

BSL  
24/97

**BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu 08... 06... 17

**Composition:**  
**Each film coated tablet contains:**  
 Dapoxetine hydrochloride equivalent to  
 Dapoxetine ..... 60 mg  
**Storage Condition:** Store below 30°C.  
**Dosage:** As directed by physician.  
**Indication:** See insert.  
**Keep all medicines out of reach of children.**  
**Read carefully the package insert before use.**

**Barcode**

**Rx- Thuốc kê đơn**  
**OXETINE TABLETS 60 mg**  
 Mỗi viên nén bao phim chứa Dapoxetin hydroclorid tương đương Dapoxetin 60 mg  
 Quy cách đóng gói: hộp 1 vỉ 4 viên  
 SDK  
 Bảo quản: Nơi khô mát, dưới 30°C. Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng và các thông tin khác: xem hướng dẫn sử dụng kèm theo. Số lô SX, NSX và HD xem "Batch No.", "Mfg. Date", "Exp. Date" trên bao bì.  
 Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng  
 Nhà sản xuất: Kusum Healthcare Private Limited  
 SP-286(A) RIICO Indl Area Chopanki, Bhiwadi Distt- Alwar, Rajasthan, Ấn Độ  
 DMVK

**Oxetine 60 mg**  
 Dapoxetine Tablets

**Manufactured by:**  
 Kusum Healthcare Pvt. Ltd.  
 SP-286(A) RIICO Indl Area  
 Chopanki, Bhiwadi, Distt- Alwar  
 Rajasthan, India

**Visa No.**  
 Mfg. Lic. No. RAJ 2354

**Contains 4 Tablets/VT**

**Rx Oxetine**  
**Dapoxetine Tablets**  
 4 Tablets 60 mg

**Kusum Healthcare**  
**RcFD**

**Oxetine 60 mg**  
 Dapoxetine Tablets

**Batch No.:**  
**Mfg. Date: dd/mm/yy**  
**Exp. Date: dd/mm/yy**

**VT**





**Composition:**

Each film coated tablet contains:  
Dapoxetine hydrochloride equivalent to  
Dapoxetine ..... 60 mg

**Storage Condition:** Store below 30°C.

**Dosage:** As directed by physician.

**Indication:** See insert.

**Keep all medicines out of reach of children.**

**Read carefully the package insert before use.**

Barcode

Oxetine 60 mg  
Dapoxetine Tablet

**Rx- Thuốc kê đơn**

**OXETINE TABLETS 60 mg**

Mỗi viên nén bao phim chứa Dapoxetin hydrochlorid tương đương Dapoxetin 60 mg

Quy cách đóng gói: hộp 1 vỉ 1 viên

SDK:

Bảo quản: Nơi khô mát, dưới 30°C. Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng và các thông tin khác: xem hướng dẫn sử dụng kèm theo. Số lô SX, NSX và HD xem "Batch No", "Mfg. Date", "Exp. Date" trên bao bì.

Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Nhà sản xuất: Kusum Healthcare Private Limited  
SP-289(A) RIICO Indl. Area Chopanki, Bhiwadi Distt- Alwar, Rajasthan, Ấn Độ  
DNNK

Manufactured by  
Kusum Healthcare Pvt. Ltd.  
SP-289(A) RIICO Indl. Area  
Chopanki, Bhiwadi Distt- Alwar,  
Rajasthan, India

Visit No:  
Mfg. Lic. No.: RAJ-2354

Contains 1 Tablet/Vt

Batch No.:  
Mfg. Date: dd/mm/yy  
Exp. Date: dd/mm/yy

Rx  
**Oxetine**  
Dapoxetine Tablet  
1 Tablet 60 mg

  
Kusum Healthcare

Reli

Oxetine 60 mg  
Dapoxetine Tablet





Handwritten signature or mark.

Oxetine 30 mg No. 1 & 4 Tablets  
Blister size : 63 x 46 mm



**R<sub>x</sub>- Thuốc bán theo đơn**

**OXETINE TABLETS 30 mg/ 60 mg**



## THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Dapoxetine hydroclorid tương đương với Dapoxetine 30 mg/60 mg

Tá dược: Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, Natri croscarmellose, Hydroxypropyl methylcellulose, Magnesi stearat, Opadry Grey 03K575000, Nước cất.

## DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuộc nhóm thuốc dùng cho niệu khoa. Mã ATC: G04BX14

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 nơ ron thần kinh và hậu quả là ảnh hưởng đến hoạt động truyền tải nơ ron của các thụ thể trước và sau synap. Sự xuất tinh ở nam giới chủ yếu được điều tiết bởi hệ thần kinh giao cảm. Sự xuất tinh bắt nguồn từ trung tâm phản xạ tủy sống, do tế bào não điều tiết, khởi đầu từ một số nhân ở tế bào não (bên trong vùng dưới đồi và vùng dưới đồi). Ở chuột, dapoxetine ức chế hiện tượng xuất tinh bằng cách tác động lên trên tủy sống với sự có mặt của nhân tế bào không lồ ở thùy bên. Là phần não có cấu trúc cần thiết để gây nên hiện tượng xuất tinh. Dapoxetine điều chỉnh các phản xạ xuất tinh ở chuột, làm tăng khả năng trì hoãn xuất tinh ngoài âm đạo và làm giảm thời gian xuất tinh ngoài âm đạo.

