

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Plotis 30 mg comprimate filmate
Plotis 60 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de dapoxetină echivalentul a 30 mg sau 60 mg dapoxetină.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat.

Fiecare comprimat filmat de 30 mg conține lactoză monohidrat 46,75 mg.

Fiecare comprimat filmat de 60 mg conține lactoză monohidrat 93,501 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Plotis 30 mg

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, marcate cu "MC" pe una dintre fețe, cu diametrul nucleului de 6,5 mm.

Plotis 60 mg

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare gri, simple pe ambele părți, cu diametrul nucleului de 8,0 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Plotis este indicat pentru tratamentul ejaculării precoce (EP) la bărbați adulți cu vârsta între 18 și 64 ani.

Plotis trebuie prescris numai pacienților care îndeplinesc toate criteriile următoare:

- Un timp latent de ejaculare intravaginală (TLEI) de mai puțin de două minute; și
- Ejaculare persistentă sau recurentă la stimulare sexuală minimă înainte, în timpul sau la scurt timp după penetrare și înainte ca pacientul să-și dorească acest lucru; și
- Afectare personală deosebită sau dificultăți interpersonale ca o consecință a EP; și
- Control slab asupra momentului ejaculării; și
- Istoric de ejaculare precoce în majoritatea încercărilor de a întreține relații sexuale în ultimele 6 luni.

Plotis trebuie administrat numai ca tratament la nevoie înainte de activitate sexuală anticipată. Plotis nu trebuie prescris pentru a întârzia ejacularea la bărbații care nu au fost diagnosticați cu EP.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Bărbați adulți (cu vârsta între 18 și 64 ani)

Doza inițială recomandată pentru toți pacienții este de 30 mg, administrată atunci când este necesar, cu aproximativ 1 - 3 ore înainte de activitatea sexuală. Tratamentul cu dapoxetină nu trebuie inițiat cu doza de 60 mg.

Dapoxetina nu este destinată pentru administrare zilnică continuă. Dapoxetina trebuie administrată numai atunci când se anticipează activitate sexuală. Dapoxetina nu trebuie administrată cu o frecvență mai mare decât o dată la 24 ore.

În cazul în care răspunsul individual la doza de 30 mg este insuficient, iar pacientul nu a prezentat reacții adverse severe sau moderate sau simptome prodromale sugestive pentru sincopă, doza poate fi crescută la doza maximă recomandată de 60 mg administrată atunci când este necesar, cu aproximativ 1-3 ore înainte de activitatea sexuală. Incidența și severitatea reacțiilor adverse sunt mai mari la doza de 60 mg.

În cazul în care pacientul a prezentat reacții legate de ortostatism la doza inițială, nu trebuie să se crească doza la 60 mg (vezi pct. 4.4).

Medicul trebuie să efectueze o evaluare atentă a riscurilor și beneficiilor individuale ale administrării de dapoxetină după primele patru săptămâni de tratament (sau cel puțin după 6 doze de tratament) pentru a stabili dacă este necesară continuarea tratamentului cu dapoxetină.

Datele privind eficacitatea și siguranța administrării dapoxetinei pe o perioadă de peste 24 săptămâni sunt limitate. Necesitatea clinică de a continua tratamentul și raportul beneficiu/risc al tratamentului cu dapoxetina trebuie reevaluate cel puțin o dată la șase luni.

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

Eficacitatea și siguranța dapoxetinei nu au fost stabilite la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu este relevantă utilizarea dapoxetinei la această grupă de pacienți în indicația de ejaculare precoce.

Pacienți cu insuficiență renală

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Dapoxetină nu este recomandată pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Dapoxetina este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasa B sau C conform clasificării Child Pugh) (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Pacienți cunoscuți cu sistemul enzimatic CYP2D6 lent metabolizant sau pacienți tratați cu inhibitori puternici ai CYP2D6

Se recomandă prudență în cazul creșterii dozei la 60 mg la pacienți cunoscuți ca având genotipul sistemului enzimatic CYP2D6 cu metabolizare lentă sau la pacienții tratați concomitent cu inhibitori puternici ai CYP2D6 (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

Pacienți tratați cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 este contraindicată. Doza nu trebuie să fie mai mare de 30 mg la pacienții tratați concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4 și se recomandă prudență (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi pentru a evita gustul amar. Se recomandă administrarea comprimatelor cu cel puțin un pahar plin cu apă. Dapoxetina poate fi administrată cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului
Înainte de inițierea tratamentului, vezi pct. 4.4 cu privire la hipotensiunea arterială ortostatică.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.

Afecțiuni cardiace patologice semnificative, precum:

- Insuficiență cardiacă (clasa II-IV NYHA)
- Tulburări de conducere, precum bloc AV sau sindrom de sinus bolnav
- Boală cardiacă ischemică semnificativă clinic
- Boală valvulară semnificativă
- Antecedente de sincopă.

Antecedente de manie sau depresie severă.

Tratamentul concomitent cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) sau pe o perioadă de 14 zile de la întreruperea tratamentului cu un IMAO. În mod similar, tratamentul cu un IMAO nu trebuie administrat pe o perioadă de 7 zile după întreruperea tratamentului cu dapoxetină (vezi pct. 4.5).

Tratamentul concomitent cu tioridazină sau pe o perioadă de 14 zile de la întreruperea tratamentului cu tioridazină. În mod similar, tioridazina nu trebuie administrată pe o perioadă de 7 zile după întreruperea tratamentului cu dapoxetină (vezi pct. 4.5).

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai recaptării serotoninei [inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei- norepinefrinei (IRSN), antidepressive triciclice (ATC)] sau alte medicamente pe bază de plante cu efecte serotoninergice [de exemplu L- triptofan, triptani, tramadol, linezolid, litiu, sunătoare (*Hypericum perforatum*)] sau pe o perioadă de 14 zile de la întreruperea tratamentului cu aceste medicamente din plante. În mod similar, aceste medicamente pe bază de plante nu trebuie administrate pe o perioadă de 7 zile după întreruperea tratamentului cu dapoxetină (vezi pct. 4.5).

Tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, precum ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicină, nefazadone, nelfinavir, atazanavir, etc (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică moderată și severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Recomandări generale

Dapoxetina este indicată numai la bărbați care suferă de ejaculare precoce care îndeplinesc toate criteriile enumerate în punctele 4.1 și 5.1. Dapoxetina nu trebuie prescrisă pentru bărbații care nu au fost diagnosticați cu ejaculare precoce. La bărbații care nu prezintă ejaculare precoce siguranța nu a fost stabilită și nu există date cu privire la efectele de întârziere a ejaculării.

