

Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

TÊN THUỐC

DAPOHOPE 30

DAPOHOPE 60

CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

Đề xa tâm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

1. Dapohope 30

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất

Dapoxetine Hydrochloride

Tương đương Dapoxetine 30 mg

Thành phần tá dược

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose powder, croscarmellose sodium, povidone (K-30), magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, purified talc, yellow oxide of iron film coated readymix (HPMC 2910/ hypromellose, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide, yellow iron oxide).

2. Dapohope 60

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất

Dapoxetine Hydrochloride

Tương đương Dapoxetine 60 mg

Thành phần tá dược

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose powder, croscarmellose sodium, povidone (K-30), magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, purified talc, red oxide of iron film coat readymix (Methylacrylic acid and ethyl acrylate copolymer, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide, red iron oxide).

DẠNG BÀO CHẾ

- Dạng bào chế: Viên nén bao phim
- Mô tả:

Dapohope 30: Viên nén tròn, bao phim màu vàng nhạt đến vàng, hai mặt lõm, trơn.

Dapohope 60: Viên nén tròn, bao phim màu gạch đỏ nhạt đến gạch đỏ, hai mặt lõm, trơn.

CHỈ ĐỊNH



Dapohope được chỉ định để điều trị xuất tinh sớm (PE) ở nam giới trưởng thành từ 18 đến 64 tuổi.

Dapohope chỉ nên được kê đơn cho những bệnh nhân đáp ứng tất cả các điều kiện sau:

- Thời gian xuất tinh trễ trong âm đạo (IELT) dưới 2 phút; và
- Xuất tinh dai dẳng và tái phát khi có kích thích tình dục ở mức độ tối thiểu, trước, trong hoặc ngay sau khi thâm nhập, trước khi bệnh nhân có chủ định và có cảm giác lo lắng hoặc khó chịu như là hậu quả của xuất tinh sớm.
- Khó kiểm soát hiện tượng xuất tinh.
- Tiền sử xuất tinh sớm trong phần lớn các lần cố gắng quan hệ trong vòng > 6 tháng.

Dapohope dùng theo nhu cầu điều trị trước khi dự định quan hệ tình dục. Không được dùng thuốc này để trì hoãn xuất tinh ở nam giới vốn không được chẩn đoán là xuất tinh sớm.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

1. Cách dùng

Dùng đường uống.

Nên được uống nguyên viên với nước để tránh vị đắng. **Dapohope** có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

2. Liều dùng

Nam giới (18 — 64 tuổi)

- Liều khởi đầu được khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân là 30 mg, uống trước khi quan hệ tình dục từ 1 - 3 giờ. Không nên bắt đầu điều trị bằng **Dapohope** với liều 60 mg.
- **Dapohope** không dùng hàng ngày. **Dapohope** chỉ nên được dùng khi dự định quan hệ tình dục. **Dapohope** không được dùng thường xuyên hơn một lần mỗi 24 giờ.
- Nếu bệnh nhân không đáp ứng đủ với liều 30 mg hay các tác dụng không mong muốn có thể chấp nhận được, hay bệnh nhân không có triệu chứng báo trước là sẽ ngắt thì có thể dùng liều khuyến cáo tối đa là 60 mg, uống trước khi quan hệ tình dục từ 1 - 3 giờ. Tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn cao hơn với liều 60 mg.
- Nếu bệnh nhân bị các phản ứng tư thế đứng khi dùng liều khởi đầu, không nên tăng liều lên 60 mg.
- Bác sĩ nên đánh giá cẩn thận nguy cơ lợi ích của từng cá nhân đối với **Dapohope** sau 4 tuần điều trị đầu tiên (hoặc ít nhất sau 6 liều điều trị) để xác định xem việc tiếp tục điều trị với **Dapohope** có phù hợp hay không.
- Dữ liệu về hiệu quả và độ an toàn của **Dapohope** sau 24 tuần còn hạn chế. Nhu cầu lâm sàng của việc tiếp tục và cân bằng rủi ro - lợi ích của việc điều trị bằng **Dapohope** nên được đánh giá lại ít nhất 6 tháng một lần.

Người lớn tuổi (> 65 tuổi)

- Hiệu quả và độ an toàn của **Dapohope** chưa được xác định ở bệnh nhân 65 tuổi trở lên.

Bệnh nhi

- Không có việc sử dụng **Dapohope** có liên quan ở đối tượng này trong chỉ định xuất tinh sớm.

Bệnh nhân suy thận

- Thận trọng ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình. **Dapohope** không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân suy thận nặng.

Bệnh nhân suy gan

- **Dapohope** được chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan vừa và nặng (Child-Pugh Class B và C).

Trên người chuyển hóa kém CYP2D6 hoặc trên người bệnh sử dụng thuốc ức chế mạnh CYP2D6



- Cần thận trọng nếu tăng liều lên 60 mg ở những bệnh nhân được biết là thuộc kiểu gen chuyển hóa kém CYP2D6 hoặc ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với các chất ức chế mạnh CYP2D6.

Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế vừa phải hoặc mạnh CYP3A4

- Chống chỉ định sử dụng đồng thời các chất ức chế mạnh CYP3A4. Liều dùng nên được giới hạn ở mức 30 mg ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với các chất ức chế vừa phải CYP3A4 và nên thận trọng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Các tình trạng bệnh lý tim đáng kể như:

- Suy tim (NYHA độ II-IV)
- Các bất thường về dẫn truyền như tắc nghẽn tâm nhĩ thất hoặc hội chứng xoang
- Bệnh tim thiếu máu cục bộ
- Bệnh van tim
- Tiền sử ngất.

