечения преждевременной эякуляции.

**Код АТХ:** G04BX14

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

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

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

### ***Фармакокинетика***

#### *Всасывание*

Дапоксетин быстро всасывается, и максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) достигается через 1-2 часа после приема препарата. Абсолютная биодоступность равна 42% (диапазон 15-76%). После однократного перорального приема дапоксетина натошак в дозах 30 мг и 60 мг максимальная концентрация вещества в плазме крови составляет 297 нг/мл (через 1,01 часа) и 498 нг/мл (через 1,27 часа) соответственно.

Прием жирной пищи умеренно уменьшает C<sub>max</sub> дапоксетина (на 10%) и на 12% увеличивает AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и время достижения максимальной концентрации в плазме крови. Однако, степень всасывания дапоксетина при этом не изменяется. Эти изменения клинически не значимы. Препарат Примапсетин<sup>®</sup> можно принимать независимо от приема пищи.

#### *Распределение*

Более 99% дапоксетина связывается с белками плазмы *in vitro*. Активный метаболит - дезметилдапоксетин - связывается с белками плазмы крови на 98,5%. Дапоксетин быстро распределяется по организму со средним равновесным объемом распределения 162 л. При внутривенном введении у людей среднее время полувыведения в начальной, промежуточной и терминальной фазах выведения составляет 0,10, 2,19 и 19,3 часа соответственно.

#### *Метаболизм*

Исследования *in vitro* позволяют предположить, что дапоксетин метаболизируется многими ферментами печени и почек, особенно CYP2D6, CYP3A4 и флаavin-содержащей монооксигеназой (ФМО1) почек. В клиническом исследовании, в ходе которого изучался метаболизм <sup>14</sup>C-дапоксетина, дапоксетин после перорального приема активно

метаболизировался в основном пути N-окисления, N-деметилирования, гидроксилирования нафто-группы, глюкуронизации и присоединения сульфо-группы. После перорального приема обнаружены признаки пресистемного метаболизма в печени. 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<sub>max</sub>) несвязанного дезметилдапоксетина составляла 50% и 23% от несвязанного дапоксетина соответственно.

#### *Выведение*

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

#### *Особые группы пациентов*

##### Раса

Однократный прием дапоксетина в дозе 60 мг не выявил статистически достоверного различия показателей у европейцев, лиц негроидной расы, латиноамериканцев и лиц азиатской расы. Сравнение фармакокинетики дапоксетина у европейцев и японцев показало более высокие значения C<sub>max</sub> и AUC, у последних (на 10-20%) из-за меньшей массы тела. Более высокий уровень системного воздействия вряд ли вызывает значимое различие клинического эффекта.

##### Пожилые пациенты (65 лет и старше)

Однократный прием дапоксетина в дозе 60 мг не выявил существенного различия показателей фармакокинетики (C<sub>max</sub>, AUC, T<sub>max</sub>) у здоровых пожилых мужчин и мужчин более молодого возраста.

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

##### Нарушение функции почек

Однократный прием дапоксетина в дозе 60 мг не выявил зависимости между клиренсом креатинина и C<sub>max</sub> или AUC дапоксетина у пациентов с почечной недостаточностью

легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин), средней степени тяжести (клиренс креатинина от 30 до <50 мл/мин) и тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин). AUC дапоксетина у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести было примерно в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Данные о применении препарата у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести ограничены. У пациентов, нуждающихся в гемодиализе, фармакокинетика дапоксетина не изучалась.

#### Нарушение функции печени

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

У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести C<sub>max</sub> несвязанного дапоксетина была не изменена, а AUC несвязанного дапоксетина была увеличена более чем в 3 раза. AUC активной фракции также была увеличена в несколько раз.

