

## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim

**JANUS-30**

Viên nén bao phim

**JANUS-60**

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau.

### 1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim **JANUS-30** chứa:

**Thành phần dược chất:**

Dapoxetine (dưới dạng Dapoxetine hydroclorid) .....30 mg

**Thành phần tá dược:**

*Povidon, cellulose vi tinh thể M101, lactose monohydrat, croscarmellose natri, silicon dioxyd, magnesi stearat, HPMC E6, titan dioxyd, talc, polyethylen glycol 4000, polysorbat 80, dầu thầu dầu.*

Mỗi viên nén bao phim **JANUS-60** chứa:


**Thành phần dược chất:**


Dapoxetine (dưới dạng Dapoxetine hydroclorid) .....60 mg

**Thành phần tá dược:**

*Povidon, cellulose vi tinh thể M101, lactose monohydrat, croscarmellose natri, silicon dioxyd, magnesi stearat, HPMC E6, titan dioxyd, talc, polyethylen glycol 4000, polysorbat 80, dầu thầu dầu.*

### 2. DẠNG BÀO CHẾ

**JANUS-30:** Viên nén dài, bao phim màu trắng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

**JANUS-60:** Viên nén dài, bao phim màu trắng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

### 3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị xuất tinh sớm ở nam giới từ 18 - 64 tuổi.

Chỉ nên chỉ định dapoxetine ở những bệnh nhân đáp ứng tất cả các điều kiện dưới đây.

- Thời gian trễ xuất tinh trong âm đạo (IELT) ít hơn 2 phút.
- Cương dương dai dẳng hoặc lặp lại với kích thích tình dục ít nhất trước, trong hoặc một khoảng thời gian ngắn sau khi thâm nhập và trước mong muốn của bệnh nhân.
- Đau khổ cá nhân đáng kể hoặc khó khăn trong giao tiếp do kết quả của xuất tinh sớm.
- Kiểm soát kém sự xuất tinh.
- Tiền sử xuất tinh sớm trong hầu hết các lần thử quan hệ trong vòng 6 tháng qua.

Chỉ nên dùng dapoxetine như một điều trị theo yêu cầu trước khi thực hiện hoạt động tình dục. Không nên chỉ định dapoxetine trong trường hợp chậm xuất tinh ở nam giới không được chẩn đoán xuất tinh sớm.

### 4. CÁCH DÙNG - LIỀU DÙNG

**Liều dùng:**

*Người lớn (18 - 64 tuổi)*

Liều khởi đầu khuyến cáo là 30 mg, sử dụng 1 - 3 giờ trước khi có hoạt động tình dục. Không dùng liều khởi đầu là 60 mg. Thuốc không dùng hàng ngày, chỉ sử dụng khi có hoạt động tình dục. Không dùng thuốc quá 1 lần mỗi 24 giờ.

Nếu liều 30 mg không đủ để gây đáp ứng, bệnh nhân không có dấu hiệu cho thấy nguy cơ bị ngất, không bị hạ huyết áp tư thế đứng, liều có thể tăng lên 60 mg dùng 1 - 3 giờ trước khi hoạt động tình dục. Tác dụng không mong muốn cao hơn ở liều 60 mg.

Bác sĩ đánh giá nguy cơ - lợi ích của bệnh nhân sau 4 tuần điều trị đầu tiên (hoặc ít nhất 6 lần uống thuốc), và ít nhất sau mỗi 6 tháng để quyết định có nên tiếp tục điều trị. Dữ liệu về hiệu quả và an toàn trên 24 tháng còn hạn chế.

*Người cao tuổi ( $\geq 65$  tuổi)*

Chưa có dữ liệu về hiệu quả và an toàn ở người bệnh trên 65 tuổi.

*Trẻ em:* Không sử dụng thuốc trên trẻ em.

*Bệnh nhân suy thận*

Thận trọng trên bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa. Không khuyến cáo sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy thận nặng.

*Bệnh nhân suy gan*

Chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan trung bình và nặng (phân loại Child-Pugh B và C).

*Người chuyển hóa CYP2D6 kém hoặc bệnh nhân sử dụng chất ức chế CYP2D6*

Thận trọng khi tăng liều lên 60 mg.

*Người sử dụng thuốc ức chế CYP3A4*

Chống chỉ định sử dụng chung với thuốc ức chế CYP3A4 mạnh. Nên thận trọng và liều nên được giới hạn là 30 mg đối với bệnh nhân sử dụng đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4 trung bình.

### **Cách dùng:**

Thuốc được dùng đường uống. Nên nuốt nguyên viên với một ly nước đầy để tránh vị đắng. Thuốc có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Trước khi khởi đầu điều trị, xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC để biết các thông tin về hạ huyết áp tư thế.

## **5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với dapoxetine hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh lý tim mạch như:

- Suy tim (phân loại NYHA nhóm II - IV).
- Rối loạn dẫn truyền như block nhĩ thất hoặc hội chứng nút xoang bệnh lý.
- Bệnh tim thiếu máu cục bộ.
- Bệnh van tim.
- Có tiền sử bị ngất.

Tiền sử hưng cảm hoặc trầm cảm nặng.

Dùng đồng thời với các thuốc ức chế monoamin oxidase (MAOIs), hoặc trong vòng 14 ngày kể từ ngày ngưng điều trị với MAOI. Tương tự, một MAOI không nên dùng trong vòng 7 ngày sau khi ngừng dapoxetine.