Tiền sử hưng cảm hoặc trầm cảm nặng.

Điều trị đồng thời với chất ức chế monoamin oxidase (MAOI), hoặc trong vòng 14 ngày kể từ ngày ngừng điều trị với MAOI. Tương tự, không nên sử dụng MAOI trong vòng 7 ngày sau khi ngừng sử dụng **Dapohope**.

Điều trị đồng thời với thioridazin, hoặc trong vòng 14 ngày kể từ ngày ngừng điều trị với thioridazin. Tương tự, không nên dùng thioridazin trong vòng 7 ngày sau khi ngừng sử dụng **Dapohope**.

Điều trị đồng thời với thuốc ức chế tái hấp thu serotonin [thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRI), thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrin (SNRI), thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCAs)] hoặc các thuốc/thảo dược khác có tác dụng cường giao cảm [ví dụ: L-tryptophan, triptan, tramadol, linezolid, lithi, St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)] hoặc trong vòng 14 ngày kể từ ngày ngừng điều trị bằng các thuốc/thảo dược này. Tương tự, không nên sử dụng các thuốc/thảo dược này trong vòng 7 ngày sau khi ngừng sử dụng **Dapohope**.

Điều trị đồng thời các chất ức chế mạnh CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telithromycin, nefazadon, nelfinavir, atazanavir, v.v.

Suy gan vừa và nặng.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo chung

Dapohope chỉ được chỉ định ở nam giới bị xuất tinh sớm đáp ứng đầy đủ các điều kiện (xem “CHỈ ĐỊNH”). **Dapohope** không nên được kê đơn cho nam giới chưa được chẩn đoán mắc chứng xuất tinh sớm. An toàn chưa được thiết lập và không có dữ liệu về tác dụng trì hoãn xuất tinh ở nam giới không bị xuất tinh sớm.

Các dạng rối loạn chức năng tình dục khác

Trước khi điều trị, các đối tượng có các dạng rối loạn chức năng tình dục khác, bao gồm cả rối loạn cương dương, cần được bác sĩ kiểm tra kỹ trước khi dùng. **Dapohope** không nên được sử dụng ở nam giới bị rối loạn cương dương (ED) đang sử dụng chất ức chế PDE5.

Hạ huyết áp thể đứng



Kiểm tra tư thế đứng nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị (huyết áp và nhịp mạch, nằm ngửa và đứng). Trong trường hợp có tiền sử phản ứng thể đứng được ghi nhận hoặc nghi ngờ, nên tránh điều trị bằng **Dapohope**.

Hạ huyết áp thể đứng đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Nếu gặp các triệu chứng có thể có nguy cơ, chẳng hạn như choáng váng ngay sau khi đứng, nên nằm xuống đầu thấp hơn phần còn lại của cơ thể hoặc ngồi xuống đầu để giữa hai đầu gối cho đến khi các triệu chứng qua đi. Sau khi nằm hoặc ngồi lâu không nên đứng lên đột ngột.

Ý định tự tử/ tự sát

Các thuốc chống trầm cảm, bao gồm cả SSRI, làm tăng nguy cơ suy nghĩ tự tử so với giả dược và tự tử trong các nghiên cứu ngắn hạn ở trẻ em và thanh thiếu niên bị rối loạn trầm cảm nặng và các rối loạn tâm thần khác. Các nghiên cứu ngắn hạn không cho thấy sự gia tăng nguy cơ tự tử khi dùng thuốc chống trầm cảm so với giả dược ở người lớn ngoài 24 tuổi.

Ngất

Bệnh nhân nên được cảnh báo để tránh các tình huống có thể dẫn đến thương tích, bao gồm cả lái xe hoặc vận hành máy móc nguy hiểm, vì có thể bị ngất hoặc xảy ra các triệu chứng như chóng mặt hoặc choáng váng.

Các triệu chứng có thể có trước đó như buồn nôn, chóng mặt/choáng váng và toát mồ hôi được báo cáo thường xuyên hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng **Dapohope** so với giả dược.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, các trường hợp ngất có đặc điểm là mất ý thức, nhịp tim chậm hoặc ngừng xoang được quan sát thấy ở bệnh nhân đeo máy theo dõi Holter, được coi là rối loạn mạch căn nguyên và phần lớn xảy ra trong 3 giờ đầu tiên sau khi dùng thuốc, sau liều đầu tiên, hoặc liên quan đến nghiên cứu trong môi trường phòng khám (chẳng hạn như lấy máu và diễn tập tư thế đứng và đo huyết áp). Các triệu chứng có thể xảy ra trước đó, chẳng hạn như buồn nôn, chóng mặt, choáng váng, đánh trống ngực, suy nhược, lú lẫn và chầy mồ hôi thường xảy ra trong vòng 3 giờ đầu tiên sau khi dùng thuốc, và thường xảy ra trước khi ngất. Bệnh nhân cần được lưu ý rằng họ có thể bị ngất bất cứ lúc nào có hoặc không kèm theo các triệu chứng nguy hiểm trong quá trình điều trị bằng **Dapohope**. Nếu bệnh nhân gặp phải các triệu chứng có thể có nguy cơ, bệnh nhân nên ngay lập tức nằm xuống để đầu thấp hơn phần còn lại của cơ thể hoặc ngồi xuống với đầu giữa hai đầu gối cho đến khi các triệu chứng qua đi, và cần thận trọng để tránh các tình huống có thể dẫn đến thương tích, bao gồm cả lái xe hoặc vận hành máy móc nguy hiểm, nếu xảy ra ngất hoặc các tác động thần kinh trung ương khác.

Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tim mạch

Các đối tượng có bệnh tim mạch tiềm ẩn đã bị loại khỏi các thử nghiệm lâm sàng Giai đoạn 3. Nguy cơ bị các kết quả tim mạch bất lợi do ngất (ngất do tim và ngất do các nguyên nhân khác) tăng lên ở những bệnh nhân có bệnh tim mạch cấu trúc cơ bản (ví dụ, tắc nghẽn đường thở, bệnh van tim, hẹp động mạch cảnh và bệnh mạch vành). Không có đủ dữ liệu để xác định xem liệu nguy cơ gia tăng này có dẫn đến ngất vận mạch ở những bệnh nhân có bệnh tim mạch tiềm ẩn hay không.

Sử dụng với thuốc kích thích

Bệnh nhân nên được khuyến cáo không sử dụng **Dapohope** kết hợp với các loại thuốc kích thích.

Thuốc kích thích có hoạt tính serotonergic như ketamin, methylenedioxymethamphetamin (MDMA) và lysergic acid diethylamid (LSD) có thể dẫn đến các phản ứng nghiêm trọng nếu kết hợp với **Dapohope**. Những phản ứng này bao gồm loạn nhịp tim, tăng thân nhiệt và hội chứng serotonin. Sử dụng **Dapohope** với các loại thuốc kích thích có đặc tính an thần như thuốc ngủ và benzodiazepin có thể làm tăng thêm tình trạng buồn ngủ và chóng mặt.

Rượu

Bệnh nhân nên được khuyến cáo không sử dụng **Dapohope** với rượu.



Uống rượu với dapoxetine có thể làm tăng tác dụng nhận thức thần kinh liên quan đến rượu và cũng có thể tăng cường các tác dụng phụ gây ra thần kinh tim như ngất, do đó làm tăng nguy cơ chấn thương do tai nạn; do đó, bệnh nhân nên được khuyến cáo tránh rượu trong khi dùng **Dapohope**.

Các thuốc có đặc tính giãn mạch

Dapohope nên được kê đơn thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc có đặc tính giãn mạch (như thuốc đối kháng thụ thể alpha adrenergic và nitrat) do có thể làm giảm dung nạp ở thể đứng.

Các chất ức chế vừa phải CYP3A4

Thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng các chất ức chế vừa phải CYP3A4 và liều lượng được giới hạn ở mức 30 mg.

Chất ức chế mạnh CYP2D6

Cần thận trọng nếu tăng liều lên 60 mg ở những bệnh nhân dùng chất ức chế mạnh CYP2D6 hoặc nếu tăng liều lên 60 mg ở những bệnh nhân được biết là thuộc kiểu gen chuyển hóa kém CYP2D6, vì điều này có thể làm tăng mức độ phơi nhiễm, có thể dẫn đến tỷ lệ mắc bệnh cao hơn và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng phụ phụ thuộc vào liều lượng.

Cơn hưng cảm

Dapohope không nên được sử dụng cho bệnh nhân có tiền sử hưng cảm/hưng cảm nhẹ hoặc rối loạn lưỡng cực và nên ngừng sử dụng ở bất kỳ bệnh nhân nào xuất hiện các triệu chứng của các rối loạn này.

Cơ giật

Do khả năng của SSRIs làm giảm ngưỡng động kinh, nên ngừng sử dụng **Dapohope** ở bất kỳ bệnh nhân nào xuất hiện cơn động kinh và tránh dùng ở bệnh nhân bị động kinh không ổn định. Bệnh nhân động kinh có kiểm soát nên được theo dõi cẩn thận.

Bệnh nhi

Dapohope không nên được sử dụng cho bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Rối loạn trầm cảm và/hoặc tâm thần

Nam giới có các dấu hiệu và triệu chứng cơ bản của bệnh trầm cảm nên được đánh giá trước khi điều trị bằng **Dapohope** để loại trừ các rối loạn trầm cảm chưa được chẩn đoán. Chống chỉ định điều trị đồng thời **Dapohope** với thuốc chống trầm cảm, bao gồm cả SSRI và SNRI. Không nên ngừng điều trị đối với chứng trầm cảm hoặc lo lắng đang diễn ra để bắt đầu sử dụng **Dapohope** để điều trị PE. **Dapohope** không được chỉ định cho các rối loạn tâm thần và không nên sử dụng cho nam giới mắc các chứng rối loạn này, chẳng hạn như tâm thần phân liệt, hoặc ở những người mắc bệnh trầm cảm kèm theo, vì không thể loại trừ tình trạng trầm trọng thêm các triệu chứng liên quan đến trầm cảm. Đây có thể là kết quả của rối loạn tâm thần tiềm ẩn hoặc có thể là kết quả của liệu pháp điều trị bằng thuốc. Các bác sĩ nên khuyến khích bệnh nhân báo cáo bất kỳ suy nghĩ hoặc cảm xúc đau buồn bất cứ lúc nào và nếu các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh trầm cảm phát triển trong quá trình điều trị, nên ngừng sử dụng **Dapohope**.

Băng huyết

Đã có báo cáo về bất thường chảy máu với SSRI. Thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng **Dapohope**, đặc biệt khi sử dụng đồng thời với các thuốc được biết là có ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu (ví dụ: thuốc chống loạn thần không điển hình và phenothiazin, acid acetylsalicylic, thuốc chống viêm không steroid [NSAID], thuốc chống tiểu cầu) hoặc thuốc chống đông máu (ví dụ: warfarin), cũng như ở những bệnh nhân có tiền sử chảy máu hoặc rối loạn đông máu.