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: dapoxetine được hấp thu nhanh với nồng độ tối đa trong huyết tương ( $C_{max}$ ) đạt được trong vòng từ 1 – 2 giờ sau khi uống thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối là 42% (khoảng 15 – 76%). Sau khi dùng nhiều liều, giá trị AUC cho cả dapoxetine và chất chuyển hóa có hoạt tính desmethyldapoxetine (DED) sẽ tăng khoảng 50% khi so sánh với giá trị AUC khi dùng liều duy nhất

Ăn bữa ăn nhiều chất béo sẽ làm giảm nhẹ  $C_{max}$  (10%) và làm tăng nhẹ diện tích đường cong dưới nồng độ AUC ( khoảng 12%) của dapoxetine, do đó thời gian để dapoxetine đạt nồng độ đỉnh sẽ hơi chậm hơn so với bình thường. Những thay đổi này không đáng kể trên lâm sàng. Thuốc có thể dùng cùng hay không cùng với thức ăn

Phân bố: *in vitro*, có hơn 99% của dapoxetine liên kết với protein huyết tương của người. Chất chuyển hóa có hoạt tính desmethyldapoxetine (DED) gắn kết 98,5% với protein. Dapoxetine được phân bố nhanh chóng với thể tích hằng định trung bình là 162 lít. Sau khi tiêm tĩnh mạch cho người, thời gian bán thải trung bình ban đầu, thời gian bán thải trung gian và thời gian bán thải cuối cùng tương ứng là 0,10 giờ, 2,19 giờ và 19,3 giờ.

Chuyển hóa: các nghiên cứu *in vitro* cho thấy rằng dapoxetine được chuyển hóa bởi nhiều hệ enzym trong gan và thận, chủ yếu là CYP2D6, CYP3A4, và flavin monooxygenase (FMO1). Sau khi uống thuốc trong một nghiên cứu trên lâm sàng được thiết kế để tìm hiểu về sự chuyển hóa của <sup>14</sup>C-dapoxetine, dapoxetine được chuyển hóa chủ yếu thành nhiều loại chất chuyển hóa, chủ yếu thông qua những con đường biến đổi sinh học: N – oxy hóa, N – demethyl hóa, naphthyl hydroxyl hóa, glucuronid hóa và sulfat hóa. Cũng có bằng chứng cho thấy đầu tiên thuốc trải qua quá trình chuyển hóa tiền hệ thống sau khi uống. Dapoxetine không chuyển hóa và dapoxetine N – oxide là 2 chất được lưu hành chủ yếu trong huyết tương. Các chất chuyển hóa phụ bao gồm desmethyldapoxetine có đáp ứng tương đương với dapoxetine và didesmetyldapoxetine chiếm khoảng 50% hiệu lực của dapoxetine. Cần lưu ý đến lượng dapoxetine có hiệu lực và không gắn kết với protein huyết tương, chỉ có desmethyldapoxetine có thể góp phần tạo nên tác dụng của dapoxetine trong *in vivo*. Thời gian bán hủy của desmethyldapoxetine tương đương với dapoxetine.

Thải trừ: Các chất chuyển hóa của dapoxetine được thải trừ chủ yếu trong nước tiểu dưới dạng liên hợp. Hoạt chất dạng không chuyển hóa không được phát hiện trong nước tiểu. Dapoxetine được thải trừ nhanh chóng, dựa vào bằng chứng cho thấy nồng độ còn lại rất thấp sau 24 giờ (dưới 5% so với nồng độ đỉnh), có một lượng nhỏ dapoxetine được tích lũy sau khi dùng liều hằng ngày. Thời gian bán hủy cuối cùng xấp xỉ vào khoảng 19 giờ sau khi uống thuốc.

## **ĐƯỢC ĐỘNG HỌC TRÊN MỘT SỐ NHÓM NGƯỜI ĐẶC BIỆT**

### Chủng tộc

Phân tích các nghiên cứu về dược lý lâm sàng khi dùng liều đơn 60 mg dapoxetine cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa người da trắng, da đen, người địa trung hải và châu Á. Trong một nghiên cứu so sánh về dược động học của Dapoxetine giữa người Nhật Bản và người da trắng cho thấy nồng độ diện tích đường cong dưới nồng độ và nồng độ đỉnh trong huyết tương của người Nhật Bản cao hơn tương ứng là 10% và 20% do cân nặng của người Nhật Bản thấp hơn. Sự khác biệt nhỏ này không có ý nghĩa trên lâm sàng.

### Người cao tuổi trên 65 tuổi

Phân tích 1 nghiên cứu về dược lý lâm sàng khi sử dụng 1 liều đơn 60mg dapoxetine cho thấy không có sự khác biệt rõ rệt về các thông số dược động học (nồng độ đỉnh trong huyết tương, diện tích đường cong dưới nồng độ và thời gian tối đa) giữa các đối tượng khỏe mạnh cao tuổi và những nam giới khỏe mạnh trẻ tuổi hơn.