Dùng đồng thời với thioridazin, hoặc trong vòng 14 ngày kể từ ngày ngưng điều trị với thioridazin. Tương tự, không dùng thioridazin trong vòng 7 ngày sau khi ngừng dapoxetine.

Dùng đồng thời với các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin [ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin (SSRIs), thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrin (SNRIs), thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCAs)] hoặc các sản phẩm thảo dược/thuốc khác có tác dụng serotonergic [ví dụ, L-tryptophan, triptans, tramadol, linezolid, lithium, cỏ St. John (*Hypericum perforatum*)] hoặc trong vòng 14 ngày sau ngày ngưng điều trị với các sản phẩm thuốc/ thảo dược trên. Tương tự, các sản phẩm thuốc/ thảo dược trên không nên được dùng trong vòng 7 ngày sau khi ngừng dapoxetine.

Dùng đồng thời các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telithromycin, nefazadon, nelfinavir, atazanavir...  
Suy gan vừa và nặng.

## 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

### *Khuyến cáo chung*

Dapoxetin được chỉ định cho nam giới bị xuất tinh sớm. Thuốc không nên dùng cho nam giới không được chẩn đoán xuất tinh sớm. An toàn chưa được thiết lập và chưa có dữ liệu về tác động làm chậm xuất tinh ở nam giới không bị xuất tinh sớm.

### *Các dạng rối loạn chức năng sinh dục khác*

Trước khi điều trị, bệnh nhân bị các rối loạn chức năng sinh dục khác, bao gồm cả rối loạn chức năng cương dương, cần được kiểm tra một cách cẩn thận bởi bác sỹ. Dapoxetin không nên sử dụng ở những người bị rối loạn chức năng cương dương (ED), đang sử dụng thuốc ức chế PDE5.

### *Hạ huyết áp thế đứng*

Trước khi bắt đầu điều trị, cần kiểm tra cẩn thận tình trạng sức khỏe của bệnh nhân bao gồm tiền sử hạ huyết áp tư thế. Nên kiểm tra hạ huyết áp tư thế trước khi dùng thuốc (huyết áp và nhịp tim, khi nằm ngửa và khi đứng). Trong trường hợp có tiền sử hoặc nghi ngờ bị hạ huyết áp thế đứng, tránh điều trị bằng dapoxetin.

Hạ huyết áp tư thế đã được báo cáo trong thử nghiệm lâm sàng. Nên hướng dẫn bệnh nhân nếu gặp phải những triệu chứng báo trước, như choáng váng khi đứng dậy, nằm xuống ngay để đầu thấp hơn phần còn lại của cơ thể hoặc ngòì xuống để đầu ở giữa hai gối cho đến khi hết triệu chứng. Cũng nên hướng dẫn bệnh nhân không được đứng hoặc ngòì dậy quá nhanh sau khi ngòì hoặc nằm trong một thời gian dài.

### *Tự tử/ ý định tự tử*

Thuốc chống trầm cảm, bao gồm cả các SSRI, làm tăng nguy cơ ý định tự tử và hành động tự tử so với giả dược trong các nghiên cứu ngắn hạn ở trẻ em, thanh thiếu niên bị trầm cảm và rối loạn tâm thần khác. Nghiên cứu ngắn hạn không cho thấy sự gia tăng nguy cơ tự tử của thuốc chống trầm cảm so với giả dược ở người trên 24 tuổi. Trong các thử nghiệm lâm sàng với dapoxetin để điều trị xuất tinh sớm, không có dấu hiệu rõ ràng về hành vi tự tử trong đánh giá các tác dụng không mong muốn có thể liên quan đến tự tử, đánh giá theo phân loại Columbia dựa trên thuật toán đánh giá tự tử (C-CASA), thang đánh giá trầm cảm Montgomery - Asberg (MARDS) hoặc thang đo trầm cảm Beck-II (BDI-II).

### *Ngất*

Nên hướng dẫn bệnh nhân cẩn thận tránh những tình huống có thể gây chấn thương, bao gồm lái xe hoặc vận hành máy móc nguy hiểm, nếu xảy ra ngất hoặc các triệu chứng báo trước như chóng mặt hoặc choáng váng.

Các triệu chứng báo trước như buồn nôn, chóng mặt/ choáng váng, và toát mồ hôi được báo cáo với tần suất cao hơn ở bệnh nhân dùng dapoxetin so với nhóm chứng.

Trong một nghiên cứu lâm sàng, trường hợp ngất với các đặc điểm là mất ý thức, kèm nhịp tim chậm hoặc ngưng nhịp xoang đã được thấy ở những bệnh nhân dùng máy Holter và được coi là nguyên nhân ngất do thần kinh phế vị và đa số xảy ra trong vòng 3 giờ đầu sau khi dùng thuốc, sau khi dùng liều đầu tiên hoặc liên quan đến các phương pháp trong nghiên cứu liên quan trong điều kiện lâm sàng (như lấy máu và diễn tập hạ huyết áp tư thế và đo huyết áp). Các triệu chứng báo trước như buồn nôn, chóng mặt, choáng váng, đánh trống ngực, suy nhược, lú lẫn và toát mồ hôi thường xảy ra trong vòng 3 giờ đầu sau khi dùng thuốc, và thường tiến triển đến ngất. Nên cảnh báo bệnh nhân là ngất có thể xảy ra bất kỳ khi nào dù có hoặc không có triệu chứng báo trước trong khi dùng dapoxetin. Nên hướng dẫn bệnh nhân giữ cơ thể đủ nước và cách nhận ra các dấu hiệu và triệu chứng báo trước để giảm khả năng chấn thương nghiêm trọng do té ngã do mất ý thức. Nên hướng dẫn bệnh nhân nếu gặp phải những triệu chứng báo trước cần nằm xuống ngay để đầu thấp hơn phần còn lại của cơ thể hoặc ngòì xuống để đầu ở giữa hai gối cho đến khi hết triệu chứng, và