Suy thận



Dapohope không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân suy thận nặng và thận trọng ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.

Hiệu ứng rút thuốc

Việc ngừng sử dụng đột ngột SSRI được sử dụng để điều trị rối loạn trầm cảm mạn tính đã được báo cáo là dẫn đến các triệu chứng sau: tâm trạng khó chịu, cáu gắt, kích động, chóng mặt, rối loạn cảm giác (ví dụ, dị cảm như cảm giác sốc điện), lo lắng, lú lẫn, đau đầu, hôn mê, cảm xúc không ổn định, mất ngủ và hưng cảm.

Rối loạn mắt

Việc sử dụng **Dapohope** có liên quan đến các tác dụng ở mắt như giãn đồng tử và đau mắt. **Dapohope** nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân bị tăng nhãn áp hoặc những người có nguy cơ mắc bệnh tăng nhãn áp góc đóng.

Không dung nạp lactose

Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Dapohope không được chỉ định cho phụ nữ.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với khả năng sinh sản, mang thai hoặc sự phát triển của phôi/thai nhi.

Chưa biết liệu dapoxetine hoặc các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết vào sữa mẹ hay không.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Dapohope có ảnh hưởng nhỏ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Chóng mặt, rối loạn chú ý, ngất, nhìn mờ và buồn ngủ đã được báo cáo ở những đối tượng dùng dapoxetine trong các thử nghiệm lâm sàng. Do đó, bệnh nhân nên được cảnh báo để tránh các tình huống có thể dẫn đến thương tích, bao gồm cả lái xe hoặc vận hành máy móc nguy hiểm.

Kết hợp rượu với dapoxetine có thể làm tăng tác dụng nhận thức thần kinh liên quan đến rượu và cũng có thể tăng cường các tác dụng phụ gây ra thần kinh tim như ngất, do đó làm tăng nguy cơ chấn thương do tai nạn; do đó, bệnh nhân nên được khuyến cáo tránh rượu trong khi dùng **Dapohope**.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

1. Tương tác của thuốc

Tương tác dược lực học

Khả năng tương tác với các chất ức chế monoamin oxidase

Ở những bệnh nhân dùng SSRI kết hợp với chất ức chế monoamin oxidase (MAOI), đã có báo cáo về các phản ứng nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong, bao gồm sốt cao, cứng cơ, giật rung cơ, không ổn định tự chủ với các dấu hiệu sinh tồn có thể dao động nhanh và thay đổi trạng thái tâm thần bao gồm kích động tiến triển đến mê sảng và hôn mê. Những phản ứng này cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân gần đây đã ngừng SSRI và đã bắt đầu điều trị MAOI. Một số trường hợp tương tự như hội chứng an thần kinh ác tính. Dữ liệu trên động vật về tác dụng của việc sử dụng kết hợp SSRI và MAOIs cho thấy rằng các thuốc này có thể tác động hiệp lực để làm tăng huyết áp và gây ra kích thích hành vi. Do đó, không nên sử dụng **Dapohope** kết hợp với MAOI, hoặc trong vòng 14 ngày sau khi ngừng điều trị với MAOI. Tương tự, không nên sử dụng MAOI trong vòng 7 ngày sau khi ngừng sử dụng **Dapohope**.

Tương tác với thioridazin



Sử dụng thioridazin một mình gây kéo dài khoảng QT_c, có liên quan đến rối loạn nhịp thất nghiêm trọng. Các thuốc như **Dapohope** ức chế isoenzym CYP2D6 dường như ức chế sự chuyển hóa của thioridazin và kết quả là nồng độ thioridazin tăng cao sẽ làm tăng kéo dài khoảng QT_c. **Dapohope** không được dùng kết hợp với thioridazin hoặc trong vòng 14 ngày sau khi ngừng điều trị với thioridazin. Tương tự, không nên dùng thioridazin trong vòng 7 ngày sau khi ngừng sử dụng **Dapohope**.

Các thuốc/thảo dược có tác dụng serotonergic

Cũng như các SSRI khác, việc sử dụng đồng thời với các thuốc/thảo dược có tác dụng serotonergic (bao gồm MAOIs, L-tryptophan, triptan, tramadol, linezolid, SSRI, SNRI, lithi và các chế phẩm St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)) có thể dẫn đến tỷ lệ tác dụng liên quan serotonin. **Dapohope** không nên được sử dụng kết hợp với các SSRI khác, MAOI hoặc các thuốc/thảo dược serotonergic khác hoặc trong vòng 14 ngày kể từ ngày ngừng điều trị với các thuốc/thảo dược này. Tương tự, không nên sử dụng các thuốc/thảo dược này trong vòng 7 ngày sau khi ngừng sử dụng **Dapohope**.

Các thuốc có hoạt tính thần kinh trung ương (CNS)

Việc sử dụng **Dapohope** kết hợp với các thuốc có hoạt tính thần kinh trung ương (ví dụ, thuốc chống động kinh, thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn thần, thuốc an thần, thuốc ngủ an thần) chưa được đánh giá một cách có hệ thống ở những bệnh nhân bị xuất tinh sớm. Do đó, nên thận trọng nếu cần sử dụng đồng thời **Dapohope** và các thuốc như vậy.

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của các thuốc dùng chung lên dược động học của dapoxetine

Các nghiên cứu *in vitro* trên các microsom gan, thận và ruột ở người cho thấy dapoxetine được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2D6, CYP3A4 và flavin monooxygenase 1 (FMO1). Do đó, các chất ức chế các enzym này có thể làm giảm độ thanh thải dapoxetine.

