

DaxetinAPC 60

Dapoxetine 60 mg

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Đề xa tâm tay trẻ em*

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

1. Thành phần, hàm lượng: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Dapoxetine..... 60 mg

(dưới dạng Dapoxetine hydrochlorid)

Thành phần tá dược:

Lactose, Microcrystalline cellulose, Natri croscarmellose, Colloidal anhydrous silica, Magnesi stearat, Opadry II white (Polyvinyl alcohol, Titan dioxyd, Macrogol, Talc, Lecithin), Brilliant blue lake.

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

3. Chỉ định

DaxetinAPC 60 được chỉ định để điều trị xuất tinh sớm (PE) ở nam giới trưởng thành từ 18 đến 64 tuổi.

DaxetinAPC 60 chỉ được kê đơn cho các bệnh nhân đáp ứng tất cả các tiêu chí sau:

- Thời gian chờ xuất tinh trong âm đạo (IELT) dưới hai phút; và
- Xuất tinh liên tục hoặc lặp lại với kích thích tình dục tối thiểu trước, ngay khi thâm nhập hoặc sau khi thâm nhập thời gian ngắn và xuất tinh trước thời gian mong muốn của bệnh nhân; và
- PE dẫn đến hậu quả là những lo âu hoặc khó khăn cá nhân; và
- Kiểm soát kém sự xuất tinh; và
- Tiền sử xuất tinh sớm trong phần lớn các nỗ lực giao hợp trong 6 tháng trước đó.

DaxetinAPC 60 chỉ nên được dùng điều trị theo nhu cầu trước khi dự định có hoạt động tình dục. Không nên dùng dapoxetine để trị hoãn xuất tinh ở nam giới không được chẩn đoán xuất tinh sớm (PE).

4. Liều dùng - cách dùng

Liều dùng

Nam giới trưởng thành (18 đến 64 tuổi)

Liều khởi đầu khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân là 30 mg, uống khi cần khoảng 1 đến 3 giờ trước khi quan hệ tình dục. Điều trị với Dapoxetine không nên bắt đầu với liều 60 mg.

Dapoxetine không được chỉ định dùng liên tục mỗi ngày. Dapoxetine chỉ được dùng khi có dự định quan hệ tình dục. Dapoxetine không nên dùng hơn 1 lần trong mỗi 24 giờ.

Nếu đáp ứng cá nhân ở liều 30 mg là không đủ và bệnh nhân không thấy phản ứng phụ ở mức độ trung bình hay nghiêm trọng hoặc triệu chứng báo trước gợi ý của ngắt, liều có thể được tăng lên đến liều tối đa được khuyến cáo là 60 mg khi cần, khoảng 1 đến 3 giờ trước khi hoạt động tình dục. Tỷ lệ gặp phải và mức độ

nghiêm trọng của các tác dụng phụ thì cao hơn ở liều 60 mg.

Nếu bệnh nhân bị hạ huyết áp thể đứng ở liều khởi đầu, không nên tăng liều lên 60 mg (xem phần **Cảnh báo và thận trọng**).

Một đánh giá chặt chẽ về lợi ích và nguy cơ của Dapoxetine cho từng bệnh nhân nên được thực hiện bởi bác sĩ sau bốn tuần điều trị đầu tiên (hoặc ít nhất sau 6 liều điều trị) để xác định liệu có tiếp tục điều trị với Dapoxetine hay không.

Dữ liệu hạn chế liên quan đến tính hiệu quả và độ an toàn của Dapoxetine sử dụng trên 24 tuần. Theo dõi lâm sàng của việc tiếp tục dùng và sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của việc điều trị bằng Dapoxetine nên được đánh giá lại ít nhất sáu tháng một lần.

Nam giới cao tuổi (65 tuổi trở lên)

Tính hiệu quả và an toàn của Dapoxetine chưa được thiết lập ở những nam giới từ 65 tuổi trở lên.

Trẻ em

Không sử dụng Dapoxetine cho trẻ em với chỉ định xuất tinh sớm.

Bệnh nhân suy thận

Cần thận trọng ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc vừa. Dapoxetine không được khuyến cáo sử dụng ở bệnh nhân suy thận nặng.

Bệnh nhân suy gan

Dapoxetine chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan vừa và nặng (Child – Pugh nhóm B và C).

Bệnh nhân được biết kém chuyển hóa CYP2D6 hoặc bệnh nhân được điều trị với thuốc ức chế CYP2D6 mạnh

Cần thận trọng nếu tăng liều tới 60 mg ở những bệnh nhân được biết là có kiểu gen kém chuyển hóa với CYP2D6 hoặc ở bệnh nhân được điều trị đồng thời với thuốc ức chế CYP2D6 mạnh.

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

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

Đối với liều dùng 30 mg nên chuyển sang dạng phân liều khác với hàm lượng phù hợp.

Cách dùng

DaxetinAPC 60 được dùng đường uống. Nên nuốt nguyên viên để tránh vị đắng. Nên uống thuốc với 1 ly nước đầy. Dapoxetine có thể uống cùng bữa ăn hoặc không.

Cần thận trọng trước khi dùng thuốc: Trước khi bắt đầu điều trị, xem phần **Cảnh báo và thận trọng** liên quan đến hạ huyết áp thể đứng.