cẩn thận tránh những tình huống có thể gây chấn thương, bao gồm lái xe hoặc vận hành máy móc nguy hiểm, nếu xảy ra ngất hoặc các ảnh hưởng trên hệ thần kinh trung ương.

#### *Bệnh nhân có nguy cơ tim mạch*

Các bệnh nhân có nguy cơ tim mạch tiềm ẩn được loại khỏi thử nghiệm lâm sàng pha 3. Nguy cơ các tác dụng không mong muốn trên tim mạch từ ngất (ngất do tim và ngất do các nguyên nhân khác) tăng ở những bệnh nhân có bệnh tim mạch tiềm ẩn (ví dụ, tiền sử tắc nghẽn mạch, bệnh van tim, hẹp động mạch cảnh và bệnh động mạch vành). Không đủ dữ liệu để xác định xem có nguy cơ gia tăng ngất ở những bệnh nhân có bệnh tim mạch tiềm ẩn.

#### *Dùng chung với thuốc kích thích (recreational drugs)*

Khuyến cáo không nên phối hợp dapoxetine với thuốc kích thích. Thuốc kích thích với hoạt tính serotonergic như ketamin, methylenedioxymethamphetamin (MDMA) và axit lysergic diethylamid (LSD) có thể dẫn tới những phản ứng nghiêm trọng nếu dùng chung với dapoxetine. Những phản ứng này bao gồm: Loạn nhịp tim, tăng thân nhiệt, và hội chứng serotonin... Dùng dapoxetine với các thuốc kích thích có tác dụng an thần như narcotic và các benzodiazepin có thể tăng thêm buồn ngủ và chóng mặt.

#### *Ethanol*

Nên khuyến bệnh nhân không dùng dapoxetine cùng với rượu.

Sử dụng đồng thời có thể tăng tác dụng của ethanol và cũng có thể tăng tác dụng không mong muốn của dapoxetine trên thần kinh, tim mạch như ngất, do đó làm tăng nguy cơ chấn thương do tai nạn. Nên tránh uống rượu trong khi dùng thuốc.

#### *Thuốc gây giãn mạch*

Thận trọng khi dùng chung dapoxetine với thuốc có hoạt tính gây giãn mạch (như thuốc đối kháng thụ thể alpha adrenergic và nitrat) do có thể gây dung nạp tư thế.

#### *Thuốc ức chế CYP3A4 trung bình*

Thận trọng khi dùng chung, và liều nên được giới hạn ở mức 30 mg.

#### *Thuốc ức chế CYP2D6 mạnh*

Thận trọng khi tăng liều 60 mg ở bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế mạnh CYP2D6 hoặc tăng liều lên 60 mg ở bệnh nhân chuyển hóa CYP2D6 kém. Do có thể làm tăng  $C_{max}$  và  $AUC_{inf}$  các thành phần có hoạt tính của dapoxetine, điều này có thể làm tăng nguy cơ và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn phụ thuộc liều.

#### *Hung cảm*

Dapoxetine không nên sử dụng ở bệnh nhân có tiền sử hung cảm/ hung cảm nhẹ và rối loạn lưỡng cực. Cần ngừng thuốc khi có bất kỳ triệu chứng của những rối loạn này.

#### *Co giật*

Do khả năng SSRI làm giảm ngưỡng co giật, nên ngừng dapoxetine ở bất kỳ bệnh nhân bị co giật và không sử dụng trên bệnh nhân bị động kinh không ổn định. Bệnh nhân bị động kinh ổn định cần được theo dõi cẩn thận.

#### *Trẻ em*

Không nên dùng dapoxetine cho trẻ em dưới 18 tuổi.

#### *Trầm cảm và/ hoặc rối loạn tâm thần*

Nam giới có dấu hiệu và triệu chứng tiềm ẩn của bệnh trầm cảm cần được đánh giá trước khi điều trị với dapoxetine để loại trừ các rối loạn trầm cảm không được chẩn đoán. Chống chỉ định sử dụng đồng thời dapoxetine với thuốc chống trầm cảm, bao gồm các SSRI và SNRI. Không nên ngừng điều trị trầm cảm hoặc lo âu để dùng dapoxetine cho điều trị xuất tinh sớm. Dapoxetine không được chỉ định cho bệnh nhân rối loạn tâm thần và không nên sử dụng ở những người bị những rối loạn này do có nguy cơ làm trầm trọng hơn các triệu chứng. Bác sĩ cần khuyến khích bệnh nhân báo cáo bất kỳ suy nghĩ hay cảm xúc phiền muộn bất cứ lúc nào và nếu có dấu hiệu và triệu chứng của bệnh trầm cảm trong quá trình điều trị, nên ngừng dapoxetine.