Alte forme de disfuncție sexuală

Înainte de tratament, pacienții cu alte forme de disfuncție sexuală, inclusiv disfuncție erectilă, trebuie să fie atent investigați de către medic. Dapoxetina nu trebuie utilizată la bărbați cu disfuncție erectilă (DE), care utilizează inhibitori de PDE5 (vezi pct. 4.5).

Hipotensiune arterială ortostatică

Înainte de inițierea tratamentului, medicul trebuie să efectueze un examen medical atent și să obțină istoricul medical legat de evenimente de hipotensiune arterială ortostatică. Trebuie efectuat un test în ortostatism înainte de începerea tratamentului (tensiunea arterială și pulsul în poziție supină și în ortostatism). În caz de antecedente de reacții ortostatice documentate sau suspectate, trebuie evitat tratamentul cu dapoxetină.

În cadrul studiilor clinice a fost raportată hipotensiune arterială ortostatică. Medicul prescriptor trebuie să recomande în prealabil pacientului ca în cazul în care prezintă eventuale simptome prodromale, precum amețală imediat după ridicarea în picioare, atunci trebuie să se întindă imediat, astfel încât capul să fie mai jos decât restul corpului sau să stea așezat, cu capul între genunchi până la dispariția simptomelor. Medicul trebuie să informeze, de asemenea, pacientul să nu se ridice brusc după ce a stat culcat sau așezat o perioadă mai lungă de timp.

Suicid/ideație suicidară

În cadrul studiilor pe termen scurt la copii și adolescenți cu tulburare depresivă majoră și alte tulburări psihice, antidepresivele, inclusiv ISRS, au crescut riscul de ideație suicidară și tentativă de suicid în comparație cu placebo. Studiile pe termen scurt nu au arătat o creștere a riscului de suicid cu antidepresive comparativ cu placebo la adulți cu vârsta peste 24 ani. În studiile clinice cu dapoxetină pentru tratamentul ejaculării precoce, la evaluarea posibilităților reacții adverse de suicid nu a existat nicio dovadă clară a tendințelor suicidare rezultate în urma tratamentului, evaluate prin Algoritm de evaluare a Suicidului Clasificarea Columbia (C-CASA), Scala de Evaluare a Depresiei Montgomery-Asberg sau Inventarul de Depresie Beck II.

Sincopă

Pacienții trebuie avertizați să evite situațiile în care ar putea apărea vătămări, inclusiv conducerea de vehicule sau operarea de utilaje periculoase, în cazul în care apar sincopa sau simptomele sale prodromale, precum amețală sau confuzie (vezi pct. 4.8).

Simptomele prodromale posibile, precum greață, amețală, confuzie și diaforeza au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu dapoxetină comparativ cu placebo.

În cadrul studiilor clinice, cazurile de sincopă au fost caracterizate prin pierderea cunoștinței cu bradicardie sau stop sinusal observate la pacienții care purtau aparate pentru monitorizare de tip Holter au fost considerate de etiologie vasovagală și majoritatea s-au produs în primele 3 ore de la administrare, după prima doză sau asociate cu procedurile din studiu în context clinic (precum recoltarea de sânge, manevre ortostatice și măsurători ale tensiunii arteriale).

Simptome prodromale posibile, precum greață, amețeli, confuzie, palpitații, astenie, stare de confuzie și diaforeza au apărut, în general, în primele 3 ore de la administrare și de multe ori precedau sincopa. Pacienții trebuie avertizați în legătură cu faptul că în timpul tratamentului cu dapoxetină ar putea suferi o sincopă în orice moment, cu sau fără simptome prodromale.

Medicii trebuie să sfătuiască pacienții despre importanța menținerii unei hidratări adecvate și despre cum să recunoască semnele și simptomele prodromale pentru a reduce riscul de leziuni grave asociate cu căderi provocate de pierderea cunoștinței. În cazul în care pacientul prezintă posibile simptome prodromale, pacientul trebuie să se întindă imediat, astfel încât capul să fie mai jos decât restul corpului sau să stea așezat, cu capul între genunchi, până la dispariția simptomelor și trebuie avertizat să evite situațiile în care ar putea apărea vătămări, inclusiv conducerea de vehicule sau operarea de utilaje periculoase, în cazul în care apar sincopa sau alte simptome SNC (vezi pct. 4.7).

Pacienți cu factori de risc cardiovascular

Pacienții cu boli cardiovasculare de fond au fost excluși din studiile clinice de fază III. Riscul efectelor cardiovasculare negative în urma unei sincope (sincopă cardiacă și sincopă din alte cauze) este crescut la pacienții cu boală organică cardiovasculară în antecedente (de exemplu afecțiuni caracterizate prin scăderea fracției de ejeție documentate, boli valvulare cardiace, stenoza carotidiană și boli coronariene). Nu există date suficiente pentru a stabili dacă acest risc

crescut se extinde și asupra sincopelor vasovagale la pacienții cu boli cardiovasculare în antecedente.

Utilizarea concomitent cu droguri recreaționale

Pacienții trebuie sfătuiți să nu folosească dapoxetina în asociere cu droguri recreaționale.

Drogurile recreaționale cu activitate serotoninergică precum ketamina, metilendioximetamfetamina, (MDMA) și acidul lisergic dietilamida (LSD), pot conduce la reacții potențial grave dacă sunt asociate cu dapoxetina. Aceste reacții includ, dar nu se limitează la, aritmie, hipertermie și sindrom serotoninergic. Utilizarea dapoxetinei împreună cu droguri recreaționale cu proprietăți sedative, precum narcoticele și benzodiazepinele pot crește suplimentar somnolența și amețea.

Alcool etilic

Pacienții trebuie sfătuiți să nu folosească dapoxetina în combinație cu alcoolul etilic.

Combinarea alcoolului etilic cu dapoxetină poate crește efectele neurocognitive asociate consumului de alcool etilic și poate amplifica, de asemenea, reacțiile adverse neurocardiogenice, precum sincopa, crescând astfel riscul de răniri accidentale; prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să evite consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu dapoxetină (vezi pct. 4.5 și 4.7).

Medicamente vasodilatatoare

Dapoxetina trebuie prescrisă cu prudență la pacienții care utilizează medicamente vasodilatatoare (precum antagoniști ai receptorilor alfa adrenergici și nitrați) din cauza unei posibile scăderi a toleranței acestora în ortostatism (vezi pct. 4.5).

Inhibitori moderați ai CYP3A4

Se recomandă prudență la pacienții tratați cu inhibitori moderați ai CYP3A4, iar doza trebuie să nu depășească 30 mg (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Inhibitori puternici ai CYP2D6

Se recomandă prudență în cazul în care se crește doza la 60 mg la pacienți tratați cu inhibitori puternici ai CYP2D6 sau dacă se crește doza la 60 mg la pacienți cunoscuți ca având genotipul sistemului enzimatic CYP2D6 cu metabolizare lentă, deoarece acest lucru poate crește expunerea la acest medicament, ceea ce poate conduce la o incidență și o severitate mai mare a evenimentelor adverse dependente de doză (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.2).