5. **Chống chỉ định**

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Có bệnh lý tim mạch đáng kể như:
 - Suy tim (NYHA độ II-IV)
 - Bất thường dẫn truyền như block AV hoặc hội chứng bệnh nút xoang
 - Bệnh tim thiếu máu cục bộ đáng kể
 - Bệnh van tim đáng kể
 - Tiền sử bị ngất
- Tiền sử bị chứng hưng cảm hoặc trầm cảm nặng.
- Điều trị đồng thời với các chất ức chế monoamin oxidase (MAOIs), hoặc trong vòng 14 ngày sau khi ngừng điều trị với MAOI. Tương tự, không nên dùng MAOI trong vòng 7 ngày sau khi ngừng dùng Dapoxetine.
- Điều trị đồng thời với thioridazin, hoặc trong vòng 14 ngày sau khi ngưng điều trị với thioridazin. Tương tự như vậy, không nên dùng thioridazin trong vòng 7 ngày sau khi ngưng dùng Dapoxetine.
- Điều trị đồng thời với thuốc ức chế tái hấp thu serotonin [ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRIs), thuốc ức chế tái hấp thu serotonin (norepinephrin (SNRIs), thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCAs)] hoặc các thuốc/ thảo dược khác có tác động serotonergic [ví dụ: L-tryptophan, triptans, tramadol, linezolid, liti, Wort St. John (*Hypericum perforatum*)] hoặc trong vòng 14 ngày kể từ ngày ngưng điều trị với các thuốc/ thảo dược này. Tương tự, các thuốc/ thảo dược này không nên được dùng trong vòng 7 ngày sau khi ngưng dùng Dapoxetine.
- Điều trị đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telithromycin, nefazadon, nelfinavir, atazanavir,....
- Suy gan vừa và nặng.

6. **Cảnh báo và thận trọng**

Khuyến cáo chung

Dapoxetine chỉ được chỉ định ở nam giới bị xuất tinh sớm đáp ứng tất cả các tiêu chí được liệt kê trong phần **Chỉ định và Tính chất - Dược lực học**. Dapoxetine không nên dùng cho nam giới chưa được chẩn đoán xuất tinh sớm. Tính an toàn chưa được thiết lập và không có dữ liệu về việc làm trì hoãn sự 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 rối loạn chức năng cương dương, nên được các bác sĩ kiểm tra kỹ lưỡng. Không nên sử dụng dapoxetine ở nam giới có rối loạn cương dương (ED) đang sử dụng thuốc ức chế PDE5.

Hạ huyết áp thể đứng

Trước khi bắt đầu điều trị, nên kiểm tra y tế cẩn thận bao gồm tiền sử của các biến cố hạ huyết áp thể đứng bởi các bác sĩ. Xét nghiệm hạ huyết áp ở tư thế đứng nên được

thực hiện trước khi bắt đầu điều trị (huyết áp và nhịp tim ở trạng thái nằm ngửa và đứng). Trong trường hợp có tiền sử về hạ huyết áp thể đứng hoặc bị nghi ngờ, cần tránh điều trị với dapoxetine.

Hạ huyết áp thể đứng đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Nên tư vấn cho bệnh nhân trước rằng nếu có những dấu hiệu có thể là triệu chứng báo trước của hạ huyết áp thể đứng, chẳng hạn như chóng mặt ngay sau khi đứng, anh ta nên nằm xuống ngay lập tức để đầu thấp hơn phần còn lại của cơ thể hoặc ngồi xuống với đầu của mình giữa hai đầu gối cho đến khi triệu chứng qua khỏi. Nên thông báo cho bệnh nhân không nên dậy nhanh sau khi nằm hoặc ngồi lâu.

Tự tử/ ý nghĩ tự sát

Các thuốc chống trầm cảm, bao gồm cả SSRIs, làm tăng nguy cơ so với giả dược về ý định tự sát 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 với thuốc chống trầm cảm so với giả dược ở người lớn trên 24 tuổi. Trong các thử nghiệm lâm sàng với Dapoxetine để điều trị xuất tinh sớm, không có dấu hiệu rõ ràng về tính tự tử trong điều trị trong đánh giá khả năng tự tử các sự kiện bất lợi có liên quan được đánh giá bởi Phân loại Algorhythm của Columbia về Đánh giá Tự sát (C-CASA), Thang đo Đánh giá Trầm cảm Montgomery-Asberg, hoặc Beck Depression Inventory-II.

Ngất

Bệnh nhân nên được cảnh báo về ngất để tránh những tình huống mà chấn thương có thể xảy ra, bao gồm lái xe hoặc vận hành máy móc nguy hiểm, vì ngất hoặc các triệu chứng dự báo ngất như chóng mặt hoặc choáng đầu có thể xuất hiện.

Các triệu chứng dự báo có thể xảy ra như buồn nôn, chóng mặt/ choáng đầu và toát mồ hôi được báo cáo thường xuyên hơn ở những bệnh nhân được điều trị với dapoxetine so với giả dược.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, các trường hợp ngất có đặc điểm như mất ý thức, nhịp tim chậm hoặc ngừng xoang được quan sát ở bệnh nhân đang theo dõi Holter được xem xét nguyên nhân có liên quan đến thần kinh phế vị và đa số xuất hiện trong 3 giờ đầu sau khi dùng thuốc, sau khi dùng liều đầu tiên, hoặc kết hợp với các quy trình nghiên cứu liên quan trong bối cảnh lâm sàng (như lấy máu và vận động thể đứng và đo huyết áp). Các triệu chứng dự báo chẳng hạn như buồn nôn, chóng mặt, choáng đầu, đánh trống ngực, suy nhược, lú lẫn và toát mồ hôi thường xảy ra trong vòng 3 giờ đầu tiên sau khi dùng thuốc, và thường xuất hiện trước ngất. Bệnh nhân cần phải được nhận thức rằng họ có thể bị ngất bất cứ lúc nào với có hoặc không có triệu chứng báo trước trong khi điều trị với dapoxetine. Nên tư vấn cho bệnh nhân về tầm quan trọng của việc duy trì đủ nước và về cách nhận biết dấu hiệu và triệu chứng báo trước để giảm khả năng bị thương nghiêm trọng do té ngã vì mất ý thức. Nếu bệnh nhân có các triệu chứng báo trước, bệnh nhân nên nằm ngay xuống để đầu thấp hơn phần còn lại của cơ thể hoặc

ngồi xuống cúi đầu vào giữa hai đầu gối cho đến khi các triệu chứng đi qua và được cảnh báo để tránh tình huống chấn thương có thể xảy ra, bao gồm lái xe hoặc vận hành máy móc nguy hiểm khi xảy ra hiện tượng ngất xỉu hoặc các hiệu ứng trên thần kinh trung ương khác.

Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tim mạch

Đối tượng bị bệnh tim mạch cơ bản đã được loại trừ khỏi các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3. Nguy cơ biến cố tim mạch bất lợi từ ngất (ngất tim và ngất từ các nguyên nhân khác) tăng ở bệnh nhân có bệnh tim mạch cơ bản (ví dụ: tắc nghẽn động mạch, bệnh van tim, hẹp động mạch cảnh và bệnh động mạch vành). Không có đủ dữ liệu để xác định liệu điều này có làm tăng nguy cơ ngất xỉu do thần kinh phế vị và sự lưu thông máu ở bệnh nhân có bệnh tim mạch cơ bản hay không.

Sử dụng với các thuốc kích thích (recreational drugs)

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

Các chất gây nghiện 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 dapoxetine. Những phản ứng này bao gồm, nhưng không giới hạn như loạn nhịp tim, tăng thân nhiệt và hội chứng serotonin. Sử dụng dapoxetine với các thuốc kích thích có tính chất an thần như chất gây nghiện và benzodiazepin có thể làm tăng thêm buồn ngủ và chóng mặt.

Ethanol

Bệnh nhân nên được khuyến cáo không nên sử dụng dapoxetine kết hợp với rượu.

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

Các thuốc có đặc tính giãn mạch

Dapoxetine nên được kê đơn một cách thận trọng ở những bệnh nhân dùng các thuốc với các đặc tính giãn mạch (như chất đối kháng thụ thể alpha adrenergic và nitrat) do có thể giảm khả năng chịu áp lực ở tư thế đứng.

Thuốc ức chế CYP3A4 vừa phải

Cần thận trọng ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế CYP3A4 vừa phải và liều dapoxetine được giới hạn ở 30 mg.

Thuốc ức chế CYP2D6 mạnh

Cần thận trọng nếu tăng liều tới 60 mg ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế CYP2D6 mạnh hoặc tăng liều tới 60 mg ở bệnh nhân có kiểu gen chuyển hóa kém CYP2D6, vì điều này có thể làm tăng nồng độ phơi nhiễm dẫn đến làm tăng tỷ lệ và mức độ nặng của các phản ứng bất lợi phụ thuộc vào liều.

Chứng hưng cảm

Dapoxetine không nên được sử dụng ở những bệnh nhân có tiền sử bị hưng cảm/ hưng cảm nhẹ hoặc rối loạn lưỡng cực và nên ngưng thuốc ở bất kỳ bệnh nhân nào phát triển các triệu chứng của các rối loạn này.

Co giật

Do khả năng ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc làm giảm ngưỡng co giật, Dapoxetine nên ngưng ở bất kỳ bệnh nhân nào bị co giật và tránh ở những bệnh nhân bị chứng động kinh không kiểm soát. Bệnh nhân bị động kinh được kiểm soát nên được theo dõi cẩn thận.

Trẻ em

Dapoxetine không nên sử dụng cho trẻ dưới 18 tuổi.

Trầm cảm và/ hoặc rối loạn tâm thần

Nam giới có dấu hiệu và triệu chứng trầm cảm tiềm ẩn nên được đánh giá trước khi điều trị với dapoxetine để loại trừ các rối loạn trầm cảm không được chẩn đoán. Điều trị đồng thời dapoxetine với thuốc chống trầm cảm, bao gồm SSRI và SNRI được chống chỉ định. Ngưng điều trị rối loạn trầm cảm để bắt đầu dùng dapoxetine để điều trị PE không được khuyến cáo. Dapoxetine không được chỉ định cho các rối loạn tâm thần và không nên được sử dụng ở nam giới có những rối loạn này, chẳng hạn như tâm thần phân liệt, hoặc ở những người bị trầm cảm đồng cảm, vì khả năng làm nặng thêm các triệu chứng liên quan đến trầm cảm không thể được loại trừ. Điều này có thể là kết quả của rối loạn tâm thần cơ bản hoặc có thể là kết quả của liệu pháp điều trị với thuốc. Bác sĩ nên khuyến khích bệnh nhân báo cáo bất kỳ suy nghĩ hay cảm xúc đau buồn bất cứ lúc nào và nếu có dấu hiệu và triệu chứng trầm cảm phát triển trong khi điều trị, nên ngưng dùng dapoxetine.

Xuất huyết

Đã có báo cáo về chảy máu bất thường với SSRIs. Thận trọng khi dùng dapoxetine, đặc biệt khi sử dụng đồng thời với các thuốc 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 kết tập 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

Dapoxetine không được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân suy thận nặng và nên thận trọng ở những bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.

Ảnh hưởng khi ngừng thuốc

Việc ngừng đột ngột các thuốc SSRI được dùng thường niên để điều trị các rối loạn trầm cảm kinh niên đã được báo cáo dẫn đến các triệu chứng sau: tâm trạng khó chịu, khó chịu, kích động, chóng mặt, rối loạn cảm giác (ví dụ: dị cảm như cảm giác sốc điện), lo âu, lú lẫn, nhức đầu, thờ ơ, cảm xúc không ổn định, mất ngủ và hưng cảm nhẹ.

Một thử nghiệm lâm sàng mù đôi ở các đối tượng bị PE được thiết kế để đánh giá ảnh hưởng khi ngưng dùng dapoxetine 60 mg, dùng mỗi ngày hoặc khi cần trong vòng 62 ngày cho thấy triệu chứng ngừng thuốc nhẹ với tỷ lệ cao hơn một chút về chứng mất ngủ và chóng mặt ở những người chuyển sang dùng giả dược sau khi dùng thuốc hàng ngày.