#### Полиморфизм CYP2D6

Концентрация дапоксетина в плазме крови после однократного приема препарата Примаксетин<sup>®</sup> в дозе 60 мг у пациентов с низкой активностью CYP2D6 была выше, чем у пациентов с высокой активностью CYP2D6 (C<sub>max</sub> примерно на 31%, AUC примерно на 36%). Аналогично, C<sub>max</sub> дезметилдапоксетина у пациентов с низкой активностью CYP2D6 была увеличена на 98%, а AUC - на 161%. Средний конечный период полувыведения дапоксетина увеличен на 2,4 часа у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 по сравнению с пациентами с высокой активностью изофермента CYP2D6. C<sub>max</sub> активной фракции дапоксетина повышена на - 46%, а AUC на - 90%. Это увеличение может сопровождаться повышенной частотой и тяжестью дозозависимых нежелательных явлений. Безопасность применения препарата Примаксетин<sup>®</sup> у пациентов с низкой активностью CYP2D6 может вызвать сомнения при одновременном приеме других лекарств, способных тормозить метаболизм дапоксетина, в частности, активных и умеренно активных ингибиторов CYP3A4.

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

#### **Показания к применению**

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

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к дапоксетина гидрохлориду или любому другому компоненту препарата.
- Выраженные заболевания сердца (например, сердечная недостаточность II-IV класса по NYHA, нарушения сердечной проводимости (блокада атриовентрикулярной проводимости 2-3 степени или синдром слабости синуса) при отсутствии постоянного кардиостимулятора, выраженная ишемическая болезнь сердца или поражение клапанного аппарата).
- Одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы (МАО-И) и приём в течение 14 дней после прекращения их применения. Аналогично, МАО-И нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема препарата Примаксетин®.
- Одновременный прием тиоридазина и в течение 14 дней после прекращения его применения. Аналогично, тиоридазин нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема препарата Примаксетин®.
- Одновременный прием ингибиторов обратного захвата серотонина (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина - СИОЗС), ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина и трициклических антидепрессантов и других препаратов, обладающих серотонинергическим действием (например, L-триптофан, триптаны, трамадол, линезолид, литий, препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) и в течение 14 дней после прекращения приема этих препаратов. Аналогично, эти препараты нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема препарата Примаксетин®.
- Одновременный прием с активными ингибиторами CYP3A4, например, кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, нефазодоном, нелфинавиром, атазанавиром и т.д.
- Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести.
- Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести.
- Возраст до 18 лет.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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

## **С осторожностью**

- почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести.
- одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 и умеренными ингибиторами CYP3A4 у пациентов с генотипически низкой активностью

изофермента CYP2D6 и пациентов с высокой активностью изофермента CYP2D6 (в комбинации с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4);

- одновременное применение с препаратами, которые влияют на агрегацию тромбоцитов и с антикоагулянтами из-за риска развития кровотечений.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Препарат Премаксетин® не предназначен для применения у женщин.

### **Способ применения и дозы**

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

Не следует начинать прием препарата с дозы 60 мг.

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

#### Взрослые мужчины от 18 до 64 лет

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

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

#### Пациенты с почечной недостаточностью

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

#### Пациенты с печеночной недостаточностью

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

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

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

Пациенты, получающие активные или умеренно активные ингибиторы СYP3A4

Одновременный прием активных ингибиторов СYP3A4 противопоказан. При одновременном приеме препарата Примаксетин® с умеренно активными ингибиторами СYP3A4 доза препарата должна быть снижена до 30 мг.

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

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

Прием препарата более 24 недель

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

**Побочное действие**

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

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

**Психические нарушения**

Часто: тревожность, агитация, беспокойство, необычные сновидения, снижение либидо.

Нечасто: депрессия, депрессивное настроение, состояние эйфории, перемены настроения, нервозность, безразличие, апатия, спутанность сознания, дезориентация, патологическое мышление, соматосенсорная амплификация, нарушения сна, инициальная инсомния, интрасомническое расстройство, ночные кошмары, бруксизм, потеря либидо, аноргазмия.

**Нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС)**

Очень часто: головокружение, головная боль.

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

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

Редко: головокружение при физической нагрузке, внезапное засыпание.