Manie

Dapoxetina nu trebuie utilizată la pacienții cu antecedente de manie/hipomanie sau tulburare bipolară și trebuie întrerupt la orice pacient care prezintă simptome ale acestor tulburări.

Convulsii

Datorită potențialului ISRS de a reduce pragul convulsivant, dapoxetina trebuie întreruptă la orice pacient care prezintă convulsii și trebuie evitat la pacienții cu epilepsie instabilă. Pacienții cu epilepsie controlată trebuie monitorizați cu atenție.

Depresie și/sau tulburări psihice

Bărbații cu semne și simptome subiacente de depresie trebuie evaluați înainte de tratamentul cu dapoxetină pentru a exclude tulburări depresive nediagnosticate. Este contraindicat tratamentul concomitent cu dapoxetina și antidepresive, inclusiv ISRS și IRSN (vezi pct. 4.3). Nu se recomandă întreruperea tratamentului pentru depresie sau anxietate continuă în scopul de a începe administrarea dapoxetinei pentru tratamentul EP. Dapoxetina nu este indicată pentru tulburări psihice și nu trebuie utilizată la bărbați cu tulburări de acest tip, precum schizofrenia sau la cei care suferă de depresie asociată, deoarece nu poate fi exclusă agravarea simptomelor asociate depresiei. Acest lucru ar putea fi rezultatul unei tulburări psihice subiacente sau ar putea fi rezultatul terapiei medicamentoase. Medicii trebuie să încurajeze pacienții să raporteze

orice gânduri sau sentimente supărătoare, în orice moment și în cazul în care în timpul tratamentului apar semne și simptome de depresie, administrarea dapoxetinei trebuie întreruptă.

Hemoragie

Au fost raportate cazuri de afecțiuni asociate cu hemoragie la administrarea de ISRS. Se recomandă prudență la pacienții care utilizează dapoxetină, în special în cazul utilizării concomitente cu medicamente cunoscute că afectează funcția plachetară (de exemplu antipsihotice atipice și fenotiazine, acid acetilsalicilic, medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene -[AINS], medicamente antiagregante) sau anticoagulante (de exemplu warfarina), precum și la pacienții cu antecedente de tulburări asociate cu hemoragie sau de coagulare (vezi pct. 4.5).

Insuficiența renală

Dapoxetina nu este recomandată pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală severă și se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Simptome de întrerupere

S-a raportat că întreruperea bruscă a administrării de ISRS utilizate cronic pentru tratamentul afecțiunilor depresive are ca rezultat următoarele simptome: dispoziție disforică, iritabilitate, agitație, amețeli, tulburări senzoriale (de exemplu parestezii precum senzație de electrocuție), anxietate, confuzie, cefalee, letargie, labilitate emoțională, insomnie și hipomanie.

Un studiu clinic dublu orb, la pacienți cu EP conceput pentru a evalua simptomele de întrerupere în urma administrării a 60 mg dapoxetină timp de 62 zile, zilnic, sau în funcție de necesități a identificat ușoare simptome de întrerupere, cu o incidență ușor mai mare a insomniei și amețelilor la pacienții la care tratamentul a fost schimbat la placebo, după administrarea zilnică (vezi pct. 5.1).

Tulburări oculare

Utilizarea dapoxetinei a fost asociată cu efecte oculare precum midriază și dureri oculare. Dapoxetina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu hipertensiune oculară sau la cei cu risc de glaucom cu unghi îngust.

Copii și adolescenți

Dapoxetina nu trebuie utilizată la persoanele sub 18 ani.

Intoleranță la lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu per comprimat, adică practic este "lipsit de sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Posibilitate de interacțiune cu inhibitori de monoaminooxidază

La pacienții cărora li se administrează un ISRS în asocieră cu un inhibitor al monoaminooxidazei (IMAO), au existat raportări de reacții grave, uneori letale, incluzând hipertermie, rigiditate, mioclonii, instabilitate vegetativă cu posibile fluctuații rapide ale semnelor vitale și modificări ale stării psihice care includ agitație extremă care evoluează către delir și comă. Aceste reacții au fost raportate și la pacienții care au întrerupt recent un ISRS și au început tratamentul cu un IMAO. Unele cazuri au prezentat caracteristici asemănătoare sindromului neuroleptic malign. Datele obținute la animale cu privire la efectele utilizării combinate a unui ISRS și IMAO sugerează că aceste medicamente pot acționa sinergic și au ca rezultat creșterea tensiunii arteriale și accentuarea excitației comportamentale. Prin urmare, dapoxetina nu trebuie utilizată în asocieră cu IMAO sau pe o perioadă de 14 zile de la întreruperea tratamentului cu IMAO. În

mod similar, tratamentul cu IMAO nu trebuie administrat pe o perioadă de 7 zile după întreruperea tratamentului cu dapoxetină (vezi pct. 4.3).

Posibilitatea de interacțiune cu tioridazina

Tioridazina administrată în monoterapie conduce la prelungirea intervalului QTc, care este asociată cu aritmii ventriculare grave. Medicamente precum dapoxetina care inhibă izoenzima CYP2D6 inhibă aparent metabolizarea tioridazinei și se anticipează că valorile crescute de tioridazină rezultante vor amplifica prelungirea intervalului QTc. Dapoxetina nu trebuie utilizat în asociere cu tioridazina sau pe o perioadă de 14 zile de la întreruperea tratamentului cu tioridazină. În mod similar, tioridazina nu trebuie administrată pe o perioadă de 7 zile după întreruperea tratamentului cu dapoxetină (vezi pct. 4.3).

Medicamente pe bază de plante cu efecte serotoninergice

Similar altor ISRS, administrarea concomitentă cu medicamente pe bază de plante cu efecte serotoninergice (inclusiv medicamente de tip IMAO, L- triptofan, triptani, tramadol, linezolid, ISRS, IRSN, litiu și sunătoare (*Hypericum perforatum*)), poate conduce la o creștere a incidenței a efectelor asociate serotoninei. Dapoxetina nu trebuie utilizată în asociere cu alte ISRS, IMAO sau alte medicamente pe bază de plante cu efecte serotoninergice sau pe o perioadă de 14 zile de la întreruperea tratamentului cu aceste medicamente / medicamente pe bază de plante. În mod similar, aceste medicamente pe bază de plante nu trebuie administrate pe o perioadă de 7 zile după întreruperea tratamentului cu dapoxetină (vezi pct. 4.3).