Các chất ức chế CYP3A4

Thuốc ức chế CYP3A4 mạnh. Sử dụng ketoconazol (200 mg x 2 lần/ngày trong 7 ngày) làm tăng C_{max} và AUC_{inf} của dapoxetine (60 mg liều duy nhất) tương ứng là 35% và 99%. Xem xét sự đóng góp của cả dapoxetine không liên kết và desmethyldapoxetin, C_{max} của phần hoạt tính có thể tăng lên khoảng 25% và AUC của phần hoạt tính có thể tăng gấp đôi nếu dùng chung với các chất ức chế mạnh CYP3A4.

Sự gia tăng C_{max} và AUC của phần hoạt động có thể tăng rõ rệt ở một bộ phận dân số thiếu enzym CYP2D6 chức năng, tức là người chuyển hóa kém CYP2D6, hoặc kết hợp với chất ức chế mạnh CYP2D6.

Do đó, chống chỉ định sử dụng đồng thời **Dapohope** và các chất ức chế mạnh CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telithromycin, nefazodon, nelfinavir và atazanavir. Nước bưởi cũng là một chất ức chế mạnh CYP3A4 và nên tránh dùng trong vòng 24 giờ trước khi dùng **Dapohope**.

Điều trị đồng thời với các chất ức chế vừa CYP3A4 (ví dụ, erythromycin, clarithromycin, fluconazol, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamil, diltiazem) cũng có thể làm tăng đáng kể sự tiếp xúc của dapoxetine và desmethyldapoxetin, đặc biệt là ở những chất chuyển hóa kém CYP2D6. Liều tối đa của dapoxetine nên là 30 mg nếu dapoxetine được kết hợp với bất kỳ loại thuốc nào trong số này.

Hai biện pháp này áp dụng cho tất cả các bệnh nhân trừ khi bệnh nhân đã được xác minh là chất chuyển hóa rộng CYP2D6 bằng cách xác định kiểu gen hoặc kiểu hình. Ở những bệnh nhân được xác minh là chất chuyển hóa rộng CYP2D6, nên dùng liều tối đa 30 mg nếu dapoxetine được kết hợp với một chất ức chế CYP3A4 mạnh và nên thận trọng nếu dapoxetine với liều 60 mg được dùng đồng thời với một chất ức chế CYP3A4 vừa.



Các chất ức chế CYP2D6 mạnh

C_{max} và AUC_{inf} của dapoxetine (60 mg liều đơn) tăng lần lượt là 50% và 88% khi có fluoxetine (60 mg/ngày trong 7 ngày). Xem xét sự đóng góp của cả dapoxetine không liên kết và desmethyldapoxetin, C_{max} của phần hoạt tính có thể tăng lên khoảng 50% và AUC của phần hoạt tính có thể tăng gấp đôi nếu dùng chung với các chất ức chế mạnh CYP2D6. Những sự gia tăng C_{max} và AUC này của phần có hoạt tính tương tự như những sự gia tăng dự kiến đối với những người chuyển hóa kém CYP2D6 và có thể dẫn đến tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng ngoại ý phụ thuộc vào liều lượng cao hơn.

Các chất ức chế PDE5

Dapohope không nên sử dụng cho những bệnh nhân đang sử dụng chất ức chế PDE5 do có thể làm giảm khả năng dung nạp tư thế đứng. Dược động học của dapoxetine (60 mg) kết hợp với tadalafil (20 mg) và sildenafil (100 mg) đã được đánh giá trong một nghiên cứu chéo liều đơn. Tadalafil không ảnh hưởng đến dược động học của dapoxetine. Sildenafil gây ra những thay đổi nhẹ về dược động học của dapoxetine (tăng 22% AUC_{inf} và 4% tăng C_{max}), những thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng.

Sử dụng đồng thời **Dapohope** với các chất ức chế PDE5 có thể dẫn đến hạ huyết áp thể đứng. Hiệu quả và độ an toàn của **Dapohope** ở những bệnh nhân bị cả xuất tinh sớm và rối loạn cương dương được điều trị đồng thời với các chất ức chế **Dapohope** và PDE5 chưa được xác định.

Ảnh hưởng của dapoxetine lên dược động học của các thuốc sử dụng đồng thời

Tamsulosin

Dùng đồng thời một hoặc nhiều liều 30 mg hoặc 60 mg dapoxetine cho bệnh nhân dùng tamsulosin liều hàng ngày không làm thay đổi dược động học của tamsulosin. Tuy nhiên, **Dapohope** nên được kê đơn thận trọng ở những bệnh nhân sử dụng thuốc đối kháng thụ thể alpha adrenergic do khả năng dung nạp thể đứng có thể giảm.

Các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6

Dùng nhiều liều dapoxetine (60 mg/ngày trong 6 ngày), sau đó là dùng một liều desipramin 50 mg làm tăng C_{max} và AUC_{inf} trung bình của desipramin tương ứng khoảng 11% và 19% so với dùng một mình desipramin. Dapoxetine có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP2D6 tương tự. Mức độ liên quan về mặt lâm sàng có thể là nhỏ.

Các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4

Dùng nhiều liều dapoxetine (60 mg/ngày trong 6 ngày) làm giảm AUC_{inf} của midazolam (8 mg liều duy nhất) khoảng 20% (khoảng -60 đến + 18%). Mức độ phù hợp lâm sàng của tác dụng với midazolam có thể là nhỏ ở hầu hết bệnh nhân. Sự gia tăng hoạt động của CYP3A có thể liên quan đến lâm sàng ở một số người được điều trị đồng thời với thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A.