### Suy chức năng thận



Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng sử dụng liều đơn 60mg dapoxetine, không thấy có sự liên hệ giữa độ thanh thải creatinin và nồng độ đỉnh trong huyết tương và diện tích đường cong dưới nồng độ của dapoxetine ở những trường hợp suy chức năng thận ở mức độ nhẹ (độ thanh thải creatinin từ 30 đến <50ml/phút) và nặng (độ thanh thải creatinin < 30ml/phút). Chưa đánh giá được đặc tính dược động học của dapoxetine trên những bệnh nhân lọc máu. Các dữ liệu về dapoxetine trên bệnh nhân phải chạy thận nhân tạo còn rất khiêm tốn.

#### Suy chức năng gan

Dược động học của dapoxetine và desmethyl dapoxetine không thay đổi ở những bệnh nhân suy chức năng gan ở mức độ nhẹ. Đối với những bệnh nhân suy chức năng gan ở mức độ trung bình, nồng độ đỉnh trong huyết tương của dapoxetine không gắn kết với protein tăng 55% và diện tích đường cong dưới nồng độ tăng 120%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của dạng có hoạt tính desmethyl dapoxetine không gắn kết là không đổi trong khi diện tích đường cong dưới nồng độ tăng lên gấp đôi. Đối với những bệnh nhân suy chức năng gan nặng, nồng độ đỉnh trong huyết tương của dapoxetine không gắn kết là không đổi, nhưng diện tích đường cong dưới nồng độ tăng lên 3 lần. Diện tích đường cong dưới nồng độ của phần có hoạt tính tăng lên nhiều lần.

#### Tình trạng chuyển hóa CYP2D6

Trong một nghiên cứu lâm sàng dùng liều đơn 60 mg dapoxetine, nồng độ của dapoxetine đối với những bệnh nhân ít chuyển hóa CYP2D6 cao hơn so với những cá thể chuyển hóa nhiều CYP2D6 (nồng độ đỉnh cao hơn 31% và diện tích đường cong dưới nồng độ cao hơn 36% dapoxetine và nồng độ đỉnh cao hơn 98%, diện tích đường cong dưới nồng độ cao hơn 161% đối với desmethyl dapoxetine). Do đó nồng độ đỉnh của các chất chuyển hóa dapoxetine có thể tăng xấp xỉ 46% và diện tích đường cong dưới nồng độ tăng xấp xỉ 90%. Sự tăng lên này có thể gây hậu quả là làm tăng nguy cơ và mức độ nặng lên của các tác dụng ngoại ý phụ thuộc liều. Sự an toàn của dapoxetine đối với bệnh nhân kém chuyển hóa CYP2D6 có liên quan đến việc sử dụng đồng thời các loại thuốc khác có thể gây ức chế quá trình chuyển hóa dapoxetine như chất ức chế CYP3A4 vừa và mạnh.

Nồng độ đỉnh của dapoxetine và desmethyl dapoxetine ở những bệnh nhân chuyển hóa nhiều CYP2D6 sẽ bị giảm xuống.

#### **CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Trong những nghiên cứu sử dụng theo đường uống, dapoxetine không gây ung thư trên động vật gặm nhấm khi dùng thuốc theo đường uống hàng ngày trong khoảng 2 năm với liều lên tới 225 mg/kg/ngày, xấp xỉ gấp đôi liều khuyến dùng tối đa trên người (Maximum Recommended Human Dose (MRHD)) 60mg/ ngày. Dapoxetine cũng không gây nên các khối u trên chuột Tg.rasH2 mice khi

dùng liều tối đa có thể lên tới 100mg/kg trong 6 tháng và 200 mg/kg trong 4 tháng. Nồng độ ổn định của dapoxetine trên chuột sau 6 tháng dùng thuốc liều 100mg/kg thấp hơn so với dùng liều đơn 60mg trên lâm sàng. Khi sử dụng hàng ngày tại chỗ trong 6 tháng cho chuột có biến đổi gen Tg.AC transgenic mice ở liều 375, 750 hoặc 1500 mg/kg/ngày đã gây nên các khối u (u nhú tại chỗ dùng thuốc) ở liều 750 mg/kg/ngày hoặc cao hơn. Sự phơi nhiễm thuốc toàn thân, được xác định bằng diện tích đường cong dưới nồng độ của dapoxetine và các chất chuyển hóa của nó trong cơ thể người cao hơn. Sự phơi nhiễm thuốc toàn thân, được xác định bằng diện tích đường cong dưới nồng độ của dapoxetine và các chất chuyển hóa của nó trong cơ thể người cao hơn từ 1-2 lần khi dùng liều khuyến dùng tối đa cho nam giới 60 mg. Các phản ứng khi dùng tại chỗ không có mối liên hệ với việc dùng thuốc theo đường uống.

Dapoxetine và các chất chuyển hóa chính trong cơ thể con người không có khả năng gây ra các biến đổi về gen trong định lượng vi khuẩn Ames trên *in vitro* hoặc trong nghiên cứu biến đổi gen ở tế bào lympho của chuột. Dapoxetine không gây biến đổi chromosome ở tế bào buồng trứng của chuột Hamster Trung Quốc trong định lượng gen trên *in vivo*.

Dựa vào các dữ liệu về một nghiên cứu khả năng gây ung thư kéo dài trong 2 năm ở động vật gặm nhấm, 6 tháng đối với Tg.rasH2 và độc tính về gen, cho thấy dapoxetine không có nguy cơ gây ung thư.