Medicamente cu acțiune la nivelul SNC

Utilizarea dapoxetinei în asociere cu medicamente cu acțiune la nivelul SNC (de exemplu antiepileptice, antidepresive, antipsihotice, anxiolitice, hipnotice sedative) nu a fost evaluată sistematic la pacienții cu ejaculare precoce. În consecință, se recomandă prudență în cazul în care este necesară administrarea concomitentă de dapoxetină și astfel de medicamente.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii dapoxetinei

Studiile *in vitro* la microzomi hepatici, renali și intestinali indică faptul că dapoxetina este metabolizată în principal de CYP2D6, CYP3A4 și flavin monooxygenaza 1 (FMO1). Prin urmare, inhibitorii acestor enzime pot scădea clearance-ul dapoxetinei.

Inhibitori ai CYP3A4

Inhibitori potenți ai CYP3A4. Administrarea de ketoconazol (200 mg de două ori pe zi timp de 7 zile) a crescut C_{max} și ASC_{inf} ale dapoxetinei (60 mg în doză unică) cu 35% și respectiv 99%. Având în vedere contribuția atât a fracțiunii nelegate a dapoxetinei, cât și a desmetildapoxetinei, C_{max} a fracțiunii active poate crește cu aproximativ 25%, iar ASC ale fracțiunii active se poate dubla dacă este administrat împreună cu inhibitori potenți ai CYP3A4.

Creșterile C_{max} și ASC ale fracțiunii active pot fi semnificative la anumite persoane la care enzima CYP2D6 nu este funcțională, de exemplu metabolizatori lenți pe calea CYP2D6 sau în asociere cu inhibitori potenți ai CYP2D6.

În consecință, este contraindicată utilizarea concomitentă a dapoxetinei cu inhibitori puternici ai CYP3A4, precum ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicină, nefazodonă, nelfinavir și atazanavir. Sucul de grepfrut este, de asemenea, un inhibitor puternic al CYP3A4 și trebuie evitat cu 24 ore înainte de a lua dapoxetină (vezi pct. 4.3).

Inhibitori moderați ai CYP3A4. Tratamentul concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu eritromicina, claritromicina, fluconazol, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamil, diltiazem) poate conduce, de asemenea, la creșterea semnificativă a expunerii la dapoxetină desmetildapoxetină și, în special la metabolizatori lenți pe calea CYP2D6. Doza maximă de dapoxetină trebuie să fie de 30 mg dacă dapoxetina este utilizată în asociere cu oricare dintre aceste medicamente (vezi pct. 4.2, 4.4 și mai jos).

Aceste două măsuri se aplică pentru toți pacienții cu excepția cazului în care s-a confirmat prin geno – sau fenotipare că pacientul prezintă metabolizare extensivă pe calea CYP2D6. La pacienții la care s-a confirmat că prezintă metabolizare extensivă pe calea CYP2D6, se recomandă o doză maximă de 30 mg în cazul în care dapoxetina este utilizată în asociere cu un inhibitor puternic al CYP3A4 și se recomandă prudență în cazul în care dapoxetina în doză de 60 mg este administrată concomitent cu un inhibitor moderat al CYP3A4.

Inhibitori puternici ai CYP2D6

C_{max} și ASC_{inf} ale dapoxetinei (60 mg în doză unică) au crescut cu 50% și respectiv 88% în prezența fluoxetinei (60 mg/zi timp de 7 zile). Având în vedere contribuția atât a fracțiunii nelegate a dapoxetinei, cât și a desmetildapoxetinei, C_{max} a fracțiunii active poate crește cu aproximativ 50% iar ASC a fracțiunii active se poate dubla dacă se administrează împreună cu inhibitori puternici ai CYP2D6. Aceste creșteri ale C_{max} și ASC ale fracțiunii active sunt similare cu cele anticipate pentru metabolizorii lenți pe calea CYP2D6 și pot conduce la o incidență și severitatea mai mare a evenimentelor adverse dependente de doză (vezi pct. 4.4).

Inhibitori PDE5

Dapoxetina nu trebuie utilizată la pacienții care utilizează inhibitori ai PDE5 din cauza unei posibile scăderi a toleranței în ortostatism (vezi pct. 4.4). Farmacocinetica dapoxetinei (60 mg) în asociere cu tadalafil (20 mg) și sildenafil (100 mg) au fost evaluate într-un studiu încrucișat, cu doză unică. Tadalafil nu a afectat farmacocinetica dapoxetinei. Sildenafil a determinat mici modificări ale farmacocineticii dapoxetinei (22% creștere a ASC_{inf} și creștere de 4% a C_{max}), care nu se preconizează a fi semnificative clinic.

Utilizarea concomitentă a dapoxetinei cu inhibitori ai PDE5 poate determina hipotensiune arterială ortostatică (vezi pct. 4.4). Nu a fost stabilită eficacitatea și siguranța administrării dapoxetinei la pacienții care prezintă atât ejaculare precoce cât și disfuncție erectilă și care sunt tratați concomitent cu dapoxetină și inhibitori PDE5.

Efectele dapoxetinei asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent

Tamsulosin

Administrarea concomitentă de doze unice sau multiple de 30 mg sau 60 mg de dapoxetină la pacienții cărora li s-au administrat doze zilnice de tamsulosin nu a condus la modificări ale farmacocineticii tamsulosin. Administrarea de dapoxetină la pacienții tratați cu tamsulosin nu a condus la modificări ale profilului ortostatic și nu au existat diferențe în ceea ce privește efectele ortostatice în urma administrării de tamsulosin în asociere fie cu 30 sau 60 mg dapoxetină și tamsulosin în monoterapie; cu toate acestea, dapoxetina trebuie prescrisă cu prudență la pacienții care utilizează antagoniști ai receptorilor alfa adrenergici datorită unei posibile toleranțe ortostatice reduse (vezi pct. 4.4).

Medicamente metabolizate de către CYP2D6

Administrarea unor doze multiple de dapoxetină (60 mg/zi timp de 6 zile), urmate de administrarea unei doze unice de 50 mg desipramină a crescut C_{max} medie și ASC_{inf} ale desipraminei cu aproximativ 11% și respectiv 19%, comparativ cu desipramina administrată în monoterapie. Dapoxetina poate conduce la o creștere similară a concentrațiilor plasmatice ale altor medicamente metabolizate de către CYP2D6. Probabil că relevanța clinică este minimă.

Medicamente metabolizate de către CYP3A4

Administrarea unor doze multiple de dapoxetină (60 mg/zi timp de 6 zile) a scăzut ASC_{inf} al midazolamului (8 mg în doză unică) cu aproximativ 20% (interval -60 la + 18%). Relevanța clinică a efectului asupra midazolamului este probabil minimă, la majoritatea pacienților. Creșterea activității CYP3A poate avea o oarecare relevanță clinică la unele persoane tratate concomitent cu un medicament metabolizat în principal de către CYP3A și cu un indice terapeutic îngust.