Các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C19

Dùng nhiều lần dapoxetine (60 mg/ngày trong 6 ngày) không ức chế sự chuyển hóa liều duy nhất omeprazole 40 mg. Dapoxetine không có khả năng ảnh hưởng đến dược động học của các chất nền CYP2C19 khác.

Các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9

Dùng nhiều lần dapoxetine (60 mg/ngày trong 6 ngày) không ảnh hưởng đến dược động học hoặc dược lực học của liều đơn glibenclamide 5 mg. Dapoxetine không có khả năng ảnh hưởng đến dược động học của các chất nền CYP2C9 khác.

Warfarin và các thuốc được biết là có ảnh hưởng đến chức năng đông máu và/hoặc tiêu cầu

Không có dữ liệu đánh giá tác dụng của việc sử dụng lâu dài warfarin với dapoxetine; do đó, nên thận trọng khi dùng dapoxetine cho những bệnh nhân đang dùng warfarin lâu dài. Trong một nghiên



cứ được động học, dapoxetine (60 mg/ngày trong 6 ngày) không ảnh hưởng đến được động học hoặc dược lực học (PT hoặc INR) của warfarin sau khi dùng một liều 25 mg.

Đã có báo cáo về chảy máu bất thường với SSRI.

Rượu

Sử dụng đồng thời rượu và dapoxetine làm tăng nguy cơ hoặc mức độ nghiêm trọng của các phản ứng có hại như chóng mặt, buồn ngủ, phản xạ chậm hoặc thay đổi phán đoán. Kết hợp rượu với dapoxetine có thể làm tăng các tác dụng liên quan đến rượu này và cũng có thể làm tăng các tác dụng phụ đối với tim thần kinh như ngất, do đó làm tăng nguy cơ chấn thương do tai nạn; do đó, bệnh nhân nên được khuyến cáo tránh rượu trong khi dùng **Dapohope**.

2. Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

| Hệ cơ quan | Rất thường gặp (> 1/10) | Thường gặp ($\geq 1/100$ đến < 1/10) | Không thường gặp ($\geq 1/1000$ đến < 1/100) | Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến < 1/1000) |
|------------------------|-------------------------|---|--|---|
| Rối loạn tâm thần | | Lo lắng, kích động, bồn chồn, mất ngủ, giấc mơ bất thường, giảm ham muốn tình dục | Trầm cảm, tâm trạng chán nản, tâm trạng hưng phấn, thay đổi tâm trạng, thần kinh, thờ ơ, trạng thái bối rối, mất phương hướng, suy nghĩ không bình thường, tăng cường tinh thần, rối loạn giấc ngủ, mất ngủ ban đầu, mất ngủ giữa chừng, ác mộng, nghiến răng, mất ham muốn tình dục | |
| Rối loạn hệ thần kinh | Chóng mặt, nhức đầu | Buồn ngủ, rối loạn chú ý, run, chóng mặt cảm | Ngất, ngất vận mạch, chóng mặt tư thế, chóng mặt ngồi, loạn vị giác, ngủ lịm, hôn mê, an thần, suy giảm mức độ ý thức | Chóng mặt khi gắng sức, bắt đầu buồn ngủ đột ngột |
| Rối loạn mắt | | Mờ mắt | Giãn đồng tử, đau mắt, rối loạn thị giác | |
| Rối loạn tai và mê đạo | | Ù tai | Chóng mặt | |
| Rối loạn tim | | | Ngừng xoang, nhịp tim chậm xoang, nhịp tim nhanh | |



| | | | | |
|--|----------|--|--|--|
| Rối loạn mạch máu | | Đỏ bừng | Hạ huyết áp, tăng huyết áp tâm thu, nóng bừng | |
| Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất | | Xoang xung huyết, ngáp | | |
| Rối loạn tiêu hóa | Buồn nôn | Tiêu chảy, nôn mửa, táo bón, đau bụng, đau bụng trên, khó tiêu, đầy hơi, khó chịu ở dạ dày, chướng bụng, khô miệng | Khó chịu ở bụng, khó chịu vùng thượng vị | |
| Rối loạn da và mô dưới da | | Tăng tiết mồ hôi | Ngứa, mồ hôi lạnh | |
| Rối loạn hệ sinh sản và vú | | Rối loạn cương dương | Không xuất tinh, rối loạn cực khoái nam, dị cảm bộ phận sinh dục nam | |
| Rối loạn chung | | Mệt mỏi, khó chịu | Suy nhược, cảm thấy nóng, cảm thấy bồn chồn, cảm thấy bất thường, cảm thấy say | |
| Điều tra | | Huyết áp tăng | Nhịp tim tăng, huyết áp tâm trương tăng, huyết áp thể đứng tăng | |

Mô tả các phản ứng bất lợi

Ngất có đặc điểm là mất ý thức, nhịp tim chậm hoặc ngừng xoang ở những bệnh nhân đeo máy theo dõi Holter, đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Phần lớn các trường hợp xảy ra trong 3 giờ đầu tiên sau khi dùng thuốc, sau liều đầu tiên hoặc liên quan đến nghiên cứu trong bối cảnh lâm sàng (chẳng hạn như lấy máu và diễn tập tư thế đứng và đo huyết áp). Các triệu chứng hoang tưởng thường xuất hiện trước cơn ngất.

Hạ huyết áp tư thế đứng đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng.

Các đối tượng đặc biệt khác

Cần thận trọng nếu tăng liều lên 60 mg ở những bệnh nhân dùng chất ức chế CYP2D6 mạnh hoặc nếu tăng liều lên 60 mg ở những bệnh nhân được biết là thuộc kiểu gen chuyển hóa kém CYP2D6.