Thuốc không có tác dụng trên khả năng sinh sản, cơ quan sinh dục và hình thái học ở chuột đực hay chuột cái và không có dấu hiệu về tác dụng có hại lên bào thai và thai nhi trên cả chuột và thỏ

## CHỈ ĐỊNH

Xuất tinh sớm ở nam giới độ tuổi 18 – 64 tuổi. có các triệu chứng sau:

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

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

## LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

- **Nam giới (18 – 64 tuổi):** Liều khởi đầu khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân là 30 mg, uống trước khi quan hệ tình dục từ 1 – 3 giờ. Nếu bệnh nhân không đáp ứng đủ với liều 30 mg hay các tác dụng không mong muốn có thể chấp nhận được, hay bệnh nhân không có triệu chứng



báo trước là sẽ ngắt thì có thể dùng liều khuyến cáo tối đa là 60 mg, uống trước khi quan hệ tình dục từ 1 – 3 giờ. Liều tối đa khi sử dụng thường xuyên là 1 lần trong 24 giờ.

- Oxetine có thể dùng cùng với thức ăn hoặc không.
- Với bác sĩ khi kê đơn Oxetine cần lượng giá được những nguy cơ với những hiệu quả mang lại cho người bệnh sau 4 tuần đầu tiên sử dụng hoặc sau 6 liều Oxetine để đánh giá sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ để xác định xem có thể tiếp tục điều trị Oxetine nữa hay không.
- **Người lớn tuổi (≥ 65 tuổi):** tính an toàn và hiệu quả khi dùng thuốc này cho bệnh nhân ≥ 65 tuổi hiện vẫn chưa được thiết lập
- **Trẻ em và thiếu niên:** Không dùng Oxetine cho người dưới 18 tuổi
- **Suy thận:** Không cần điều chỉnh liều trên những bệnh nhân suy chức năng thận nhẹ và vừa, không dùng Oxetine cho những bệnh nhân suy chức năng thận nặng.
- **Suy gan:** Không cần điều chỉnh liều trên những bệnh nhân suy chức năng gan mức độ nhẹ. Chồng chỉ định ở những bệnh nhân bị suy gan vừa và nặng.
- **Trên người kém chuyển hóa CYP2D6 và trên người bệnh sử dụng thuốc ức chế mạnh CYP2D6:**
  - Cần thận trọng ở bệnh nhân chuyển hóa kém CYP2D6 và những bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế mạnh hệ CYP2D6 khi tăng liều lên tới 60mg.
  - Trên những bệnh nhân đang được điều trị với thuốc ức chế CYP3A4
  - **Không dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4**

**Cách dùng:** Được dùng theo đường uống. Nên uống nguyên viên để tránh vị đắng cùng với 1 ly nước đầy. Người bệnh nên thận trọng để tránh tình trạng chấn thương do ngắt hoặc một số các triệu chứng báo trước như hắt hơi, đau đầu nhẹ, xem mục “Cảnh báo và Thận trọng” trước khi khởi đầu điều trị về các vấn đề liên quan đến hạ huyết áp thể đứng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với dapoxetine hydrochloride hoặc với bất kì thành phần nào của thuốc
- Các bệnh lý về tim mạch mạn tính như: suy tim độ II – IV NYHA (đánh giá mức độ theo hiệp hội tim mạch Hoa kỳ NYHA) , Rối loạn dẫn truyền như block nhĩ thất cấp II – IV, hội chứng xoang) không được điều trị hoặc bệnh nhân đặt máy tạo nhịp, bệnh lý thiếu máu cơ tim rõ rệt, bệnh van tim mạn tính.
- Có tiền sử hưng cảm hay trầm cảm nặng
- Không dùng đồng thời IMAO hoặc trong vòng 14 ngày kể từ khi ngừng điều trị IMAO & không dùng IMAO trong vòng 7 ngày sau khi ngừng sử dụng Oxetine.



- Không dùng đồng thời thioridazin hoặc trong vòng 14 ngày sau khi ngừng sử dụng thioridazin & không dùng thioridazin trong vòng 7 ngày sau khi ngừng dùng Oxetine.
- Không dùng đồng thời chất ức chế tái hấp thu serotonin (chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc, chất ức chế tái hấp thu serotonin – norepinephrin, chất chống trầm cảm 3 vòng, hay thuốc/thảo dược có tác dụng cường giao cảm như L-tryptophan, triptan, tramadol, linezolid, lithium, St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) hoặc trong vòng 14 ngày sau khi ngừng điều trị các thuốc/thảo dược trên & không dùng những thuốc này trong vòng 7 ngày từ khi ngừng sử dụng Oxetine.
- Dùng đồng thời thuốc ức chế mạnh CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telithromycin, nefazadon, nelfinavir, atazanavir...

## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

- **Khuyến cáo chung:** chỉ sử dụng Oxetine để điều trị xuất tinh sớm ở nam giới mà đáp ứng tất cả các tiêu chí đã được liệt kê trong phần “Chỉ định”. Không dùng cho nam giới mà không được chẩn đoán là xuất tinh sớm. Tính an toàn chưa được thành lập và do đó không có dữ liệu về tác dụng trì hoãn xuất tinh ở nam giới mà không xuất tinh sớm
- **Các dạng rối loạn chức năng tình dục khác:** trước khi điều trị, những bệnh nhân bị các dạng rối loạn chức năng tình dục khác trong đó có rối loạn chức năng cương dương, cần được bác sĩ đánh giá cẩn thận. Không nên dùng thuốc ở những người bị rối loạn chức năng cương dương mà đang sử dụng chất ức chế PDE5
- **Hạ huyết áp thể đứng:** bác sĩ cần kiểm tra bệnh nhân cẩn thận trước khi bắt đầu điều trị bao gồm tiền sử trước đây có các triệu chứng hạ huyết áp thể đứng, phải thực hiện một bài kiểm tra trước khi khởi đầu điều trị (huyết áp và nhịp tim, nằm ngửa và đứng). Trong trường hợp nghi ngờ hay trước đây đã từng có phản ứng thể đứng, nên tránh dùng Oxetine.  
Hạ huyết áp thể đứng đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Bác sĩ kê toa nên tư vấn cho bệnh nhân trước đó nếu bệnh nhân có triệu chứng có thể báo trước như lâng lâng ngay sau khi đứng, nên nằm xuống ngay lập tức, để đầu thấp hơn so với phần còn lại của cơ thể hoặc ngồi xuống với đầu giữa hai đầu gối cho đến khi hết triệu chứng. Bác sĩ kê toa cũng nên thông báo cho bệnh nhân không nên đứng dậy quá nhanh sau khi nằm hay ngồi thời gian dài
- **Ngất:** Tần số xuất hiện của ngất, biểu hiện bởi dấu hiệu mất ý thức cho thấy sự khác biệt trong các nghiên cứu lâm sàng, tùy thuộc vào số ca tham gia nghiên cứu, từ 0,06% (30mg) đến 0,23% (60mg) đối với các trường hợp tham gia nghiên cứu có giả dược có kiểm soát giai

đoạn 3 cho đến 0,64% (đối với tất cả các liều) trong nghiên cứu giai đoạn 1 trên người tình nguyện khỏe mạnh. Các triệu chứng tiền triệu có thể có như buồn nôn, hoa mắt/ đau đầu nhẹ, toát mồ hôi, là những triệu chứng thường gặp được báo cáo trong những bệnh nhân sử dụng Dapoxetine so với nhóm giả dược. Ở nhóm bệnh nhân có dùng liều 30mg trong nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 3, tỉ lệ buồn nôn là 11%, hoa mắt: 5,8%, tăng tiết mồ hôi: 1,5%. Đối với nhóm sử dụng liều 60mg trong nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 3 triệu chứng nôn là 21,2%, đau đầu 11,7% và tăng tiết mồ hôi là 1,5%. Bên cạnh đó, sự xuất hiện của ngất và các dấu hiệu tiền triệu phụ thuộc vào liều dùng cho thấy tỉ lệ này cao hơn ở nhóm bệnh nhân sử dụng liều trên 60mg, cao hơn so với liều khuyến cáo tối đa mỗi ngày.

Các trường hợp ngất thường đặc trưng bởi sự mất ý thức ghi nhận được trong các nghiên cứu trên lâm sàng biểu hiện tình trạng co thắt phế quản và phần lớn xảy ra trong ba giờ đầu dùng thuốc, sau khi dùng liều đầu tiên hoặc có liên quan đến các thủ thuật trên lâm sàng (như lấy máu, đứng dậy đột ngột, đo huyết áp). Các dấu hiệu tiền triệu như buồn nôn, chóng mặt nhức đầu, trống ngực, mệt mỏi lẫn lộn và toát mồ hôi thường xảy ra trong vòng ba giờ đầu sau khi uống thuốc và thường dẫn đến choáng ngất. Bệnh nhân cần biết tình trạng choáng ngất có thể xảy ra bất kỳ khi nào có hoặc không có triệu chứng báo trước trong thời gian điều trị Oxetine. Thầy thuốc cần giải thích cho bệnh nhân biết về tầm quan trọng của việc duy trì cân bằng nước và cách nhận biết các dấu hiệu tiền triệu để giảm nguy cơ dẫn đến tình trạng chấn thương trầm trọng khi mất ý thức. Khi xuất hiện các dấu hiệu tiền triệu ngay lập tức nằm đầu thấp hoặc ngồi cúi đầu giữa hai đầu gối cho đến khi các triệu chứng mất đi và nên thận trọng để tránh xảy ra chấn thương như khi lái xe hoặc vận hành máy móc vì có thể xảy ra choáng ngất hoặc các phản ứng trên hệ thần kinh trung ương.

Uống rượu trong thời gian sử dụng Oxetine có thể làm tăng phản ứng bất lợi trên hệ thần kinh và tim mạch như hiện tượng choáng ngất do đó có thể làm tăng nguy cơ gây tai nạn; vì vậy bệnh nhân không nên uống rượu trong khi sử dụng Oxetine.