Medicamente metabolizate de către CYP2C19

Administrarea unor doze multiple de dapoxetină (60 mg/zi timp de 6 zile) nu a inhibat metabolizarea unei doze unice de 40 mg de omeprazol. Este puțin probabil ca dapoxetina să afecteze farmacocinetica altor substraturi ale CYP2C19.

Medicamente metabolizate de către CYP2C9

Administrarea unor doze multiple de dapoxetină (60 mg/zi timp de 6 zile) nu a afectat farmacocinetica sau farmacodinamica unei doze unice de 5 mg de gliburidă. Este puțin probabil ca dapoxetina să afecteze farmacocinetica altor substraturi ale CYP2C9.

Warfarina și medicamente care sunt cunoscute că afectează coagularea și/sau funcția plachetară

Nu există date privind evaluarea efectului utilizării pe termen lung de warfarină concomitent cu dapoxetină, prin urmare, se recomandă prudență atunci când dapoxetina este utilizată la pacienții tratați pe termen lung cu warfarină (vezi pct. 4.4). Într-un studiu farmacocinetic, dapoxetina (60 mg/zi timp de 6 zile) nu a afectat farmacocinetica sau farmacodinamica (PT sau INR) warfarinei în urma administrării unei doze unice de 25 mg.

S-au raportat tulburări hemoragice cu ISRS (vezi pct. 4.4).

Alcool etilic

Administrarea concomitentă a unei doze unice de alcool etilic, 0,5 g/kg (aproximativ 2 băuturi), nu a afectat farmacocinetica dapoxetinei (60 mg în doză unică), cu toate acestea, dapoxetina în asociere cu alcool etilic a crescut somnolența și a scăzut în mod semnificativ vigilența autopercepută. Indicatorii farmacodinamici de tulburări cognitive (viteza la testul de recunoaștere a cifrelor și viteza la testul de înlocuire a cifrelor) au arătat, de asemenea, un efect suplimentar atunci când dapoxetina a fost administrată concomitent cu alcool etilic. Utilizarea concomitentă de alcool etilic și dapoxetină crește riscul de apariție sau severitatea reacțiilor adverse precum amețea, somnolență, încetinirea reflexelor sau afectarea gândirii. Asocierea alcoolului etilic cu dapoxetina poate crește aceste efecte legate de alcool etilic și poate accentua, de asemenea, evenimentele adverse neurocardiogenice, precum sincopa, crescând astfel riscul de rănire accidentală, prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să evite consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu dapoxetină (vezi pct. 4.4 și 4.7).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Studiile la animale nu indică efecte adverse directe sau indirecte asupra fertilității, sarcinii sau dezvoltării embrionare/fetale (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Dapoxetina nu este indicată pentru utilizarea de către femei.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dapoxetina sau metaboliții acesteia sunt eliminați în laptele matern.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dapoxetina are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În studiile clinice, la pacienții tratați cu dapoxetină au fost raportate amețeli, tulburări de atenție, sincopă, vedere încețoșată și somnolență. Prin urmare, pacienții trebuie avertizați să evite situațiile în care ar putea apărea vătămări, inclusiv conducerea de vehicule sau operarea de utilaje periculoase.

Administrarea concomitentă a alcoolului etilic cu dapoxetină poate crește frecvența efectelor neurocognitive asociate consumului de alcool etilic și poate crește, de asemenea, frecvența evenimentelor adverse neurocardiogene, precum sincopa, crescând astfel riscul de răniri

accidentale; prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să evite consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu dapoxetină (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice au fost raportate sincopa și hipotensiunea arterială ortostatică (vezi pct. 4.4)

Următoarele reacții adverse la medicament au fost raportate cel mai frecvent în timpul studiilor clinice de fază III și au fost influențate de doză: greață (11,0% și 22,2% în grupurile cu dapoxetină 30 mg și respectiv 60 mg), amețeli (5,8% și 10,9%), cefalee (5,6% și 8,8%), diaree (3,5% și 6,9%), insomnie (2,1% și 3,9%) și oboseală (2,0% și 4,1%). Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la întreruperea tratamentului au fost greața (2,2% din subiecții tratați cu dapoxetină) și amețeli (1,2% din subiecții tratați cu dapoxetină).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța administrării dapoxetinei a fost evaluată la 4224 pacienți cu ejaculare precoce care au participat la cinci studii clinice dublu orb, placebo controlate. Din cei 4224 pacienți, la 1616 s-a administrat o doză de 30 mg dapoxetină administrată la nevoie și la 2608 s-a administrat o doză de 60 mg, administrată la nevoie sau o dată pe zi.

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse care au fost raportate.

Tabelul 1: Frecvența reacțiilor adverse (MedDRA)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament			
	Foarte frecvente (> 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 până la < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 până la < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 până la < 1/1000)
Tulburări psihice		Anxietate, Agitație, Neliniște, Insomnie, Vise anormale, Scăderea libidoului	Depresie, Dispoziție depresivă, Stări euforice, Modificări ale dispoziției, Nervozitate, Indiferență, Apatie, Stare confuzională, Dezorientare, Tulburări de gândire, Hipervigilență, Tulburări de somn, Insomnie inițială, Insomnie mediană, Coșmaruri, Bruxism, Pierderea libidoului, Anorgasmie	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli, cefalee	Somnolență, tulburări de atenție, tremor, parestezii	Sincopă, sincopă vasovagală, Amețeli ortostatice, Acatizie, Disgeuzie, Hipersomnie, Letargie, Sedare,	Amețeli la efort, Episoade de somn cu debut subit

			Nivel scăzut al stării conștiență	
Tulburări oculare		Vedere încețoșată	Midriază (vezi pct. 4.4), Dureri oculare, tulburări de vedere	
Tulburări acustice și vestibulare		Tinitus	Vertij	
Tulburări cardiace			Stop sinusal, bradicardie sinusală, tahicardie	
Tulburări vasculare		Hiperemia feței	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială sistolică, bufeuri	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Congestie sinusală, căscat		
Tulburări gastrointestinale	Greață	Diaree, vărsături, constipație, dureri abdominale, dureri abdominale în etajul superior, dispepsie, flatulență, disconfort gastric, distensie abdominală,	Disconfort abdominal, Disconfort epigastric	Imperiozitatea defecării
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Hiperhidroză	Prurit, transpirații reci	
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Disfuncție erectilă	Imposibilitatea ejaculării, tulburare a orgasmului masculin, parestezii la nivelul organelor genitale masculine,	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate, iritabilitate	Astenie, senzație de cald, senzație de nervozitate, senzații anormale, senzație de ebrietate	
Investigații diagnostice		Creșterea tensiunii arteriale	Creșterea frecvenței cardiace, creșterea tensiunii arteriale diastolice, creșterea tensiunii arteriale ortostatice	

Reacțiile adverse la medicament raportate în cadrul extensiei deschise pe termen lung a studiului cu durată de 9 luni, au fost în concordanță cu cele raportate în studiile dublu-orb și nu s-au raportat reacții adverse suplimentare la medicament.