**Нарушения со стороны органа зрения**

Часто: нечеткость зрения.

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

***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения***

Часто: звон в ушах.

Нечасто: вертиго.

***Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы***

Часто: «приливы» крови.

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

Редко: «приливы» тепла.

***Нарушения со стороны дыхательной системы***

Часто: заложенность носа, зевота.

***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта***

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

***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***

Часто: гипергидроз.

Нечасто: зуд, холодный пот.

***Нарушения со стороны репродуктивной системы***

Часто: эректильная дисфункция.

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

***Общее состояние***

Часто: слабость, раздражительность.

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

***Изменения лабораторных показателей***

Часто: повышение артериального давления.

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

**Описание отдельных побочных эффектов**

Обмороки с потерей сознания, с брадикардией или остановкой синусового узла наблюдались у пациентов при холтеровском мониторинге и были зарегистрированы в клинических исследованиях. Данные нежелательные явления расценены как связанные с применением препарата. Большинство случаев наблюдались в течение первых 3 часов после приема препарата, после приема первой дозы или ассоциированы с медицинскими процедурами (забор крови, изменения положения тела, измерение артериального давления). Продромальные симптомы часто предшествовали обмороку.



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

#### Эффекты при отмене препарата

При внезапной отмене длительно применяемых СИОЗС для лечения хронических депрессивных расстройств отмечались следующие симптомы: дисфорическое состояние, раздражительность, агитация, головокружение, сенсорные нарушения (например, парестезия), тревожность, спутанность сознания, головная боль, летаргия, эмоциональная лабильность, бессонница и гипомания. Результаты исследования безопасности показали более высокую частоту симптомов отмены в виде бессонницы и головокружения легкой и умеренной степени после отмены препарата после 62 дней применения.

#### **Передозировка**

##### *Симптомы*

В клинических исследованиях случаев передозировки не описано.

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

##### *Лечение*

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

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

##### ***Взаимодействие с ингибиторами моноаминоксидазы***

У пациентов, получавших одновременно СИОЗС и ингибитор моноаминоксидазы (МАО-И), описаны серьезные, иногда смертельные реакции, в том числе гипертермия, ригидность, миоклонус, нестабильность вегетативной системы с возможным быстрым колебанием показателей жизненных функций, а также изменение психического состояния, в том числе сильное возбуждение, прогрессирующее до делирия и комы. Эти реакции также наблюдались у пациентов, недавно прекративших прием СИОЗС и начавших лечение МАО-И. В некоторых случаях симптомы напоминали злокачественный нейролептический синдром. Данные о совместном применении СИОЗС и МАО-И у животных позволяют предположить, что эти препараты могут синергически повышать артериальное давление и вызывать поведенческое возбуждение. Поэтому препарат

Примаксетин® не следует принимать одновременно с МАО-И и в течение 14 дней после прекращения их приема. Аналогично, МАО-И нельзя принимать в течение 7 дней после прекращения приема препарата Примаксетин®.

#### ***Взаимодействие с тиоридазином***

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

#### ***Препараты, обладающие серотонинергическим действием***

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

#### ***Препараты, действующие на ЦНС***

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

#### ***Влияние других препаратов на дапоксетина гидрохлорид***

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

#### ***Ингибиторы CYP3A4***

##### ***Активные ингибиторы CYP3A4***

Прием кетоконазола в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 7 дней увеличивал C<sub>max</sub> и AUC 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 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.

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

#### *Умеренно активные ингибиторы CYP3A4*

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

#### *Активные ингибиторы CYP2D6*

Прием флуоксетина в дозе 60 мг/сут в течение 7 дней увеличивал  $C_{max}$  и AUC 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 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 препарата Примаксетин® до 60 мг у пациентов, получающих активные ингибиторы CYP2D6, и у пациентов с низкой активностью CYP2D6.