#### *Xuất huyết*

Đã có báo cáo về chảy máu bất thường với SSRIs. Cần thận trọng ở bệnh nhân dùng dapoxetine, đặc biệt khi sử dụng đồng thời với các thuốc ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu (ví dụ: thuốc chống loạn thần không điển hình và các phenothiazin, acid acetylsalicylic, các NSAID, các chất kháng tiểu cầu) hoặc thuốc chống đông máu (ví dụ: warfarin), cũng như ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn chảy máu hoặc đông máu.

#### *Bệnh nhân suy thận*

Thận trọng trên bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa. Không khuyến cáo sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy thận nặng.

#### *Hội chứng cai thuốc*

Những triệu chứng sau đã được báo cáo khi ngừng đột ngột SSRI để điều trị rối loạn trầm cảm mạn tính: Tâm trạng bồn chồn, khó chịu, bứt rứt, chóng mặt, rối loạn cảm giác (ví dụ, dị cảm như điện giật), lo lắng, hoang mang, đau đầu, hôn mê, rối loạn cảm xúc, mất ngủ và hưng cảm nhẹ.

Triệu chứng mất ngủ nhẹ hoặc vừa và chóng mặt tăng lên khi chuyển sang giả dược sau 62 ngày dùng thuốc (dùng hàng ngày).

#### *Rối loạn thị giác*

Việc sử dụng dapoxetine có thể gây ra các tác dụng không mong muốn trên mắt như giãn đồng tử và đau mắt. Dapoxetine nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân tăng áp lực nội nhãn hoặc có nguy cơ bị tăng nhãn áp góc đóng.

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

Thuốc có chứa polysorbat 80 có thể gây dị ứng và dầu thầu dầu có thể gây buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

## **7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

Không chỉ định cho phụ nữ.

Nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác động bất lợi trực tiếp hoặc gián tiếp trên khả năng sinh sản, thai nhi và sự phát triển của thai.

Chưa biết thuốc và chất chuyển hóa của nó có phân bố vào sữa mẹ không.

## **8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Dapoxetine có ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Chóng mặt, rối loạn chú ý, ngất, nhìn mờ, và buồn ngủ đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng thuốc. Do đó khuyến cáo bệnh nhân cần phải tránh tình trạng có thể gây ra tai nạn, như lái xe và vận hành máy móc nguy hiểm.

Sử dụng chung dapoxetine với rượu có thể làm tăng tác dụng trên thần kinh nhận thức của rượu và cũng có thể làm tăng tác dụng không mong muốn thần kinh tim - phế vị như ngất, và vì vậy làm tăng nguy cơ chấn thương do tai nạn. Nên tránh sử dụng chung dapoxetine với rượu.

## **9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC**

### *Tương tác dược lực học*

#### *Tiềm năng tương tác với các thuốc ức chế monoamin oxidase*

Ở bệnh nhân sử dụng đồng SSRI và thuốc ức chế monoamin oxidase (MAOI), đã có báo cáo tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong bao gồm: Sốt cao, co cứng, rung giật cơ, rối loạn thần kinh thực vật kèm theo dấu hiệu sóng biến đổi nhanh, và thay đổi trạng thái tâm thần bao gồm cực kỳ kích động đến mê sảng và hôn mê. Những phản ứng này cũng được báo cáo với bệnh nhân mới ngưng SSRI và đã bắt đầu sử dụng MAOI. Một số trường hợp có biểu hiện tương tự như hội chứng thần kinh ác tính. Vì vậy, không nên sử dụng chung dapoxetine khi đang dùng hoặc trong vòng 14 ngày kể từ ngày ngưng điều trị với MAOI. Tương tự không dùng MAOI trong vòng 7 ngày sau khi ngưng dapoxetine.

#### *Khả năng tương tác với thioridazin*

Sử dụng thioridazin một mình làm kéo dài khoảng QTc, có thể kèm rối loạn nhịp thất nghiêm trọng. Dapoxetine ức chế isoenzym CYP2D6 nên ức chế chuyển hóa của thioridazin, làm tăng nồng độ thioridazin, dẫn đến tăng thêm tác dụng kéo dài khoảng QTc. Không sử dụng chung dapoxetine với thioridazin hoặc trong vòng 14 ngày kể từ khi ngừng thioridazin. Tương tự, không nên dùng thioridazin trong vòng 7 ngày kể từ khi ngừng dapoxetine.

#### *Thuốc/ dược liệu có tác động serotonergic*

Tương tự như các SSRI khác, dùng chung dapoxetine với thuốc/ dược liệu có tác dụng serotonergic (bao gồm MAOI, L-tryptophan, triptans, tramadol, linezolid, SSRI, SNRI, lithi và cỏ St. John (*Hypericum perforatum*)) có thể gây ra những tác động liên quan đến serotonin. Không dùng dapoxetine cùng với hoặc trong vòng 14 ngày kể từ khi ngừng các thuốc trên. Tương tự những thuốc/ dược liệu có tác động serotonergic không nên dùng trong vòng 7 ngày sau khi ngừng dapoxetine.

#### *Các thuốc tác động lên thần kinh trung ương*

Dùng dapoxetine cùng với các thuốc tác động lên hệ thần kinh trung ương (như thuốc trị động kinh, trầm cảm, loạn thần, lo âu, thuốc an thần gây ngủ) chưa được đánh giá một cách có hệ thống trên người bị xuất tinh sớm. Thận trọng khi dùng chung.