Các đối tượng có bệnh lý về tim mạch đã bị loại trừ khỏi nghiên cứu giai đoạn 3 nguy cơ xảy ra các tác dụng ngoại ý trên hệ tim mạch từ hiện tượng choáng ngất (ngất do nguyên nhân tim mạch hay do các nguyên nhân khác) tăng lên ở những bệnh nhân có bệnh lý tim mạch tiềm tàng (ví dụ bệnh lý gây cản trở dòng chảy, bệnh van tim bệnh hẹp động mạch cảnh, bệnh động mạch vành). Hiện chưa có dữ liệu đầy đủ xác định xem liệu tình trạng tăng nguy cơ gặp những tác dụng ngoại ý này có thể xảy ra trong trường hợp có các bệnh tiềm tàng hay không.



- **Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tim mạch:** bệnh nhân bị bệnh tim mạch tiềm ẩn được loại trừ ra khỏi giai đoạn 3 của thử nghiệm lâm sàng. Nguy cơ biến chứng xấu tim mạch từ việc ngất (ngất do tim và ngất do các nguyên nhân khác) tăng lên ở những bệnh nhân bị các bệnh về tim mạch tiềm ẩn (ví dụ như tắc nghẽn lưu lượng, bệnh van tim, hẹp động mạch cảnh và bệnh động mạch vành). Không đủ dữ liệu để xác định xem liệu nguy cơ gia tăng này kéo dài có dẫn đến cơn ngất mạch thần kinh phế vị ở những bệnh nhân có bệnh tim mạch tiềm ẩn hay không
- **Dùng với các thuốc kích thích:** bệnh nhân không nên sử dụng Oxetine kết hợp với các loại thuốc kích thích. Các loại thuốc kích thích với hoạt tính cường giao cảm như ketamin, methylen dioxymethamphetamin (MDMA) và acid lysergic diethylamid (LSD) có thể dẫn tới những phản ứng nghiêm trọng nếu kết hợp với Oxetine. Những phản ứng này bao gồm loạn nhịp tim, thân nhiệt cao, và hội chứng cường giao cảm. Sử dụng Oxetine với các loại thuốc kích thích có tác dụng an thần như chất gây ngủ hay benzodiazepin có thể làm tăng buồn ngủ và chóng mặt.
- **Rượu:** bệnh nhân được khuyên không nên dùng Oxetine với rượu, vì dùng chung có thể làm gia tăng tác dụng thần kinh nhận thức liên quan đến rượu và có thể làm gia tăng tác dụng không mong muốn thần kinh tim như ngất, do đó làm tăng nguy cơ chấn thương do tai nạn, vì vậy bệnh nhân được khuyên nên tránh uống rượu trong khi đang dùng Oxetine
- **Dùng các thuốc có tính chất giãn mạch:** dùng Oxetine thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc có tính chất giãn mạch (ví dụ như thuốc đối kháng thụ thể alpha adrenergic và nitrat) do làm giảm khả năng dung nạp tư thế đứng
- **Các chất ức chế CYP3A4 ở mức độ trung bình:** cần thận trọng và không dùng liều vượt quá 30mg khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế vừa phải CYP3A4 ở mức độ trung bình như Erythromycin, Clarithromycin, Fluconazole, Amprenavir, Fosamprenavir, Aprepitant, Verapamil và Diltiazem.
- **Các chất ức chế mạnh CYP2D6:** cần thận trọng khi tăng liều lên đến 60 mg ở những bệnh nhân dùng các chất ức chế mạnh CYP2D6 hay ở những bệnh nhân được biết là khó chuyển hóa CYP2D6 vì sẽ làm tăng độ phơi nhiễm dẫn tới tỷ lệ và mức độ mắc phải các tác dụng không mong muốn phụ thuộc vào liều sẽ cao hơn
- **Hung cảm:** không nên dùng Oxetine ở những bệnh nhân có tiền sử hung cảm/ hung cảm nhẹ hoặc rối loạn lưỡng cực và phải ngưng dùng thuốc ở bất kỳ bệnh nhân nào phát triển triệu chứng của những rối loạn này.