#### *Взаимодействие с препаратами, метаболизирующимися изоферментами CYP1A и CYP2B6*

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

#### *Ингибиторы ФДЭ5*

Была изучена фармакокинетика дапоксетина, принимаемого в дозе 60 мг одновременно с тадалафилом (20 мг) или силденафилом (100 мг). Тадалафил не влиял на фармакокинетику дапоксетина. Силденафил незначительно увеличивал AUC и C<sub>max</sub> дапоксетина (соответственно на 22% и 4%), что считается клинически незначимым. Препарат Примаксетин<sup>®</sup> следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим ингибиторы ФДЭ5, из-за возможно сниженной толерантности этих пациентов к ортостатической гипотонии.

***Влияние дапоксетина гидрохлорида на одновременно принимаемые препараты Тамсулозин***

Однократный и многократный прием препарата Примаксетин<sup>®</sup> в дозах 30 мг и 60 мг пациентами, ежедневно получающими тамсулозин, не приводил к изменению фармакокинетики последнего. При этом также не изменялась частота ортостатической гипотонии, которая была одинакова при приеме только тамсулозина и в комбинации тамсулозина с препаратом Примаксетин<sup>®</sup> 30 мг или 60 мг. Препарат Примаксетин<sup>®</sup> следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы, из-за возможно сниженной толерантности этих пациентов к ортостатической гипотонии.

***Препараты, метаболизируемые CYP2D6***

Многократный прием препарата Примаксетин<sup>®</sup> (60 мг/сут в течение 6 дней) увеличивал C<sub>max</sub> и AUC дезипрамина (50 мг однократно) на 11% и 19% соответственно по сравнению с приемом только дезипрамина. Дапоксетин может аналогично повышать концентрацию в плазме крови и других препаратов, метаболизируемых CYP2D6. Клиническая значимость этого, скорее всего, невелика.

***Препараты, метаболизируемые CYP3A***

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

***Препараты, метаболизируемые CYP2C19***

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

***Препараты, метаболизируемые CYP2C9***

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

### ***Ингибиторы ФДЭ5***

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

### ***Варфарин***

Данных о взаимодействии при одновременном длительном приеме варфарина одновременно с препаратом Примаксетин® нет. Рекомендуется проявлять осторожность при назначении препарата Примаксетин® пациентам, длительно принимающим варфарин. В исследовании фармакокинетики множественный прием дапоксетина (60 мг/сут в течение 6 дней) не влиял на фармакокинетику и фармакодинамику (ПВ и МНО) варфарина (25 мг однократно).

### ***Этанол***

Однократный прием этанола (0,5 г/кг, или примерно 2 дозы) не влиял на фармакокинетику дапоксетина (60 мг однократно) и наоборот. Одновременный прием препарата Примаксетин® и этанола усиливал сонливость и значительно снижал уровень бодрствования при оценке пациентом. Прием только этанола и только препарата Примаксетин® существенно не изменял показателей когнитивных функций (скорость реакции в тесте распознавания цифр и в тесте замены символов цифр) по сравнению с плацебо, однако комбинация этанола с препаратом Примаксетин® статистически достоверно изменяла эти показатели в сравнении только с этанолом. Одновременный прием этанола и препарата Примаксетин® увеличивает частоту и тяжесть таких нежелательных реакций, как головокружение, сонливость, замедление рефлексов, изменение суждений. Комбинация алкоголя с препаратом Примаксетин® также может усиливать нейро-кардиогенные побочные эффекты, в частности, частоту обморока, что повышает риск случайной травмы. Поэтому пациентам следует рекомендовать воздержаться от приема алкоголя в период лечения препаратом Примаксетин®.

### ***Особые указания***

#### ***Общие***

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

#### ***Прием вместе с наркотическими средствами***

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

препаратами, обладающими серотонинергической активностью, например, кетамин, метилendioксиметамфетамином (МДМА) и диэтиламидом лизергиновой кислоты (ЛСД), может приводить к потенциально серьезным реакциям, включая, но не ограничиваясь, аритмией, гипертермией и серотониновым синдромом. Прием препарата Примаксетин® совместно с седативными средствами, например, опиатами или бензодиазепинами, может усиливать сонливость и головокружение.