Hiệu ứng rút thuốc

Việc ngừng sử dụng đột ngột SSRI để điều trị rối loạn trầm cảm mạn tính đã được báo cáo là dẫn đến các triệu chứng sau: tâm trạng khó chịu, cáu gắt, kích động, chóng mặt, rối loạn cảm giác (ví dụ, dị cảm như cảm giác sốc điện), lo lắng, lú lẫn, đau đầu, hôn mê, cảm xúc không ổn định, mất ngủ và hưng cảm.

Kết quả nghiên cứu an toàn cho thấy tỷ lệ mắc các triệu chứng rút thuốc như chứng mất ngủ nhẹ hoặc trung bình và chóng mặt cao hơn một chút ở những đối tượng chuyển sang dùng giả dược sau 62 ngày dùng thuốc hàng ngày.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

1. Quá liều



Không có trường hợp quá liều đã được báo cáo.

Không có tác dụng không mong muốn trong nghiên cứu dược lý lâm sàng của **Dapohope** với liều hàng ngày lên đến 240 mg (hai liều 120 mg cách nhau 3 giờ). Nói chung, các triệu chứng quá liều với SSRI bao gồm các phản ứng có hại qua trung gian serotonin như buồn ngủ, rối loạn tiêu hóa như buồn nôn và nôn, nhịp tim nhanh, run, kích động và chóng mặt.

2. Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều

Trong trường hợp quá liều, các biện pháp hỗ trợ tiêu chuẩn nên được áp dụng theo yêu cầu. Do liên kết với protein cao và thể tích phân phối lớn của dapoxetine hydrochloride, bài niệu cưỡng bức, lọc máu, truyền máu và truyền máu không có lợi. Không có thuốc giải độc cụ thể cho **Dapohope** được biết đến.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Tiết niệu

Mã ATC: G04BX14

Cơ chế tác dụng

Dapoxetine là chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc mạnh (SSRI) với IC_{50} là 1,12 nM, trong khi các chất chuyển hóa chính ở người, desmethyldapoxetin ($IC_{50} < 1,0$ nM) và didesmetyldapoxetin ($IC_{50} = 2,0$ nM) tương đương hoặc ít hơn (dapoxetine-N-oxide ($IC_{50} = 282$ nM)).

Quá trình xuất tinh ở người chủ yếu qua trung gian của hệ thần kinh giao cảm. Đường phóng tinh bắt nguồn từ một trung tâm phản xạ tuỷ sống, trung gian của thân não, chịu ảnh hưởng ban đầu của một số nhân trong não (nhân trung thất và nhân não thất).

Cơ chế hoạt động của dapoxetine trong xuất tinh sớm được cho là có liên quan đến sự ức chế tái hấp thu serotonin vào tế bào thần kinh và tiếp theo là tăng cường hoạt động của chất dẫn truyền thần kinh tại các thụ thể trước và sau synap.

Ở chuột, dapoxetine ức chế phản xạ xuất tinh bằng cách tác động ở cấp độ trên mồm gai trong nhân tế bào mô bên (LPGi). Các sợi giao cảm hậu hạch bao bọc bên trong túi tinh, ống dẫn tinh, tuyến tiền liệt, cơ hành-niệu đạo và cổ bàng quang khiến chúng co lại theo kiểu phối hợp để đạt được xuất tinh. Dapoxetine điều chỉnh phản xạ phóng tinh này ở chuột.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Dapoxetine được hấp thu nhanh chóng với nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) xảy ra khoảng 1-2 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối là 42% (khoảng 15-76%), và sự gia tăng tỷ lệ liều lượng khi tiếp xúc (AUC và C_{max}) được quan sát thấy giữa cường độ liều 30 và 60 mg. Sau khi dùng nhiều liều, giá trị AUC của cả dapoxetine và chất chuyển hóa có hoạt tính desmethyldapoxetin (DED) tăng khoảng 50% khi so sánh với giá trị AUC ở liều đơn.

Ăn bữa ăn nhiều chất béo làm giảm nhẹ C_{max} (10%) và tăng nhẹ AUC (12%) của dapoxetine và làm chậm thời gian để dapoxetine đạt được nồng độ đỉnh. Những thay đổi này không đáng kể về mặt lâm sàng. **Dapohope** có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Phân bố

Hơn 99% dapoxetine trong nghiên cứu *in vitro* liên kết với protein huyết thanh người. Chất chuyển hóa có hoạt tính desmethyldapoxetin (DED) liên kết với protein 98,5%. Dapoxetine có thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình là 162 L.

Chuyển hóa



Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy dapoxetine được đào thải bởi nhiều hệ thống enzym trong gan và thận, chủ yếu là CYP2D6, CYP3A4 và flavin monooxygenase (FMO1). Sau khi uống ^{14}C -dapoxetine, dapoxetine được chuyển hóa rộng rãi thành nhiều chất chuyển hóa chủ yếu thông qua các con đường biến đổi sinh học sau: N-oxy hóa, N-demethyl hóa, naphthyl hydroxyl hóa, glucuronid hóa và sulfat hóa. Đã có bằng chứng về chuyển hóa toàn thân sau khi uống.

Dapoxetine và dapoxetine-N-oxide là những chất chuyển hóa chính trong huyết tương. Các nghiên cứu liên kết và vận chuyển trong nghiên cứu *in vitro* cho thấy dapoxetine-N-oxide không hoạt động. Các chất chuyển hóa bổ sung bao gồm desmethyldapoxetin và didesmethyl dapoxetin chiếm ít hơn 3% tổng số vật liệu liên quan đến thuốc lưu hành trong huyết tương. Các nghiên cứu *in vitro* liên kết chỉ ra rằng DED tương đương với dapoxetine và didesmethyl dapoxetin có khoảng 50% hiệu lực của dapoxetine. Mức độ phơi nhiễm không liên kết (AUC và C_{\max}) của DED tương ứng là khoảng 50% và 23% so với mức độ phơi nhiễm không liên kết của dapoxetine.