#### **Tương tác dược động học**

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

Dapoxetine được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2D6, CYP3A4 và flavin monooxygenase 1 (FMO1) do đó ức chế những enzym này có thể giảm thanh thải dapoxetine.

##### *Chất ức chế CYP3A4*

Sử dụng chất ức chế mạnh CYP3A4, ketoconazol (200 mg x 2 lần/ ngày trong 7 ngày) làm tăng  $C_{max}$  và  $AUC_{inf}$  của dapoxetine lên 35% và 99%, tương ứng. Cân nhắc sự phân bố của cả dapoxetine không liên kết và desmethyldapoxetine,  $C_{max}$  của phần hoạt động có thể tăng khoảng 25% và AUC của phần hoạt động có thể tăng gấp đôi nếu dùng chung với thuốc ức chế mạnh CYP3A4.

$C_{max}$  và AUC của phần hoạt động có thể tăng đáng kể ở người bị giảm chức năng CYP2D6, như người chuyển hóa CYP2D6 kém, hoặc sử dụng chung với chất ức chế mạnh CYP2D6.

Vì vậy chống chỉ định sử dụng chung dapoxetine với các chất ức chế CYP3A4 mạnh như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telithromycin, nefazodon, nelfinavir và atazanavir.

Sử dụng chung dapoxetine và các chất ức chế CYP3A4 trung bình (erythromycin, clarithromycin, fluconazol, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamil, diltiazem) cũng có thể làm tăng đáng kể  $C_{max}$  và AUC của dapoxetine và desmethyldapoxetine, đặc biệt ở người chuyển hóa CYP2D6 kém. Liều tối đa của dapoxetine là 30 mg khi dùng chung với cách thuốc trên.

Hướng dẫn liều ở trên được áp dụng cho tất cả bệnh nhân trừ khi bệnh nhân đã được xác định là có chuyển hóa CYP2D6 mạnh bằng kiểu gen hoặc kiểu hình. Ở bệnh nhân đã được xác định là chuyển hóa CYP2D6 mạnh, liều tối đa của dapoxetine là 30 mg khi dùng chung với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh và nên thận trọng nếu dùng dapoxetine liều 60 mg chung với các thuốc ức chế CYP3A4 trung bình.

##### *Chất ức chế mạnh CYP2D6*

$C_{max}$  và  $AUC_{inf}$  của dapoxetine (liều đơn 60 mg) tăng 50% và 88% tương ứng, khi dùng chung với fluoxetine (60 mg/ ngày trong 7 ngày). Cân nhắc sự phân bố của cả dapoxetine không liên kết và desmethyldapoxetine,  $C_{max}$  của phần hoạt động có thể tăng khoảng 50% và AUC của phần hoạt động có thể tăng gấp đôi nếu dùng chung với thuốc ức chế mạnh CYP2D6. Sự tăng  $C_{max}$  và AUC của phần hoạt động này tương tự như ở bệnh nhân chuyển hóa CYP2D6 kém và có thể gây tăng tỉ lệ và mức độ nặng của các tác dụng phụ phụ thuộc liều.

##### *Chất ức chế PDE5*

Không nên dùng dapoxetine ở bệnh nhân đang dùng chất ức chế PDE5 do khả năng giảm khả năng dung nạp hạ huyết áp tư thế. Dược động học của dapoxetine (60 mg) khi phối hợp

với tadalafil (20 mg) và sildenafil (100 mg) được đánh giá trong một nghiên cứu liều đơn chéo. Tadalafil không ảnh hưởng đến dược động học của dapoxetine. Sildenafil làm thay đổi nhẹ dược động học của dapoxetine ( $C_{max}$  và  $AUC_{inf}$  tăng 4% và 22% tương ứng), và không ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng.

Sử dụng phối hợp dapoxetine với chất ức chế PDE5 có thể gây hạ huyết áp tư thế. Hiệu quả và an toàn của dapoxetine ở bệnh nhân bị xuất tinh sớm và rối loạn chức năng cương dương điều trị đồng thời với dapoxetine và chất ức chế PDE5 chưa được thiết lập.

#### ***Ảnh hưởng của Dapoxetine trên dược động học của các thuốc dùng chung***

##### ***Tamsulosin***

Sử dụng đồng thời liều đơn hoặc liều lặp lại dapoxetine 30 mg hoặc 60 mg ở bệnh nhân dùng liều hàng ngày tamsulosin không gây thay đổi dược động học của tamsulosin. Sử dụng thêm dapoxetine cùng với tamsulosin không gây thay đổi thông tin hạ huyết áp tư thế và không có sự khác biệt trong ảnh hưởng hạ huyết áp tư thế giữa tamsulosin dùng chung với dapoxetine 30 mg hoặc 60 mg và tamsulosin dùng đơn độc; Tuy nhiên, nên thận trọng khi dùng dapoxetine ở bệnh nhân sử dụng thuốc đối kháng thụ thể alpha adrenergic do khả năng làm giảm dung nạp hạ huyết áp tư thế.