### ***Этанол***

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

### ***Обморок***

Частота обморока в клинических исследованиях препарата Примаксетин® зависела от категории пациентов и колебалась в пределах от 0,06% (для дозы 30 мг) до 0,23% (для дозы 60 мг) до 0,64% (для обеих доз вместе) в исследовании с участием здоровых добровольцев.

У пациентов, получавших препарат Примаксетин®, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, чаще отмечались продромальные симптомы, в том числе тошнота, головокружение/чувство легкости в голове и потливость. При дозе препарата Примаксетин® 30 мг частота тошноты равнялась 11,0%, частота головокружения - 5,8%, гипергидроза - 0,8%. При дозе препарата Примаксетин® 60 мг эти цифры составляли 21,2%, 11,7% и 1,5% соответственно. Частота обмороков и возможных продромальных симптомов была дозозависимой, о чем свидетельствуют более высокие показатели у пациентов, получавших более высокие дозы, чем максимальная рекомендуемая суточная доза 60 мг. Наблюдавшиеся в клинических исследованиях случаи обморока были расценены как имеющие вазо-вагальную природу. Большинство таких случаев имели место в течение первых 3 часов после приема первой дозы, либо были связаны с проведением процедур исследования в клинических условиях (например, взятие образца крови, резкое вставание, измерение артериального давления). Возможные продромальные симптомы, например, тошнота, головокружение, чувство легкости в голове, сердцебиение, астения, спутанность сознания и потливость, обычно также наблюдались в первые 3 часа после приема препарата и часто предшествовали обмороку. Пациенты должны быть проинформированы о том, что в период лечения препаратом Примаксетин® в любое время возможно развитие обморока с продромальными симптомами или без них. Врач должен проинформировать пациента о важности достаточной водной нагрузки и о распознавании продромальных признаков и симптомов для снижения риска получения серьезной травмы

при падении из-за потери сознания. При появлении возможных продромальных симптомов пациент сразу должен лечь так, чтобы голова оказалась ниже туловища, или сесть, опустив голову между колен, и должен оставаться в этой позе до исчезновения симптомов. При появлении обморока или других эффектов со стороны ЦНС пациента следует предупредить о необходимости избегать потенциально травмоопасных ситуаций, включая вождение автомобиля и управление опасными механизмами.

Сочетание препарата Примаксетин® с приемом алкоголя может усиливать нейрокардиогенные побочные эффекты, в том числе обморок, что повышает риск случайной травмы; поэтому пациентам следует рекомендовать воздержаться от приема алкоголя в период лечения препаратом Примаксетин®.

#### ***Пациенты с риском сердечно-сосудистых заболеваний***

В клинических исследованиях препарата не участвовали пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями. У пациентов с органическими заболеваниями сердца и сосудов (например, обструкцией выброса крови из сердца, поражением клапанного аппарата, стенозом сонной артерии, атеросклерозом коронарной артерии) повышен риск нежелательных сердечно-сосудистых последствий обмороков сердечного и другого происхождения. Однако в настоящее время недостаточно данных для определения распространяется ли этот риск на вазовагальный обморок у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

#### ***Ортостатическая гипотония***

В клинических исследованиях описаны случаи ортостатической гипотонии. Врач должен заранее проинформировать пациента о том, что при появлении возможных продромальных симптомов, например, чувства легкости в голове сразу после вставания, следует немедленно лечь так, чтобы голова оказалась ниже туловища, или сесть, опустив голову между колен, и оставаться в этой позе до исчезновения симптомов. Кроме того, нужно проинформировать пациента о необходимости избегать резкого вставания после длительного лежания или сидения. Кроме того, препарат Примаксетин® следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим сосудорасширяющие препараты (например, альфа-адреноблокаторы, нитраты, ингибиторы ФДЭ5), из-за возможной сниженной толерантности, таких пациентов к ортостатическому действию препарата.