Descrierea anumitor reacții adverse

Sincoapa, caracterizată ca pierderea cunoștinței cu bradicardie sau stop sinusal observată la pacienții care poartă aparate pentru monitorizare de tip Holter, a fost raportată în studiile clinice și este considerată ca fiind asociată cu administrarea medicamentului. Majoritatea cazurilor au apărut în primele 3 ore de la administrare, după prima doză sau asociate cu procedurile din studiu în context clinic (precum recoltarea de sânge, manevre ortostatice și măsurători ale tensiunii arteriale). Simptomele prodromale preced de multe ori sincoapa (vezi pct. 4.4).

Apariția sincopei și eventualele simptome prodromale apar dependent de doză, fapt demonstrat de incidența mai mare în rândul pacienților tratați cu doze mai mari decât recomandate în studii clinice de fază III.

În studiile clinice s-a raportat hipotensiune arterială ortostatică (vezi pct. 4.4). În cadrul programului de dezvoltare clinică a dapoxetinei, frecvența sincopei, caracterizată ca pierderea cunoștinței, a variat în funcție de populația studiată, încadrându-se între 0,06% (30 mg) și 0,23% (60 mg) pentru pacienții înrolați în studiile clinice de fază III, placebo controlate, până la 0,64% (toate dozele combinate) pentru studiile de fază I la voluntari sănătoși fără EP.

Alte grupe speciale de pacienți

Se recomandă prudență în cazul creșterii dozei la 60 mg la pacienții la care se administrează inhibitori potenți ai CYP2D6 sau în cazul creșterii dozei la 60 mg la pacienți cu sistemul enzimatic CYP2D6 lent metabolizant (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.2).

Simptome de întrerupere

S-a raportat că întreruperea bruscă a tratamentului pe termen lung cu ISRS utilizat pentru a trata afecțiuni depresive cronice a avut ca rezultat următoarele simptome: dispoziție disforică, iritabilitate, agitație, amețeli, tulburări senzoriale (de exemplu parestezii precum senzație de electrocuție), anxietate, confuzie, cefalee, letargie, labilitate emoțională, insomnie și hipomanie.

Rezultatele unui studiu pentru evaluarea siguranței au raportat o incidență ușor crescută a simptomelor de întrerupere precum insomnie ușoară sau moderată și amețeli la subiecții trecuți pe placebo, după 62 zile de administrare zilnică.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj.

În cadrul unui studiu de farmacologie clinică cu dapoxetină, la doze zilnice de până la 240 mg (două doze de 120 mg, administrate la un interval de 3 ore) nu au existat reacții adverse

neașteptate. În general, simptomele de supradozaj cu ISRS includ reacții adverse mediate de serotonină cum sunt somnolență, tulburări gastro-intestinale precum greață și vărsături, tahicardie, tremor, agitație și amețeli.

În cazurile de supradozaj, măsurile suportive standard trebuie aplicate în funcție de necesități. Datorită capacității ridicate de legare de proteine și volumului mare de distribuție a clorhidratului de dapoxetină, este puțin probabil ca diureza forțată, dializa, hemoperfuzia și transfuzia de schimb să fie benefice. Nu se cunoaște un antidot specific pentru dapoxetină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Sistemul genito-urinar și hormoni sexuali, alte medicamente urologice, codul ATC: G04BX14

Mecanismul de acțiune

Dapoxetina este un inhibitor puternic și selectiv al recaptării serotoninei (ISRS) cu IC_{50} de 1,12 nM, în timp ce metabolizii principali prezenți la om, desmetildapoxetina ($CI_{50} < 1,0$ nM) și didesmetildapoxetina ($CI_{50} = 2,0$ nM) sunt echivalenți sau mai puțin potenți (N-oxid dapoxetina ($CI_{50} = 282$ nM)).

Ejacularea la om este mediată în principal de sistemul nervos simpatic. Calea eferentă a reflexului ejaculator își are originea într-un centru reflex spinal, mediată de trunchiul cerebral, fiind influențată inițial de un număr de nuclee cerebrale (nucleul preoptic medial și paraventricular).

Se presupune că mecanismul de acțiune al dapoxetinei în ejacularea precoce este legat de inhibarea recaptării neuronale de serotonină și potențarea ulterioară a acțiunii neurotransmițătorului de la receptorii pre- și postsinaptici.

La șobolan, dapoxetina inhibă reflexul de expulzare ejaculator, acționând la nivel supraspinal în interiorul nucleului paragigantocelular lateral (LPGi). Fibrele simpatice post ganglionare inervează veziculele seminale, vasele deferente, prostata, musculatura bulbo-uretrală și a vezicii urinare și le face să se contracte într-o manieră coordonată pentru a atinge ejacularea. Dapoxetina modulează acest reflex de ejaculare la șobolan.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea dapoxetinei în tratamentul ejaculării precoce a fost stabilită în cadrul a cinci studiile clinice dublu orb, placebo controlate, în care au fost randomizați un număr total de 6081 pacienți. Pacienții aveau 18 ani sau peste și aveau antecedente de EP, în majoritatea experiențele sexuale din ultimele 6 luni înainte de includerea în studiu. Ejacularea precoce a fost definită în conformitate cu criteriile de diagnostic DSM-IV: durată scurtă de timp până la ejaculare (timpul latent de ejaculare intravaginală [TLEI; timpul de la penetrare vaginală la momentul ejaculării intravaginal] ≤ 2 minute măsurată cu ajutorul unui cronometru în cadrul a patru studii), control slab asupra ejaculării, neplăceri deosebite sau dificultăți interpersonale din cauza afecțiunii.

Pacienții cu alte forme de disfuncție sexuală, inclusiv disfuncție erectilă sau cei care utilizează alte forme de farmacoterapie pentru tratamentul EP au fost excluși din toate studiile.

Rezultatele tuturor studiilor randomizate au fost concordante. Eficacitatea a fost demonstrată după 12 săptămâni de tratament. Într-un studiu au fost incluși pacienți atât din UE cât și din afara spațiului

UE și a avut o durată a tratamentului de 24 săptămâni. În cadrul studiului au fost randomizați 1162 pacienți, la 385 s-a administrat placebo, la 388 s-a administrat dapoxetină 30 mg în funcție de necesități și la 389 s-a administrat dapoxetină 60 mg în funcție de necesități. Valoarea medie TLEI și mediana la sfârșitul studiului sunt prezentate în tabelul 2 de mai jos, iar distribuția cumulată a pacienților care au obținut cel puțin o valoare apropiată de media TLEI la sfârșitul studiului este prezentată în tabelul 3 de mai jos. Alte studii și analiza coroborată a datelor la 12 săptămâni au relevat rezultate consecvente.