Rối loạn mắt

Việc sử dụng dapoxetine liên quan đến các ảnh hưởng trên mắt như chứng giãn đồng tử và đau mắt. Dapoxetine

nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị tăng nhãn áp hoặc những người có nguy cơ tăng nhãn áp góc đóng.

Tá dược

Thuốc này có chứa lactose. Những bệnh nhân có bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu lactase Lapp hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc này có chứa brilliant blue lake có thể gây phản ứng dị ứng.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Dapoxetine không sử dụng cho phụ nữ

Nghiên cứu trên động vật không chỉ ra dapoxetine có ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến khả năng sinh sản, sự mang thai, sự phát triển của phôi thai/ thai nhi.

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Dapoxetine không sử dụng cho phụ nữ.

Sự bài tiết trong sữa người của dapoxetine và các chất chuyển hoá chưa được biết.

9. Ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc

Dapoxetine có ảnh hưởng nhỏ hoặc vừa phải đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Chóng mặt, giảm tập trung, ngất xỉu, mờ mắt và buồn ngủ đã được báo cáo ở các đối tượng nhận dapoxetine trong các thử nghiệm lâm sàng. Do đó, bệnh nhân nên được cảnh báo để tránh các tình huống mà chấn thương có thể xảy ra, bao gồm lái xe hoặc vận hành máy móc nguy hiểm.

Kết hợp rượu với dapoxetine có thể làm tăng các tác dụng liên quan đến nhận thức thần kinh của rượu và cũng có thể làm tăng các tác dụng phụ trên thần kinh-tim mạch như ngất, do đó làm tăng nguy cơ chấn thương do tai nạn. Vì vậy, bệnh nhân được khuyến nên tránh uống rượu trong khi dùng dapoxetine.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Các tương tác dược lực học

Tương tác với các chất ức chế monoamin oxydase

Ở những bệnh nhân sử dụng SSRI kết hợp với chất ức chế monoamin oxydase (MAOI), đã có báo cáo về các phản ứng nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong, bao gồm tăng thân nhiệt, cứng khớp, suy nhược cơ thể với sự biến động nhanh chóng của các dấu hiệu quan trọng và thay đổi trạng thái tâm thần có thể xảy ra kích động cực độ dẫn đến mê sảng và hôn mê. Những phản ứng này cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân gần đây đã ngừng sử dụng SSRI và đã được bắt đầu sử dụng MAOI. Một số trường hợp được trình bày với các đặc tính tương tự như hội chứng an thần ác tính. Dữ liệu trên động vật về ảnh hưởng của việc sử dụng kết hợp SSRI và MAOIs cho thấy các thuốc này có thể tác động hiệp đồng để làm tăng huyết áp và gây ra sự hành vi. Do đó, dapoxetine không nên được sử dụng 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 ngưng sử dụng dapoxetine.

Tương tác với thioridazin

Chỉ dùng thioridazin tạo ra sự kéo dài của khoảng QTc, liên quan đến rối loạn nhịp thất nghiêm trọng. Các thuốc như dapoxetine có tác dụng ức chế isoenzym CYP2D6 dường như ức chế chuyển hóa của thioridazin và kết quả là nồng độ thioridazin tăng cao, dự kiến sẽ làm tăng sự kéo dài của khoảng QTc. Dapoxetine không nên được sử dụng 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 ngưng sử dụng dapoxetine.

Thuốc/ thảo dược có tác dụng serotonergic

Cũng như các SSRI khác, phối hợp với các thuốc/ thảo dược serotonergic (bao gồm MAOIs, L-tryptophan, triptans, tramadol, linezolid, SSRIs, SNRIs, liti và St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)) có thể dẫn đến các tác dụng liên quan đến serotonin. Dapoxetine không nên được sử dụng kết hợp với các SSRI khác, MAOI hoặc các thuốc/ thảo dược serotonergic hoặc trong vòng 14 ngày sau khi ngừng điều trị với các thuốc/ thảo dược trên. Tương tự, các thuốc/ thảo dược trên không nên được sử dụng trong vòng 7 ngày sau khi ngưng sử dụng dapoxetine.

Các thuốc có hoạt tính CNS

Sử dụng dapoxetine kết hợp với các thuốc có hoạt tính CNS (ví dụ, thuốc chống động kinh, thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn thần, các thuốc giảm căng thẳng, thuốc ngủ an thần) chưa được đánh giá một cách có hệ thống ở bệnh nhân bị xuất tinh sớm. Do đó, cần thận trọng nếu sử dụng đồng thời dapoxetine với các thuốc có hoạt tính trên CNS.

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của các thuốc dùng chung đến dược động học của dapoxetine.

Các nghiên cứu trên *in vitro* ở microsome gan, thận và ruột của 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.

Thuốc ức chế CYP3A4

Thuốc ức chế CYP3A4 mạnh: Sử dụng ketoconazol (200 mg hai lần mỗi ngày trong 7 ngày) làm tăng C_{max} và AUC_{inf} của dapoxetine (liều đơn 60 mg) 35% và 99%, tương ứng. Xem xét sự đóng góp của cả dapoxetine và desmethyldapoxetine không liên kết, C_{max} của phần hoạt tính có thể tăng khoảng 25% và AUC của phần hoạt tính có thể tăng gấp đôi nếu dùng thuốc ức chế CYP3A4 mạnh.

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

Do đó, việc sử dụng đồng thời dapoxetine và các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telithromycin, nefazodon, nelfinavir và atazanavir, bị chống chỉ định.