#### ***Умеренно активные ингибиторы СYP3A4***

При приеме препарата Примаксетин® одновременно с умеренно активными ингибиторами СYP3A4 (эритромицин, кларитромицин, флуконазол, ампренавир, фосампренавир, апрепитант, верапамил, дилтиазем) дозу препарата следует снизить до 30 мг, следует проявлять осторожность.

#### ***Активные ингибиторы СYP2D6***

Рекомендуется проявлять осторожность при повышении дозы препарата Премаксетин® до 60 мг у пациентов, получающих активные ингибиторы CYP2D6, и у пациентов с низкой активностью CYP2D6, так как при этом может повышаться уровень системного воздействия препарата с соответствующим увеличением частоты и тяжести дозозависимых нежелательных явлений.

### ***Самоубийство/суицидальные мысли***

В краткосрочных исследованиях антидепрессанты, включая СИОЗС, по сравнению с плацебо выявлен повышенный риск самоубийства и появления суицидальных мыслей у детей и подростков с генерализованной депрессией и другими психическими расстройствами. У взрослых старше 24 лет такого эффекта не обнаружено. В клинических исследованиях препарата Премаксетин® для лечения преждевременной эякуляции четких данных о связи суицидальных мыслей с лечением не получено.

### ***Мания***

Препарат Премаксетин® нельзя принимать пациентам, имеющим в анамнезе манию/гипоманию или биполярное расстройство, при появлении симптомов этих заболеваний прием препарата следует прекратить.

### ***Судороги***

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

### ***Прием у детей и подростков моложе 18 лет***

Препарат Премаксетин® нельзя принимать пациентам моложе 18 лет.

### ***Сопутствующая депрессия и психические расстройства***

При наличии у пациента признаков и симптомов депрессии до начала применения препарата Премаксетин® необходимо провести обследование для исключения наличия недиагностированного депрессивного расстройства. Препарат Премаксетин® нельзя принимать одновременно с антидепрессантами, включая СИОЗС и ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина. Не рекомендуется прекращать лечение депрессии или тревожности для начала лечения препаратом Премаксетин®. Препарат Премаксетин® не предназначен для лечения психических расстройств (например, шизофрении или депрессии), его не следует принимать мужчинам с этими заболеваниями, поскольку при этом нельзя исключить усиления симптомов депрессии. Следует немедленно сообщать врачу о любых вызывающих беспокойство мыслях или ощущениях, и при появлении признаков и симптомов депрессии в ходе лечения препарат Премаксетин® следует отменить.



### ***Кровотечение***

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

### ***Нарушение функции почек***

Препарат Премаксетин® не рекомендуется принимать пациентам с почечной недостаточности тяжелой степени тяжести, пациентам с почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести следует проявлять осторожность.

### ***Синдром «отмены»***

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

В клиническом исследовании, проведенном для оценки эффекта отмены дапоксетина после 62 дней приема в дозе 60 мг (ежедневно или по потребности) у пациентов с преждевременной эякуляцией, не выявлено признаков синдрома отмены. После перевода пациентов на плацебо после ежедневного приема дапоксетина обнаружены лишь незначительные симптомы в виде слабой или умеренно выраженной бессонницы и головокружения. Аналогичные результаты получены и в другом клиническом исследовании с двойным слепым контролем с недельным периодом оценки эффектов отмены после 24 недель применения препарата в дозе 30 мг или 60 мг по потребности.

### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами**

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

### **Форма выпуска**

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

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

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

**Срок годности**

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

**Условия хранения**

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

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

Московская обл., г.о. Серпухов, рп. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2

*Выпускающий контроль качества*

Московская обл., г.о. Серпухов, рп. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2, стр. 1

**Организация, принимающая претензии**

АО «АЛИУМ», Российская Федерация.

142279, Московская обл., г. Серпухов, рп. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2

Тел.: (4967) 36-01-07.

[aliumpharm.ru](http://aliumpharm.ru)