##### ***Thuốc chuyển hóa bởi CYP2D6***

Dùng liều lặp lại dapoxetine (60 mg/ ngày trong 6 ngày) sau khi dùng liều đơn desipramin 50 mg làm tăng  $C_{max}$  và  $AUC_{inf}$  trung bình của desipramin khoảng 11% và 19% tương ứng, so với desipramin dùng đơn độc. Dapoxetine có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc chuyển hóa qua CYP2D6 khác. Ảnh hưởng trên lâm sàng của tương tác này không đáng kể.

##### ***Thuốc chuyển hóa bởi CYP3A4***

Sử dụng liều lặp lại dapoxetine (60 mg/ ngày trong 6 ngày) làm giảm  $AUC_{inf}$  của midazolam (liều đơn 8 mg) khoảng 20%. Ảnh hưởng trên lâm sàng của tương tác này lên tác dụng của midazolam không đáng kể ở hầu hết bệnh nhân. Sự gia tăng tác dụng của CYP3A4 có thể có ảnh hưởng trên lâm sàng ở một số bệnh nhân sử dụng chung với thuốc chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 và có khoảng trị liệu hẹp.

##### ***Thuốc chuyển hóa bởi CYP2C19***

Sử dụng liều lặp lại dapoxetine (60 mg/ ngày trong 6 ngày) không ức chế chuyển hóa của omeprazol 40 mg liều đơn. Sử dụng liều lặp lại dapoxetine (60 mg/ ngày trong 6 ngày) không ảnh hưởng đến dược động học hoặc dược lực học của glyburid 5 mg liều đơn. Dapoxetine không ảnh hưởng đến dược động học của các chất nền của CYP2C19 khác.

##### ***Warfarin và thuốc ảnh hưởng đến đông máu và/ hoặc chức năng tiểu cầu***

Không có dữ liệu đánh giá hiệu quả khi dùng chung warfarin và dapoxetine trong thời gian dài; Do đó, cần thận trọng khi dapoxetine được sử dụng ở bệnh nhân dùng warfarin. Trong một nghiên cứu dược động học, dapoxetine (60 mg/ngày trong 6 ngày) không ảnh hưởng đến dược động hoặc dược lực (PT hoặc INR) của một liều đơn 25 mg warfarin.

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

##### ***Ethanol***

Sử dụng chung với ethanol 0,5 g/ kg không ảnh hưởng đến dược động học của dapoxetine (liều đơn 60 mg); Tuy nhiên, dùng phối hợp dapoxetine với rượu làm tăng tác dụng gây buồn ngủ và giảm đáng kể phản xạ. Dùng chung rượu với dapoxetine cũng làm tăng tác dụng suy giảm nhận thức và làm tăng nguy cơ hoặc mức độ nặng của các tác dụng không mong muốn như chóng mặt, buồn ngủ, phản xạ chậm hoặc thay đổi khả năng đánh giá, làm tăng tác dụng liên quan đến rượu và tăng tác dụng không mong muốn trên thần kinh tim - phế vị như ngất, và vì vậy làm tăng nguy cơ chấn thương do tai nạn. Vì vậy nên tránh dùng rượu khi đang dùng dapoxetine.

**Tương kỵ:** Không áp dụng.

## **10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

**Các tác dụng không mong muốn phân theo tần suất và hệ cơ quan**

*Rất thường gặp,  $ADR \geq 1/10$*

Thần kinh: Chóng mặt, nhức đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

*Thường gặp,  $1/100 \leq ADR < 1/10$*

Tâm thần: Lo âu, kích động, bồn chồn, mất ngủ, mơ bất thường, giảm ham muốn tình dục.

Thần kinh: Buồn ngủ, rối loạn chú ý, run, dị cảm.

Thị giác: Nhìn mờ.

Tai và mê đạo (tai trong): ù tai.

Mạch máu: Đỏ bừng.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Nghẹt mũi, ngáp.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, nôn, táo bón, đau bụng, đau thượng vị, rối loạn tiêu hóa, đầy hơi, khó chịu dạ dày, đầy bụng, khô miệng.

Da và các mô dưới da: Tăng tiết mồ hôi.

Hệ sinh dục và tuyến vú: Rối loạn chức năng cương dương.

Toàn thân và đường sử dụng: Mệt mỏi, khó chịu.

Xét nghiệm: Tăng huyết áp.

*Ít gặp,  $1/1.000 \leq ADR < 1/100$*

Tâm thần: Trầm cảm, cảm giác chán nản, phản kích, thay đổi cảm xúc, lo lắng, thờ ơ, lãnh đạm, trạng thái lú lẫn, mất phương hướng, suy nghĩ bất thường, cảnh giác quá mức, rối loạn giấc ngủ, khó đi vào giấc ngủ, mất ngủ giữa giấc, ác mộng, bệnh nghiến răng, mất ham muốn tình dục, không thể đạt được cực khoái.

Thần kinh: Ngất, ngất do thần kinh phế vị, chóng mặt thể đứng, ngồi nằm không yên, loạn vị giác, ngủ lịm, hôn mê, an thần, giảm mức độ ý thức.

Thị giác: Giãn đồng tử, đau mắt, rối loạn thị giác.

Tai và mê đạo (tai trong): Hoa mắt.

Tim: Ngừng nhịp xoang, chậm nhịp xoang, nhịp tim nhanh.

Mạch máu: Hạ huyết áp, hạ huyết áp tâm thu, nóng bừng.

Tiêu hóa: Khó chịu bụng, khó chịu vùng thượng vị.

Da và các mô dưới da: Ngứa, đổ mồ hôi lạnh.