Thuốc ức chế CYP3A4 vừa phải: Điều trị đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 vừa phải (ví dụ, erythromycin, clarithromycin, fluconazol, amprenavir, fosamprenavir,

apucitazir, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamil, dapiazem), cũng có thể làm tăng đáng kể sự phơi nhiễm với dapoxetin và desmethyl dapoxetin đặc biệt ở những người kém chuyển hoá CYP2D6. Liều tối đa của dapoxetin nên là 30 mg nếu kết hợp dapoxetin với bất kỳ loại thuốc nào ức chế CYP3A4 vừa phải.

Hai nghiên cứu áp dụng cho tất cả bệnh nhân trừ khi bệnh nhân đã được xác định là người chuyển hóa mạnh với CYP2D6 do kiểu gen hoặc kiểu hình. Ở những bệnh nhân được xác định là người chuyển hóa mạnh với CYP2D6, nên dùng liều tối đa 30 mg nếu dapoxetin được kết hợp với chất ức chế CYP3A4 mạnh và nên thận trọng nếu dùng dapoxetin với liều 60 mg đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4 vừa phải.

Các chất ức chế CYP2D6 mạnh

C_{max} và AUC_{inf} của dapoxetin (liều đơn 60 mg) tăng 50% và 88%, tương ứng, với sự hiện diện của fluoxetin (60 mg/ ngày trong 7 ngày). Xem xét sự đóng góp của cả dapoxetin và desmethyl dapoxetin không liên kết, C_{max} của phần hoạt tính có thể tăng khoảng 50% và AUC của phần hoạt tính có thể tăng gấp đôi nếu dùng thuốc ức chế CYP2D6 mạnh. Sự gia tăng C_{max} và AUC của phần hoạt tính tương tự như mức tăng dự đoán đối với người chuyển hóa kém với CYP2D6 và có thể dẫn đến tăng tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi phụ thuộc liều.

Thuốc ức chế PDE5

Dapoxetin không nên được sử dụng ở những bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế PDE5 do có thể tăng khả năng hạ huyết áp thể đứng. Dược động học của dapoxetin (60 mg) kết hợp với tadalafil (20 mg) và sildenafil (100 mg) đã được đánh giá trong một nghiên cứu chéo. Tadalafil không ảnh hưởng đến dược động học của dapoxetin. Sildenafil gây ra những thay đổi nhỏ trong dược động học của dapoxetin (tăng AUC_{inf} 22% và tăng C_{max} 4%) dự đoán không có ý nghĩa lâm sàng.

Sử dụng đồng thời Dapoxetin với các thuốc ức chế PDE5 có thể dẫn đến hạ huyết áp thể đứng. Tính hiệu quả và an toàn của Dapoxetin ở những bệnh nhân bị xuất tinh sớm và rối loạn chức năng cương dương được điều trị đồng thời với Dapoxetin và thuốc ức chế PDE5 chưa được thiết lập.

Ảnh hưởng của dapoxetin đối với dược động học của các thuốc dùng chung

Tamsulosin

Sử dụng đồng thời liều đơn hoặc nhiều liều 30 mg hoặc 60 mg dapoxetin cho bệnh nhân dùng liều tamsulosin hàng ngày không dẫn đến thay đổi dược động học của tamsulosin. Việc dùng thêm dapoxetin khi đang dùng tamsulosin không dẫn đến thay đổi đặc tính huyết áp thể đứng và không có sự khác biệt về huyết áp thể đứng khi dùng tamsulosin kết hợp với dapoxetin 30 hoặc 60 mg và tamsulosin đơn thuần. Tuy nhiên, dapoxetin nên được chỉ định thận trọng ở những bệnh nhân sử dụng chất đối kháng thụ thể alpha adrenergic do tăng khả năng hạ huyết áp thể đứng.

Thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6

Dùng dapoxetin (60 mg/ ngày trong 6 ngày) sau đó dùng một liều desipramin 50 mg duy nhất làm tăng C_{max} và AUC_{inf} trung bình của desipramin khoảng 11% và 19%, so với chỉ dùng desipramin. Dapoxetin có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP2D6. Sự liên quan lâm sàng giữa 2 thuốc này thì nhỏ.

Thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4

Dùng dapoxetin (60 mg/ ngày trong 6 ngày) đã làm giảm AUC_{inf} của midazolam (liều đơn 8 mg) khoảng 20% (khoảng -60 đến +18%). Ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến tác dụng của midazolam tương đối nhỏ ở hầu hết bệnh nhân. Sự gia tăng hoạt tính CYP3A có thể liên quan đến lâm sàng ở một số người được điều trị đồng thời với một thuốc chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP3A và với khoảng trị liệu hẹp.

Thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C19

Dùng dapoxetin (60 mg/ ngày trong 6 ngày) không ức chế chuyển hóa omeprazol 40 mg một liều duy nhất. Dapoxetin không ảnh hưởng đến dược động học của các chất nền CYP2C19 khác.

Thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9

Dùng dapoxetin (60 mg/ ngày trong 6 ngày) không ảnh hưởng đến dược động học hoặc dược lực học của glyburid 5 mg dùng liều duy nhất. Dapoxetin không ảnh hưởng đến dược động học của các chất nền CYP2C9 khác.

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

Không có dữ liệu đánh giá hiệu quả của việc sử dụng warfarin mạn tính với dapoxetin. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng dapoxetin ở bệnh nhân dùng warfarin mạn tính. Trong một nghiên cứu dược động học, dapoxetin (60 mg/ ngày trong 6 ngày) không ảnh hưởng đến dược động học hoặc dược lực học (PT hoặc INR) của warfarin sau khi dùng liều 25 mg duy nhất.