- **Tự sát/ có ý nghĩ tự sát:** Các thuốc chống trầm cảm bao gồm cả các thuốc chọn lọc ức chế tái hấp thu Serotonin (SSRI), sẽ làm tăng nguy cơ khiến bệnh nhân có xu hướng tự tử và tự tử trong một số nghiên cứu ngắn hạn về những rối loạn trầm cảm cơ bản và rối loạn tâm thần ở trẻ em và thanh niên. Các nghiên cứu ngắn hạn này không cho thấy có sự tăng lên nguy cơ tự sát do các thuốc chống trầm cảm so với giả dược ở người lớn trên 24 tuổi. Trong những nghiên cứu đối với dapoxetine trong điều trị tình trạng xuất tinh sớm, chưa có bằng chứng rõ ràng về mối liên hệ giữa thuốc với tình trạng tự sát.
- **Động kinh:** Do các thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu Serotonin SSRI có khả năng làm giảm ngưỡng co giật, do vậy nên ngưng dùng Oxetine khi bệnh nhân xuất hiện triệu chứng co giật và không chỉ định Oxetine cho những bệnh nhân có tiền sử động kinh không ổn định. Đối với những bệnh nhân động kinh được kiểm soát cần theo dõi chặt chẽ.
- **Trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi:** không dùng cho trẻ em < 18 tuổi
- **Trầm cảm và/ hay rối loạn tâm thần:** nam giới có dấu hiệu và triệu chứng của bệnh trầm cảm tiềm ẩn cần được đánh giá trước khi điều trị bằng Oxetine để loại trừ các rối loạn trầm cảm không được chẩn đoán. Chống chỉ định dùng đồng thời với thuốc chống trầm cảm, bao gồm SSRI và SNRI. Không khuyến cáo ngừng việc điều trị bệnh trầm cảm/lo âu để bắt đầu dùng Oxetine với mục đích trị xuất tinh sớm. Không chỉ định dùng Oxetine cho các rối loạn tâm thần và không nên dùng ở nam giới đang có những rối loạn này chẳng hạn như tâm thần phân liệt, hay những người đang mắc bệnh kèm khi mắc trầm cảm. Các bác sĩ nên khuyến khích bệnh nhân báo cáo bất kỳ suy nghĩ hay cảm xúc đau buồn vào bất cứ lúc nào và nếu bệnh nhân có phát triển bất kỳ có dấu hiệu và triệu chứng nào của bệnh trầm cảm trong khi điều trị, nên ngưng dùng Oxetine.
- **Xuất huyết:** đã có báo cáo chảy máu bất thường khi dùng SSRI. Cần thận trọng ở bệnh nhân dùng Oxetine, đặc biệt khi sử dụng đồng thời với các thuốc được biết đến ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu (ví dụ, thuốc chống loạn thần không điển hình và các phenothiazin, acid acetylsalicylic, các thuốc chống viêm không steroid NSAID, các chất chống 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
- **Suy thận:** không khuyến cáo dùng cho bệnh nhân suy thận nặng và cần thận trọng ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.
- **Phản ứng khi ngưng điều trị đột ngột :** Đã có báo cáo cho thấy khi đột ngột ngưng sử dụng các SSRI vốn được sử dụng thời gian dài trước đây để điều trị rối loạn trầm cảm mãn tính thì



gây nên những triệu chứng sau: cảm giác khó chịu, dễ kích động, trống ngực, hồi hộp, chóng mặt, rối loạn cảm giác (ví dụ, dị cảm như cảm giác kiến bò, điện giật), lo âu, bồn chồn, đau đầu, ngủ lịm, tâm trạng không ổn định, mất ngủ và hưng cảm nhẹ.

- **Rối loạn mắt:** dùng Oxetine có liên quan đến các tác dụng trên mắt như giãn đồng tử và đau mắt. Nên dùng thận trọng ở những bệnh nhân có tăng áp lực nội nhãn hoặc người có nguy cơ bị glaucom góc đóng.
- **Không dung nạp lactose:** Bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu lactose - lactase hay kém hấp thu glucose – galactose thì không nên dùng thuốc này.

### PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Oxetine không chỉ định cho phụ nữ.

*Sử dụng trong thời kỳ mang thai:* Không có những bằng chứng về khả năng sinh quái thai, hay gây nhiễm độc thai trên chuột và thỏ khi sử dụng tới liều tương ứng là 100mg/kg cân nặng (ở chuột) và 75mg/kg (ở thỏ).

Cũng không có những bằng chứng cho thấy sử dụng dapoxetine có ảnh hưởng lên đối tác đang trong thời kỳ thai nghén bởi vì các dữ liệu từ các nghiên cứu trên lâm sàng còn hạn chế. Không có những nghiên cứu có kiểm soát của dapoxetine ở phụ nữ có thai.

*Sử dụng trong thời kỳ cho con bú:* người ta không biết liệu dapoxetine và chất chuyển hóa của nó có được bài xuất vào sữa mẹ hay không.

### ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thuốc có ảnh hưởng nhỏ hoặc vừa phải trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Chóng mặt, rối loạn sự tập trung, choáng ngất, mắt nhìn mờ, tình trạng ngủ gà đã được báo cáo ở những đối tượng dùng Oxetine trong các thử nghiệm lâm sàng. Do đó, bệnh nhân nên được cảnh báo để tránh tình trạng có thể dẫn tới chấn thương bao gồm lái xe hay vận hành các máy móc nguy hiểm.

Sử dụng đồng thời alcohol với Oxetine có thể làm tăng những tác động về nhận thức liên quan tới rượu và có thể làm trầm trọng hơn các tác dụng ngoại ý trên hệ thần kinh và tim mạch như choáng ngất, dẫn đến tăng nguy cơ chấn thương do tai nạn, do vậy, nên khuyên bệnh nhân không sử dụng alcohol trong thời gian điều trị Oxetine.

### TƯƠNG TÁC THUỐC

- Tương tác dược lực học
  - *Khả năng tương tác với các chất ức chế monoamine oxidase*

Ở những bệnh nhân đang dùng một SSRI kết hợp với một chất ức chế monoamine oxidase (IMAO), đã có báo cáo những phản ứng nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong bao gồm tăng thân nhiệt, cứng người, giật rung cơ, các dấu hiệu sinh tồn dao động nhanh và không ổn định, trạng thái tâm thần thay đổi bao gồm kích động nặng tiến triển đến mê sảng và hôn mê.