Tabelul 2: Media celor mai mici pătrate și valoarea mediană a mediei TLEI la sfârșitul studiului*

Media TLEI	Placebo	Dapoxetină 30 mg	Dapoxetină 60 mg
Mediana	1,05 minute	1,72 minute	1,91 minute
Diferența față de placebo [IC 95%]		0,6 minute ** [0,37; 0,72]	0,9 minute ** [0,66; 1,06]
Media celor mai mici pătrate	1,7 minute	2,9 minute	3,3 minute
Diferența față de placebo [IC 95%]		1,2 minute ** [0,59; 1,72]	1,6 minute ** [1,02; 2,16]

*Valoarea de la momentul inițial extrapolată pentru pacienții la care nu există date după momentul inițial.

**Diferența a fost semnificativă statistic (valoarea $p \leq 0,001$).

Tabelul 3: Pacienții care au obținut cel puțin o valoare apropiată de media TLEI la sfârșitul studiului*

TLEI (minute)	Placebo %	Dapoxetină 30 mg %	Dapoxetină 60 mg %
$\geq 1,0$	51,6	68,8	77,6
$\geq 2,0$	23,2	44,4	47,9
$\geq 3,0$	14,3	26,0	37,4
$\geq 4,0$	10,4	18,4	27,6
$\geq 5,0$	7,6	14,3	19,6
$\geq 6,0$	5,0	11,7	14,4
$\geq 7,0$	3,9	9,1	9,8
$\geq 8,0$	2,9	6,5	8,3

* Valoarea de la momentul inițial extrapolată pentru pacienții la care nu există date după momentul inițial.

Magnitudinea prelungirii TLEI a fost corelată cu valoarea TLEI inițială și a fost variabilă de la un pacient la altul. Relevanța clinică a efectelor tratamentului cu dapoxetină a fost demonstrată ulterior prin diverse măsuri ale rezultatului raportate de pacient și printr-o analiză a pacienților care au răspuns la tratament.

Pacientul care a răspuns la tratament a fost definit ca fiind un individ care a înregistrat cel puțin o creștere de categorie 2 a controlului asupra momentului ejaculării, plus cel puțin o scădere de categorie 1 în ceea ce privește neplăcerile legate de ejaculare. Un procent statistic semnificativ mai mare de pacienți au înregistrat răspuns în fiecare dintre grupurile tratate cu dapoxetină comparativ cu placebo, la sfârșitul săptămânii 12 sau 24 din studiu. A existat un procent mai mare al răspunsurilor în grupul tratat cu dapoxetină 30 mg (11,1% - ÎI 95% [7,24; 14,87]) și 60 mg (16,4% - ÎI 95% [13,01; 19,75]), comparativ cu grupul placebo în săptămâna 12 (analiza coroborată a datelor).

Relevanța clinică a efectelor tratamentului cu dapoxetină este reprezentată de măsura rezultatului grupului de tratament la testul pentru Impresia clinică globală a schimbării (CGIC) a pacientului, în care pacienții au fost rugați să compare ejacularea precoce de la începutul studiului, iar opțiunile de răspuns variau de la mult mai bine la mult mai rău. La sfârșitul studiului (săptămâna 24), 28,4% (grupul cu 30 mg) și 35,5% (grupul cu 60 mg) dintre pacienți au raportat afecțiunea lor ca fiind "mai bine" sau "mult mai bine", în comparație cu 14% pentru placebo, în timp ce 53,4% și 65,6% dintre pacienții tratați cu dapoxetină 30 mg și 60 mg, respectiv, au raportat afecțiunea lor ca fiind cel puțin "puțin mai bună", în comparație cu 28,8% pentru placebo

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Dapoxetina se absoarbe rapid având concentrații plasmatice maxime (C_{max}) care apar la aproximativ 1-2 ore după administrarea comprimatului. Biodisponibilitatea absolută este de 42% (în intervalul 15 – 76%), iar între concentrațiile de 30 și 60 mg sunt observate creșteri ale expunerii (ASC și C_{max}) proporționale cu doza. În urma administrării unor doze multiple, valorile ASC atât pentru dapoxetină cât și pentru metabolitul activ desmetildapoxetină (DED) cresc cu aproximativ 50% în comparație cu valorile ASC în urma administrării unei doze unice.

Ingestia de alimente bogate în lipide a scăzut într-o măsură mică C_{max} (cu 10%) și a crescut într-o măsură mică ASC (cu 12%) ale dapoxetinei și a întârziat ușor durata de timp necesară dapoxetinei până la atingerea concentrațiilor maxime. Aceste modificări nu sunt semnificative clinic. Dapoxetina poate fi luată cu sau fără alimente.

Distribuția

Mai mult de 99% din dapoxetină este legată *in vitro* de proteinele serice umane. Metabolitul activ desmetildapoxetina (DED) este legat de proteine în proporție de 98,5%. Dapoxetina are un volum mediu de distribuție la starea de echilibru de 162 L.

Metabolizare

Studiile *in vitro* sugerează că dapoxetina este eliminată prin mai multe sisteme enzimatiche din ficat și rinichi, în principal CYP2D6, CYP3A4, și flavin monooxigenaza (FMO1). În urma administrării pe cale orală a ^{14}C – dapoxetină, dapoxetina a fost metabolizată extensiv la metaboliți în principal prin mai multe căi: N – oxidare, N – demetilarea, naftil hidroxilarea, glucuronoconjugarea și sulfatarea. În urma administrării orale, au existat dovezi de metabolizare presistemică la primul pasaj.

Dapoxetina și N-oxid- dapoxetina nemodificate au fost principalele specii moleculare circulante în plasmă. Studiile privind legarea *in vitro* și transportarea arată că N- oxid-dapoxetina este inactivă. Metaboliții suplimentari, inclusiv desmetildapoxetina și didesmetildapoxetina justifică mai puțin de 3% din totalul materialelor circulante în plasmă corelate cu medicamentul. Studiile privind legarea *in vitro* indică faptul că DED are o potență similară cu dapoxetina, iar didesmetildapoxetina are aproximativ 50% din potența dapoxetinei (vezi pct. 5.1). Expunerile DED nelegate (ASC și C_{max}) sunt de aproximativ 50% și respectiv 23%, din expunerea dapoxetinei nelegate.

Eliminare

Metaboliții dapoxetinei au fost eliminați în principal în urină sub formă de conjugați. Substanță activă nemodificată nu a fost detectată în urină. După administrarea orală, dapoxetina are un timp de înjumătățire inițial de aproximativ 1,5 ore, cu concentrații plasmatice sub 5% din concentrațiile maxime la 24 ore după administrarea dozei, și cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 19 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al DED este de aproximativ 19 ore.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Metabolitul DED contribuie la efectul farmacologic al dapoxetinei, în special atunci când expunerea DED este crescută. Mai jos este prezentată creșterea parametrilor fracțiunii active la anumite populații. Aceasta este suma expunerilor nelegate ale dapoxetinei și DED. DED are aceeași potență ca și dapoxetina. Estimarea presupune o distribuție egală a DED la nivelul SNC, dar nu se cunoaște dacă această presupunere este corectă.