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

Ethanol

Dùng đồng thời ethanol 0,5 g/kg (khoảng 2 ly), không ảnh hưởng đến dược động học của dapoxetin (liều đơn 60 mg). Tuy nhiên, dapoxetin kết hợp với ethanol làm tăng sự buồn ngủ và giảm đáng kể sự tỉnh táo. Các đo lường dược lực học về suy giảm nhận thức (Digit Vigilance Speed, Digit Symbol Substitution) cũng cho thấy tác dụng phụ khi dapoxetin được dùng cùng với ethanol. Sử dụng đồng thời rượu và dapoxetin làm tăng cơ hội hoặc mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi như chóng mặt, buồn ngủ, phản xạ chậm hoặc thay đổi phán đoán. Kết hợp rượu với dapoxetin có thể làm tăng các tác dụng liên quan đến rượu và cũng có thể tăng cường các tác dụng phụ gây tổn thương thần kinh như ngất, do đó làm tăng nguy cơ chấn thương do tai nạn. Do đó, bệnh nhân nên được khuyến tránh uống rượu khi đang dùng dapoxetin.

11. Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Ngất và hạ huyết áp thể đứng đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng.

Các phản ứng có hại thường gặp nhất của thuốc sau đây được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 và liên quan đến liều: buồn nôn (11,0% và 22,2% trong các nhóm dapoxetine 30 mg và 60 mg tương ứng), chóng mặt (5,8% và 10,9%), nhức đầu (5,6% và 8,8%), tiêu chảy (3,5% và 6,9%), mất ngủ (2,1% và 3,9%) và mệt mỏi (2,0% và 4,1%). Các tác dụng phụ thường gặp nhất dẫn đến ngừng thuốc là buồn nôn (2,2% ở các đối tượng được điều trị với dapoxetine) và chóng mặt (1,2% ở các đối tượng được điều trị với dapoxetine).

Danh sách các phản ứng phụ

Tính an toàn của dapoxetine được đánh giá ở 4.224 đối tượng bị xuất tinh sớm, các đối tượng này đã tham gia vào năm thử nghiệm lâm sàng mù đôi, đối chứng - giả được. Trong số 4.224 đối tượng, 1.616 nhận Dapoxetine 30 mg khi cần và 2.608 nhận 60 mg, khi cần hoặc một lần mỗi ngày.

Bảng 1: Các phản ứng phụ theo tần suất gặp phải (MedDRA)

Cơ quan	Rất thường gặp (> 1/10)	Thường gặp ($\geq 1/100$ - < 1/10)	Ít gặp ($\geq 1/1000$ - < 1/100)	Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ - < 1/1000)
Rối loạn tâm thần		Lo lắng, kích động, bồn chồn, mất ngủ, giấc mơ bất thường, giảm ham muốn	Trầm cảm, tâm trạng chán nản, tâm trạng hưng phấn, tâm trạng thay đổi, căng thẳng thần kinh, sự thờ ơ, lãnh cảm, trạng thái bối rối, mất phương hướng, suy nghĩ bất thường, cảnh giác quá mức, rối loạn giấc ngủ, khó ngủ, giật mình khi ngủ, ác mộng, nghiến răng lúc ngủ, mất ham muốn, không cực khoái	
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt, nhức đầu	Buồn ngủ, giảm tập trung, run, dị cảm	Ngất, ngất do thần kinh phế vị và lưu thông máu, chóng mặt thể đứng, chóng mặt, ngồi không yên, rối loạn vị giác, hội chứng ngủ nhiều, ngủ mê, an thần, mức độ trầm cảm của ý thức.	Chóng mặt do gắng sức, ngủ đột ngột
Rối loạn mắt		Nhìn mờ	Giãn đồng tử, đau mắt, Rối loạn tầm nhìn.	
Rối loạn tai và mê đạo		Ù tai	Chóng mặt	
Rối loạn tim			Ngừng xoang, chậm nhịp xoang, nhịp tim nhanh	
Rối loạn mạch		Đỏ bừng mặt	Hạ huyết áp, tăng huyết áp tâm thu, nóng bừng	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Tắc nghẽn xoang, ngáp		
Rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn	Tiêu chảy, nôn mửa, táo bón, đau bụng, đau bụng trên, khó tiêu, đầy hơi, khó chịu dạ dày, trường bụng, khó miệng	Khó chịu ở bụng, khó chịu vùng thượng vị	Tiêu chảy cấp

Bảng 1: Các phản ứng phụ theo tần suất gặp phải (MedDRA)

Cơ quan	Rất thường gặp (> 1/10)	Thường gặp ($\geq 1/100$ - < 1/10)	Ít gặp ($\geq 1/1000$ - < 1/100)	Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ - < 1/1000)
Rối loạn da và mô dưới da		Tăng tiết mồ hôi	Ngứa, toát mồ hôi lạnh	
Rối loạn hệ sinh sản và tiết sữa		Rối loạn cương dương	Thất bại xuất tinh, rối loạn cực khoái ở nam, gây tê ở bộ phận sinh dục nam	
Rối loạn chung		Mệt mỏi, khó chịu	Suy nhược, cảm giác nóng, cảm giác bồn chồn, cảm giác bất thường, cảm giác say.	
Xét nghiệm		Tăng huyết áp	Nhịp tim tăng, huyết áp tâm trương tăng, huyết áp thể đứng tăng	

Các phản ứng phụ của thuốc được báo cáo trong thử nghiệm mở nhãn kéo dài 9 tháng phù hợp với các báo cáo trong các nghiên cứu mù đôi và không có thêm phản ứng bất lợi nào được báo cáo.

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Ngất: đặc trưng là mất ý thức, với nhịp tim chậm hoặc ngừng xoang quan sát thấy ở những bệnh nhân đeo máy Holter, đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và được coi là liên quan đến thuốc. Phần lớn các trường hợp xảy ra trong 3 giờ đầu sau khi dùng thuốc, sau liều đầu tiên hoặc liên quan đến các quy trình liên quan nghiên cứu trong bối cảnh lâm sàng (như lấy máu và đo huyết áp thể đứng và đo huyết áp). Các triệu chứng báo trước thường đi trước ngất.