Hệ sinh dục và tuyến vú: Suy giảm xuất tinh, rối loạn cực khoái ở nam giới, dị cảm ở cơ quan sinh dục nam giới.

Toàn thân và đường sử dụng: Suy nhược, sốt, cảm giác bồn chồn, bất thường, say.

Xét nghiệm: Tăng nhịp tim, tăng huyết áp tâm trương, tăng huyết áp thể đứng.

*Hiếm gặp,  $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$*

Thần kinh: Chóng mặt khi gắng sức, giấc ngủ khởi phát đột ngột.

Tiêu hóa: Đại tiện gấp.

*Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyến bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.*

## 11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

### *Triệu chứng*

Chưa có báo cáo quá liều. Không có tác dụng không mong muốn nào được dự đoán xảy ra khi dùng dapoxetine liều đến 240 mg (2 liều 120 mg dùng cách nhau 3 giờ). Nói chung, triệu chứng quá liều của SSRI bao gồm phản ứng không mong muốn 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.

### *Xử trí*

Trong trường hợp quá liều, các biện pháp điều trị hỗ trợ chuẩn nên được thực hiện khi cần thiết. Do gắn kết nhiều với protein và thể tích phân bố lớn, dapoxetine không được loại bỏ hiệu quả bằng cách gây lợi tiểu, lọc máu, lọc máu hấp phụ và truyền thay máu. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho dapoxetine.

## 12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC



**Mã ATC:** G04BX14.

**Nhóm dược lý:** Thuốc đường tiết niệu khác.

Dapoxetine là một chất ức chế tái hấp thu serotonin (SSRI) có chọn lọc mạnh với  $IC_{50}$  là 1,12 nM, với các chất chuyển hóa chính ở người, desmetyldapoxetine ( $IC_{50} < 1,0$  nM) và didesmetyldapoxetine ( $IC_{50} = 2,0$  nM) có hiệu lực tương đương hoặc thấp hơn (dapoxetine-N-oxid ( $IC_{50} = 282$  nM)).

Việc xuất tinh ở người chủ yếu qua trung gian hệ thần kinh giao cảm. Sự xuất tinh bắt nguồn từ một trung tâm phản xạ tủy sống, qua trung gian thân não, mà bị ảnh hưởng ban đầu từ một số nhân trong não (nhân tiền thị giữa và nhân cận não thất).

Cơ chế của dapoxetine trong điều trị xuất tinh sớm được cho là có liên quan đến tác động ức chế sự tái hấp thu serotonin của tế bào thần kinh và sự tăng tác động sau đó của chất dẫn truyền thần kinh tại thụ thể trước và sau synap.

### 13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

#### Hấp thu

Dapoxetine được hấp thu nhanh, nồng độ đỉnh trong huyết tương ( $C_{max}$ ) đạt được khoảng 1 - 2 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối là 42% (khoảng 15 - 76%), AUC và  $C_{max}$  tăng tỷ lệ thuận với liều trong khoảng 30 - 60 mg. Sau khi dùng nhiều liều, AUC của dapoxetine và chất chuyển hóa có hoạt tính desmetyldapoxetine (DED) sẽ tăng khoảng 50% so với giá trị AUC của một liều duy nhất.

Bữa ăn nhiều chất béo làm giảm  $C_{max}$  (10%), tăng AUC (12%) và kéo dài thời gian đạt nồng độ đỉnh của dapoxetine. Những thay đổi trên không có ý nghĩa lâm sàng. Thuốc có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

#### Phân bố

*In vitro*, hơn 99% dapoxetine gắn với protein huyết thanh người. Chất chuyển hóa có hoạt tính desmetyldapoxetine (DED) gắn với protein 98,5%. Dapoxetine có thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là 162 L.

#### Chuyển hóa

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy dapoxetine bị phân hủy bởi nhiều hệ enzym trong gan và thận, chủ yếu CYP2D6, CYP3A4 và flavin monooxygenase (FMO1). Sau khi uống một liều  $^{14}C$ -dapoxetine, dapoxetine được chuyển hóa mạnh thành nhiều chất chuyển hóa, chủ yếu qua các con đường chuyển hóa sinh học sau đây: N-oxy hóa, N-demethyl hóa, naphthyl hydroxyl hóa, glucuronid hóa và sulfat hóa. Có bằng chứng chuyển hóa lần đầu sau khi uống.

Dapoxetine dạng nguyên vẹn và dapoxetine-N-oxid là chất hiện diện chủ yếu trong huyết tương. Nghiên cứu gắn kết và vận chuyển *in vitro* cho thấy dapoxetine-N-oxid không có hoạt tính. Chất chuyển hóa khác bao gồm desmetyldapoxetine và didesmetyldapoxetine chiếm ít hơn 3% các chất liên quan đến thuốc tuần hoàn trong huyết tương. Nghiên cứu gắn kết và vận chuyển *in vitro* cho thấy DED có hiệu lực tương đương dapoxetine và didesmetyldapoxetine có hiệu lực bằng khoảng 50% dapoxetine. AUC và  $C_{max}$  của DED không gắn protein tương ứng bằng 50% và 23% AUC và  $C_{max}$  của dapoxetine.