Thải trừ

Các chất chuyển hóa của dapoxetine chủ yếu được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng liên hợp. Hoạt chất không thay đổi không được phát hiện trong nước tiểu. Sau khi uống, dapoxetine có thời gian bán thải ban đầu khoảng 1,5 giờ, với nồng độ thuốc trong huyết tương nhỏ hơn 5% nồng độ đỉnh vào 24 giờ sau khi dùng liều, và thời gian bán thải cuối khoảng 19 giờ. Thời gian bán thải cuối cùng của DED là khoảng 19 giờ.

Các đối tượng đặc biệt

Chất chuyển hóa DED góp phần vào tác dụng dược lý của **Dapohope**, đặc biệt khi phơi nhiễm DED tăng lên. Dưới đây, trong một số quần thể, sự gia tăng các thông số phản hoạt động được trình bày. Đây là tổng mức phơi nhiễm không ràng buộc của dapoxetine và DED. DED tương đương với dapoxetine. Ước tính giá định phân phối DED cho CNS bằng nhau nhưng không biết liệu có đúng như vậy hay không.

Chủng tộc

Phân tích các nghiên cứu dược lý lâm sàng ở liều đơn sử dụng 60 mg dapoxetine cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa người da trắng, da đen, người Tây Ban Nha và người Châu Á. Một nghiên cứu lâm sàng được thực hiện để so sánh dược động học của dapoxetine ở người Nhật và người da trắng cho thấy nồng độ trong huyết tương (AUC và nồng độ đỉnh) của dapoxetine cao hơn 10% đến 20% ở người Nhật do trọng lượng cơ thể thấp hơn. Mức độ phơi nhiễm cao hơn một chút được cho là sẽ không có tác dụng lâm sàng có ý nghĩa.

Người cao tuổi (trên 65 tuổi)

Các phân tích của một nghiên cứu dược lý lâm sàng liều duy nhất sử dụng 60 mg dapoxetine cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về các thông số dược động học (C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max}) giữa nam cao tuổi khỏe mạnh và nam thanh niên khỏe mạnh. Hiệu quả và độ an toàn chưa được thiết lập trong đối tượng này.

Suy thận

Một nghiên cứu dược lý lâm sàng liều đơn sử dụng 60 mg dapoxetine được thực hiện ở những đối tượng suy thận nhẹ (CrCL 50 đến 80 mL/phút), trung bình (CrCL 30 đến < 50 mL/phút) và suy thận nặng (CrCL < 30 mL/phút) và ở những đối tượng có chức năng thận bình thường (CrCL > 80 mL/phút). Không có xu hướng rõ ràng về sự gia tăng AUC của dapoxetine với việc giảm chức năng thận được ghi nhận. AUC ở bệnh nhân suy thận nặng gần gấp 2 lần so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường, mặc dù số liệu còn hạn chế ở bệnh nhân suy thận nặng. Dược động học của dapoxetine chưa được đánh giá ở những bệnh nhân cần thẩm tách thận.

Suy gan



Ở bệnh nhân suy gan nhẹ, C_{max} của dapoxetine không liên kết giảm 28% và AUC không liên kết thì không thay đổi. C_{max} và AUC không liên kết của phân đoạn hoạt động (tổng số tiếp xúc không liên kết của dapoxetine và desmethyl dapoxetine) đã giảm 30% và 5%, một cách có hiệu quả. Ở bệnh nhân suy gan trung bình, C_{max} không liên kết của dapoxetine về cơ bản không thay đổi (giảm 3%) và AUC không liên kết tăng 66%. C_{max} và AUC không liên kết của phân hoạt động về cơ bản không thay đổi và tăng gấp đôi, tương ứng.

Ở những bệnh nhân suy gan nặng, C_{max} không liên kết của dapoxetine giảm 42% nhưng AUC không liên kết lại tăng lên khoảng 223%. C_{max} và AUC của phân hoạt động có những thay đổi tương tự.

Tính đa dạng CYP2D6

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng ở liều đơn sử dụng 60 mg dapoxetine, nồng độ trong huyết tương ở những người chuyển hóa kém CYP2D6 cao hơn ở những người chuyển hóa rộng CYP2D6 (cao hơn khoảng 31% đối với C_{max} và cao hơn 36% đối với AUC_{inf} của dapoxetine và cao hơn 98% đối với C_{max} và 161% cao hơn đối với AUC_{inf} của desmethyl dapoxetine). Phần hoạt tính của **Dapohope** có thể tăng lên khoảng 46% ở C_{max} và khoảng 90% ở AUC. Sự gia tăng này có thể dẫn đến một tỷ lệ cao hơn và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng phụ phụ thuộc vào liều lượng. Tính an toàn của **Dapohope** ở những người chuyển hóa kém CYP2D6 là mối quan tâm đặc biệt khi dùng đồng thời với các thuốc khác có thể ức chế sự chuyển hóa của dapoxetine như chất ức chế vừa phải và mạnh CYP3A4.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp chứa 2 vỉ x 3 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Bảo quản: Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

BAROQUE PHARMACEUTICALS PVT. LTD.

192/2 & 3, 190/1 and 202/9, Sokhada-388 620, Tal-Khambhat, Dist-Anand, Gujarat State, Ấn Độ.