Sự xuất hiện của ngất và các triệu chứng báo trước có thể xuất hiện phụ thuộc vào liều mà đã được chứng minh là tỷ lệ gặp phải cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị với liều cao hơn liều khuyến cáo trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3.

Hạ huyết áp thể đứng đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Các đặc tính thường gặp của ngất như mất ý thức trong chương trình phát triển lâm sàng dapoxetine thay đổi tùy theo nhóm dân số nghiên cứu và dao động từ 0,06% (30 mg) đến 0,23% (60 mg) cho các đối tượng tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng đối chứng -giả được giai đoạn 3, đến 0,64% (tất cả các liều kết hợp) cho các nghiên cứu giai đoạn 1 ở người tình nguyện khỏe mạnh không bị PE.

Các đối tượng đặc biệt khác

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

Ảnh hưởng khi ngừng thuốc

Việc ngưng sử dụng SSRIs mạn tính được sử dụng để điều trị rối loạn trầm cảm mạn tính đã được báo cáo dẫn đến các triệu chứng sau: tâm trạng khó chịu, khó chịu, kích động, chóng mặt, rối loạn cảm giác (ví dụ: dị cảm như cảm giác sốc điện), lo lắng, nhảm lẩn, đau đầu, thờ ơ, mất khả năng cảm xúc, mất ngủ và ngủ mê.

Kết quả của một nghiên cứu an toàn cho thấy sự tăng nhẹ tỷ lệ ảnh hưởng khi ngưng thuốc về triệu chứng mất ngủ nhẹ hoặc trung bình và chóng mặt ở các đối tượng chuyển sang dùng giả dược sau 62 ngày dùng thuốc liều hàng ngày.

12. Quá liều và cách xử trí

Không có trường hợp quá liều đã được báo cáo.

Không có tác dụng phụ bất lợi không được dự đoán trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng với dapoxetine với liều hàng ngày lên tới 240 mg (hai liều 120 mg cách nhau 3 giờ). Nói chung, các triệu chứng quá liều với SSRI bao gồm các phản ứng bất lợi 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. Trong trường hợp quá liều, các biện pháp điều trị hỗ trợ nên được áp dụng. Do liên kết với protein cao và thể tích phân phối lớn của dapoxetine hydroclorid nên dùng thuốc lợi tiểu, lọc máu và truyền máu đường như không có lợi. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho dapoxetine được biết.

13. Tính chất

Dược lực học

Mã ATC: G04BX14

Cơ chế tác dụng

Dapoxetine là thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin mạnh (SSRI) với IC_{50} là 1,12 nM, trong khi các chất chuyển hóa chính của nó ở người là desmethyldapoxetine ($IC_{50} < 1,0$ nM) và didesmethylapoxetine ($IC_{50} = 2,0$ nM) có hoạt tính mạnh tương đương dapoxetine hoặc hoạt tính yếu hơn dapoxetine (dapoxetine-N-oxyl ($IC_{50} = 282$ nM)).

Sự xuất tinh của con người chủ yếu qua trung gian của hệ thống thần kinh giao cảm. Con đường xuất tinh bắt nguồn từ một trung tâm phản xạ ở tủy sống, qua trung gian thần kinh, nơi bị ảnh hưởng ban đầu bởi một số tế bào nhân trong não (tế bào nhân trước thị và tế bào nhân cận não thất).

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

Ở chuột, dapoxetine ức chế phản xạ xuất tinh bằng cách tác động ở trên gai tủy sống trong nhân bên paragigantocellular (LPGi). Các sợi giao cảm thuộc hạch sau được bẩm sinh các túi tinh, ống dẫn tinh, tuyến tiền liệt, cơ tuyến hành-niệu quản và cổ bàng quang khiến chúng co thắt theo kiểu phối hợp để đạt được sự xuất tinh. Dapoxetine điều chỉnh phản xạ xuất tinh ở chuột.

Dược động học

Hấp thu

Dapoxetine được hấp thu nhanh chóng với nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) xuất hiện khoảng 1-2 giờ sau khi uống. Khả dụng sinh học tuyệt đối là 42% (khoảng 15-76%), và liều tăng tỷ lệ với sự phơi nhiễm (AUC và C_{max}) được quan sát giữa liều 30 và 60 mg. Sau khi dùng đa liều, giá trị AUC cho cả dapoxetine và

chất chuyển hóa có hoạt tính desmethyldapoxetine (DED) tăng khoảng 50% khi so sánh với giá trị AUC khi dùng liều duy nhất.

Ăn một bữa ăn nhiều chất béo làm giảm nhẹ C_{max} (10%) và tăng AUC của dapoxetine vừa phải (12%) và làm chậm thời gian đạt nồng độ đỉnh của dapoxetine. Những thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng. Dapoxetine có thể được uống cùng bữa ăn hoặc không.

Phân bố

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

Chuyển dạng sinh học

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy dapoxetine được thải trừ bởi nhiều hệ thống enzym trong gan và thận, chủ yếu là CYP2D6, CYP3A4, và flavin monooxygenase (FMO1). Sau liều uống 14C - dapoxetine, dapoxetine được chuyển hóa rộng rãi thành nhiều chất chuyển hóa chủ yếu thông qua các quá trình biến đổi sinh học sau: N-oxy hóa, N-demethyl hóa, naphthyl hydroxyl hóa, glucuronyl hoá và sulfat hoá. Có bằng chứng về sự chuyển hóa lần đầu của thuốc sau khi uống.