#### Thải trừ

Các chất chuyển hóa của dapoxetine chủ yếu được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng liên hợp. Không phát hiện dạng nguyên vẹn trong nước tiểu. Sau khi uống, dapoxetine có thời gian bán thải khoảng 1,5 giờ, nồng độ ít hơn 5% so với nồng độ đỉnh sau khi uống 24 giờ, và thời gian bán thải khoảng 19 giờ. Thời gian bán thải của DED khoảng 19 giờ.

#### **Đối tượng đặc biệt**

Chất chuyển hóa DED đóng góp vào tác dụng dược lý của dapoxetine, đặc biệt khi AUC của DED tăng. Ở một số bệnh nhân, có sự tăng thông số phản hoạt động. Đây là tổng của AUC không gắn kết của dapoxetine và DED. DED có hoạt tính tương đương với dapoxetine. Sự phân bố của DED được dự đoán là tương đương vào hệ thần kinh trung ương nhưng vẫn chưa rõ.

#### *Chủng tộc*

Phân tích nghiên cứu dược lý lâm sàng khi dùng liều đơn 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 cho thấy nồng độ huyết tương (AUC và nồng độ đỉnh) cao hơn 10 - 20% ở người Nhật Bản so với người da trắng do thể trọng thấp hơn. Sự gia tăng này không có ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng.

*Người cao tuổi ( $\geq 65$  tuổi)*

Nghiên cứu sau khi sử dụng một liều duy nhất 60 mg dapoxetine cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về các thông số dược động học ( $C_{max}$ ,  $AUC_{inf}$ ,  $T_{max}$ ) giữa người cao tuổi nam khỏe mạnh và nam thanh niên khỏe mạnh. Hiệu quả và an toàn chưa được thành lập trong nhóm dân số này.

*Bệnh nhân suy thận*

Nghiên cứu sau khi sử dụng một liều duy nhất 60 mg dapoxetine trên người suy thận nhẹ ( $CrCl$  50 - 80 ml/ phút), trung bình ( $CrCl$  30 đến < 50 ml/ phút), và suy thận nặng ( $CrCl$  < 30 mL/ phút) và trên người có chức năng thận bình thường ( $CrCl$  > 80 ml/ phút). Chưa có bằng chứng rõ ràng cho thấy sự gia tăng AUC của dapoxetine liên quan tới mức độ suy giảm chức năng thận. AUC ở người suy thận nặng xấp xỉ 2 lần ở người có chức năng thận bình thường, mặc dù có rất ít dữ liệu ở bệnh nhân suy thận nặng. Dapoxetine chưa được đánh giá ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

*Bệnh nhân suy gan*

Ở những bệnh nhân bị suy gan nhẹ,  $C_{max}$  của dapoxetine tự do giảm 28% và AUC không thay đổi.  $C_{max}$  và AUC của các chất tự do có hoạt tính (tổng của dapoxetine và desmetyldapoxetine tự do) giảm 30% và 5%, tương ứng. Ở bệnh nhân bị suy gan trung bình,  $C_{max}$  của dapoxetine tự do về cơ bản không thay đổi (giảm 3%) và AUC tự do tăng 66%.  $C_{max}$  và AUC tự do của các chất có hoạt tính là không thay đổi và tăng gấp đôi, tương ứng. Ở những bệnh nhân bị suy gan nặng,  $C_{max}$  của dapoxetine tự do giảm 42% nhưng AUC tăng khoảng 223%.  $C_{max}$  và AUC của chất có hoạt tính thay đổi tương tự.

*Đa hình CYP2D6*

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng với dapoxetine liều 60 mg, nồng độ huyết tương ở người có chuyển hóa qua CYP2D6 kém cao hơn so với người có chuyển hóa qua CYP2D6 nhiều (với dapoxetine  $C_{max}$  cao hơn khoảng 31% và AUC cao hơn khoảng 36%, với desmetyldapoxetine  $C_{max}$  cao hơn khoảng 98% và AUC cao hơn khoảng 161%). Tỷ lệ hoạt động của dapoxetine có thể tăng khoảng 46% ở  $C_{max}$  và khoảng 90% ở AUC. Sự gia tăng này có thể gây tăng tỷ lệ và mức độ nặng của tác dụng không mong muốn phụ thuộc liều. Nên đặc biệt chú ý đến an toàn của dapoxetine ở người có chuyển hóa qua CYP2D6 kém khi sử dụng phối hợp với các thuốc khác có thể ức chế chuyển hóa của dapoxetine như các thuốc ức chế vừa và mạnh CYP3A4.

#### 14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

**JANUS-30:** Hộp 2 vỉ (Nhôm - Nhôm) x 4 viên.

**JANUS-60:** Hộp 2 vỉ (Nhôm - Nhôm) x 4 viên.

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

**Điều kiện bảo quản:** Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.

Đề thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C và ngoài tầm với của trẻ em.

**Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Tiêu chuẩn chất lượng:** Tiêu chuẩn Nhà sản xuất.

#### 16. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

*Sản xuất tại:*



**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ**

**(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát,  
Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

**17. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG  
THUỐC: 14/05/2020**

|                     |                                    |
|---------------------|------------------------------------|
| Tên sản phẩm:       | <b>JANUS-30</b><br><b>JANUS-60</b> |
| Mã số toa:          | 0487.T1 (Mã JANUS-30)              |
| Kiểm soát sửa đổi:  | Chuyển file sx theo hồ sơ đăng ký  |
| Nhân viên thiết kế: |                                    |