Rasa

Analiza studiilor de farmacologie clinică cu doză unică de 60 mg dapoxetină a indicat că nu au existat diferențe statistice semnificative între pacienții aparținând rasei albe, cei aparținând rasei negre, hispanici și cei aparținând rasei galbene. Un studiu clinic efectuat pentru a compara farmacocinetica dapoxetinei la pacienții japonezi și cei aparținând rasei albe a arătat valori plasmatiche cu 10% - 20% mai mari (ASC și C_{max}) ale dapoxetinei la pacienții japonezi, datorită greutății corporale mai mici. Nu se anticipează că expunerea ușor crescută ar avea un efect semnificativ clinic.

Vârșnici (vârsta de 65 ani și peste)

Analizele unui studiu de farmacologie clinică cu doză unică de 60 mg dapoxetină nu a arătat diferențe semnificative ale parametrilor farmacocinetici (C_{max} , ASC_{inf} , T_{max}) între bărbați vârstnici sănătoși și tineri adulți sănătoși. Eficacitatea și siguranța nu au fost stabilite la această populație (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Un studiu de farmacologie clinică cu doză unică de 60 mg dapoxetină a fost realizat la subiecți cu insuficiență renală ușoară (Cl_{Cr} 50 - 80 ml/min), insuficiență renală moderată (Cl_{Cr} 30 la < 50 ml/min) și severă (Cl_{Cr} <30 ml/min) și la pacienții cu funcție renală normală (Cl_{Cr} > 80 ml/min). Nu s-a observat nicio tendință clară de creștere a ASC a dapoxetinei în cazul funcției renale scăzute. ASC la pacienții cu insuficiență renală severă, a fost de aproximativ 2 ori față de cea a subiecților cu funcție renală normală, deși există date limitate la pacienții cu insuficiență renală severă. Farmacocinetica dapoxetinei nu a fost evaluată la pacienții care necesită dializă renală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, C_{max} a dapoxetinei nelegate a scăzut cu 28%, iar ASC a dapoxetinei nelegate a rămas nemodificată. C_{max} și ASC nelegate ale fracțiunii active (suma expunerii la dapoxetina și desmetildapoxetina nelegate) au scăzut cu 30% și respectiv 5%. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, C_{max} a dapoxetinei nelegate rămâne în principal nemodificată (o scădere cu 3%), iar ASC a dapoxetinei nelegate crește cu 66%. C_{max} și ASC nelegate ale fracțiunii active au rămas nemodificate și respectiv s-au dublat.

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, C_{max} al dapoxetinei nelegate scăzut cu 42%, dar ASC a dapoxetinei nelegate a crescut cu aproximativ 223%. C_{max} și ASC a fracțiunii active au suferit modificări similare (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Polimorfismul CYP2D6

Într-un studiu de farmacologie clinică cu doză unică de 60 mg dapoxetină, concentrațiile plasmatiche la pacienții cu sistemul enzimatic CYP2D6 lent metabolizant, au fost mai mari decât la cei cu metabolizare extensivă a CYP2D6 (aproximativ 31% mai mare pentru C_{max} și 36% mai mare pentru ASC_{inf} ale dapoxetinei și 98% mai mare pentru C_{max} și 161% mai mare pentru ASC_{inf} ale desmetildapoxetinei)%. Frațiunea activă a dapoxetinei poate crește cu aproximativ 46% la C_{max} și cu aproximativ 90% la ASC . Aceasta creștere poate conduce la o incidență și severitate mai mare a reacțiilor adverse dependente de doză (vezi pct. 4.2). Siguranța administrării dapoxetinei la pacienții cu sistemul enzimatic CYP2D6 lent metabolizant reprezintă o preocupare specială în contextul administrării concomitent cu alte medicamente care pot inhiba metabolizarea dapoxetinei, precum inhibitorii moderați și puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2 și 4.3).

5.3 Date preclinice de siguranță

S-a realizat o evaluare completă a farmacologiei dapoxetinei privind siguranța, toxicitatea în urma dozelor repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, apariția dependenței/simptomelor de întrerupere, fototoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere la speciile preclinice (șoarece, șobolan, iepure, câine și maimuță), până la doza maximă tolerată la fiecare specie. Datorită bioconversiei mai rapide la speciile preclinice față de om, în unele studii indicii de expunere farmacocinetică (C_{max} și $ASC_{0-24 \text{ de ore}}$) la doza maximă tolerată se apropiau de cei observați la om. Cu toate acestea, multiplii de doză normalizată în funcție de greutatea corporală au fost mai mari de 100 de ori. Nu s-a identificat niciun risc clinic relevant privind siguranța în niciunul dintre aceste studii.

În studiile cu administrare pe cale orală, dapoxetina nu a avut potențial carcinogen la șobolan în cazul administrării zilnice, timp de aproximativ doi ani, în doze de până la 225 mg/kg și zi, obținându-se expuneri (ASC) de aproximativ două ori mai mari decât cele observate la bărbați cărora li s-a administrat doza maximă recomandată la om (MRHD) de 60 mg. De asemenea, dapoxetina nu a determinat apariția de tumori la șoarece Tg.rasH2 atunci când a fost administrată în doza maximă posibilă de 100 mg/kg timp de 6 luni și 200 mg/kg timp de 4 luni. Expunerile la starea de echilibru a dapoxetinei la șoareci în urma administrării orale de 100 mg/kg și zi timp de 6 luni au fost mai mici decât expunerile observate clinic la o singură doză de 60 mg.

Nu au existat efecte asupra fertilității, performanței de reproducere sau morfologiei organelor de reproducere la șobolani masculi sau femele și nici semne adverse de embriotoxicitate sau fetotoxicitate la șobolan sau iepure. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au inclus studii pentru evaluarea riscului de reacții adverse după expunerea în perioada peri- sau postnatală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film

Opadry II White 32K280000:

- HPMC 2910/ Hipromeloză
- Lactoză monohidrat
- Dioxid de titan (E 171)
- Triacetină

Oxid negru de fier (E 172)
Oxid galben de fier (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere albe PVC-PE-PVdC/Al ambalate în cutii de carton
Este disponibil în cutii conținând 2, 3, 4 sau 6 comprimate filmate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MEDOCHEMIE Limited
1-10 Constantinoupoleos street, 3011, Limassol
Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13207/2020/01-04
13208/2020/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – mai 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2020