Dapoxetine và dapoxetine-N-oxyl là các chất chuyển hóa chính trong huyết tương. Các nghiên cứu vận chuyển và liên kết cho thấy dapoxetine-N-oxyl không có hoạt tính. Các chất chuyển hóa khác bao gồm desmethyldapoxetine và didesmethylapoxetine chiếm ít hơn 3% tổng số thuốc liên quan đến dapoxetine trong huyết tương. Các nghiên cứu sự liên kết trên *in vitro* cho thấy DED mạnh tương đương dapoxetine và didesmethylapoxetine có khoảng 50% hiệu lực của dapoxetine. Sự phơi nhiễm của DED không liên kết (AUC và C_{max}) lần lượt là khoảng 50% và 23%, so với sự phơi nhiễm với dapoxetine không liên kết.

Thải trừ

Các chất chuyển hóa của dapoxetine chủ yếu được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng liên hợp. Chất có hoạt tính ở dạng không thay đổi không được phát hiện trong nước tiểu. Sau khi uống, dapoxetine có thời gian bán hấp thu ban đầu (khoảng 1,5 giờ), với nồng độ huyết tương dưới 5% nồng độ đỉnh sau khi uống thuốc 24 giờ và thời gian bán thải khoảng 19 giờ. Thời gian bán thải cuối của DED là khoảng 19 giờ.

Dược động học cho các đối tượng đặc biệt

Chất chuyển hóa DED góp phần vào tác dụng dược lý của dapoxetine, đặc biệt khi sự phơi nhiễm với DED tăng lên. Trong một số nhóm đối tượng bên dưới, sự gia tăng các thông số của phản hoạt tính được trình bày dựa vào tổng phơi nhiễm của dapoxetine và DED ở dạng không liên kết. DED có hoạt tính tương đương dapoxetine. Việc ước tính giả định sự phân bố của DED cân bằng với CNS nhưng trường hợp này chưa được biết.

Chủng tộc

Phân tích các nghiên cứu dược lý lâm sàng đơn liều sử dụng dapoxetine 60 mg cho thấy không có sự khác biệt

có ý nghĩa thống kê giữa người da trắng, người da đen, người Tây Ban Nha và người châu Á. Một nghiên cứu lâm sàng được tiến hành để so sánh dược động học của dapoxetine ở người Nhật Bản và người da trắng cho thấy nồng độ trong huyết tương của dapoxetine ở người da trắng cao hơn 10% đến 20% (AUC và nồng độ đỉnh) ở người Nhật do trọng lượng cơ thể người Nhật thấp hơn. Sự phơi nhiễm cao hơn dự kiến sẽ không có ảnh hưởng lâm sàng có ý nghĩa.

Người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên)

Phân tích của một nghiên cứu dược lý lâm sàng đơn liều sử dụng dapoxetine 60 mg cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về các thông số dược động học (C_{max} , AUC_{inf} , T_{max}) giữa nam giới cao tuổi khỏe mạnh và nam giới trưởng thành khỏe mạnh. Tính an toàn và hiệu quả chưa được thiết lập trong nhóm dân số này.

Suy thận

Một nghiên cứu dược lý lâm sàng đơn liều sử dụng liều dapoxetine 60 mg được tiến hành ở những đối tượng suy thận nhẹ ($CrCL$ 50 đến 80 mL/phút), vừa ($CrCL$ 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 gia tăng rõ ràng AUC của dapoxetine với chức năng thận giảm đã được quan sát. AUC ở những đối tượng bị suy thận nặng gấp khoảng 2 lần so với những người có chức năng thận bình thường, mặc dù có dữ liệu hạn chế ở những bệnh nhân bị suy thận nặng. Dược động học của dapoxetine chưa được đánh giá ở những bệnh nhân cần lọc máu thận.

Suy gan

Ở những bệnh nhân bị suy gan nhẹ, dapoxetine không liên kết có C_{max} giảm 28% và AUC là không thay đổi. C_{max} và AUC của phần hoạt tính không liên kết (tổng

phơi nhiễm dapoxetine và desmethyldapoxetine dạng không liên kết) đã giảm 30% và 5%, tương ứng. Ở những bệnh nhân bị suy gan trung bình, C_{max} của dapoxetine không liên kết về cơ bản không thay đổi (giảm 3%) và AUC tăng 66%. C_{max} và AUC của phần hoạt động không liên kết về cơ bản không thay đổi và gấp đôi, tương ứng.

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

Đa hình CYP2D6

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng đơn liều sử dụng dapoxetine 60 mg, nồng độ trong huyết tương của các đối tượng chuyển hóa kém CYP2D6 cao hơn ở các đối tượng chuyển hóa mạnh CYP2D6 (đối với dapoxetine, C_{max} cao hơn khoảng 31% và AUC_{inf} cao hơn 36%, đối với desmethyldapoxetine C_{max} cao hơn 98% và AUC_{inf} cao hơn 161%). Phần hoạt động của dapoxetine có thể tăng C_{max} khoảng 46% và AUC khoảng 90%. Sự gia tăng này có thể dẫn đến tăng tần suất gặp phải và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng bất lợi phụ thuộc liều. Tính an toàn của dapoxetine ở những người chuyển hóa kém CYP2D6 liên quan đặc biệt với việc sử dụng đồng thời các thuốc khác có thể ức chế chuyển hóa dapoxetine như thuốc ức chế CYP3A4 vừa và mạnh.

14. **Quy cách đóng gói:** Vi bấm nhôm – nhôm. Vi 2 viên. Hộp: 2 vi.
15. **Hạn dùng của thuốc:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
16. **Điều kiện bảo quản:** Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm ướt.
17. **Tiêu chuẩn chất lượng:** Tiêu chuẩn cơ sở.

Cơ sở sản xuất và Cơ sở phân phối:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AMPHARCO U.S.A

Khu Công Nghiệp Nhơn Trạch 3, Thị trấn Hiệp Phước, huyện Nhơn Trạch, tỉnh Đồng Nai.

Điện thoại: 02513 566202

AMPHARCO U.S.A