Những phản ứng này cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân gần đây đã ngưng dùng một SSRI và bắt đầu dùng một IMAO. Một số trường hợp được biểu hiện với đặc tính tương tự như hội chứng thần kinh ác tính. Những dữ liệu trên động vật khi dùng kết hợp SSRI và IMAO đã cho thấy rằng 2 thuốc này có tác dụng hiệp đồng để nâng cao huyết áp, do đó dẫn tới kích thích hành vi. Do đó, không nên dùng Oxetine chung với một IMAO hay trong vòng 14 ngày sau khi ngừng dùng IMAO, tương tự, không nên dùng IMAO trong vòng 7 ngày sau khi ngừng dùng Oxetine

- *Khả năng tương tác tiềm tàng với thioridazin*

Dùng một mình thioridazin sẽ gây kéo dài khoảng QT – có liên quan tới chứng loạn nhịp thất nghiêm trọng. Các thuốc ức chế isoenzym CYP2D6 như Oxetine thì sẽ ức chế quá trình chuyển hóa của thioridazin và kết quả sẽ làm tăng nồng độ của thioridazin, do đó sẽ gây kéo dài khoảng QT. Không nên dùng Oxetine chung với thioridazin hay trong vòng 14 ngày sau khi ngừng dùng thioridazin, tương tự, không nên dùng thioridazin trong vòng 7 ngày sau khi ngừng dùng Oxetine

- *Các thuốc/thảo dược có tác dụng cường giao cảm*

Như các SSRI khác, dùng đồng thời với các thuốc/thảo dược có tác dụng serotonergic (bao gồm các IMAO, L – tryptophan, triptan, tramadol, linezolid, SSRI, SNRI, lithium và các chế phẩm St. John Wort (*Hypericum perforatum*)) có thể dẫn tới các tác dụng liên quan đến serotonin. Không nên dùng chung Oxetine với các SSRI khác, IMAO, các thuốc/thảo dược có tác dụng serotonergic hay trong vòng 14 ngày sau khi ngưng dùng các thuốc/thảo dược này; tương tự, không nên dùng các thuốc/thảo dược này trong vòng 7 ngày sau khi ngừng dùng Oxetine.

- *Các thuốc tác động vào hệ thần kinh trung ương*

Dùng Oxetine chung với các thuốc tác động vào hệ thần kinh trung ương (ví dụ: chống động kinh, chống trầm cảm, chống loạn thần, chống lo âu và thuốc an thần) đã không được đánh giá một cách có hệ thống ở những bệnh nhân xuất tinh sớm. Do đó, cần thận trọng khi cần thiết khi dùng chung Oxetine với những thuốc này

- Tương tác dược động học

- *Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời lên dược động học của Oxetine*



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

- *Các chất ức chế CYP3A4*

Các chất ức chế mạnh CYP3A4: dùng ketoconazol (200 mg ngày 2 lần trong 7 ngày) làm tăng  $C_{max}$  và AUC của Oxetine (60 mg liều duy nhất) 35% và 99%, theo thứ tự tương ứng. Xem xét sự đóng góp của cả dapoxetine và desmethyldapoxetine,  $C_{max}$  của dạng có hoạt tính tăng lên khoảng 25% và AUC của dạng có hoạt tính tăng gấp đôi nếu dùng chung với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4.  $C_{max}$  và AUC của dạng có hoạt tính có thể tăng lên rõ rệt trong một bộ phận dân cư thiếu chức năng của enzym CYP2D6, ví dụ chuyển hóa kém CYP2D6 hay dùng phối hợp với các chất ức chế mạnh CYP2D6. Do đó, chống chỉ định dùng đồng thời Oxetine và các chất ức chế mạnh CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telithromycin, nefazodon, nelfinavir và atazanavir

Các chất ức chế vừa phải CYP3A4: dùng đồng thời với các chất ức chế vừa phải CYP3A4 (ví dụ: erythromycin, clarithromycin, fluconazol, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamil, diltiazem) cũng có thể làm tăng đáng kể độ phơi nhiễm của dapoxetine và desmethyldapoxetine, đặc biệt là ở những người chuyển hóa kém CYP2D6. Liều tối đa của Oxetine là 30 mg nếu dùng chung với bất kỳ thuốc nào trong nhóm này

Bệnh nhân được biết là chuyển hóa rộng rãi CYP2D6, liều tối đa Oxetine là 30 mg khi dùng chung với chất ức chế mạnh CYP3A4 và thận trọng khi dùng liều 60 mg Oxetine chung với chất ức chế vừa phải CYP3A4

- *Các chất ức chế mạnh CYP2D6*

$C_{max}$  và AUC của Oxetine (60 mg liều duy nhất) tăng 50% và 88%, theo thứ tự tương ứng khi có sự hiện diện của fluoxetine (60 mg/ngày trong 7 ngày). Xem xét nồng độ của dapoxetine không gắn kết và desmethyldapoxetine, nồng độ tối đa  $C_{max}$  của dạng có hoạt tính tăng khoảng 50% và diện tích đường cong dưới nồng độ AUC của dạng có hoạt tính tăng gấp đôi nếu dùng chung với các thuốc ức chế mạnh CYP2D6.  $C_{max}$  và AUC của dạng có hoạt tính tăng lên tương tự như ở những người chuyển hóa kém CYP2D6, do đó tỷ lệ mắc phải và mức độ nghiêm trọng các tác dụng không mong muốn sẽ cao hơn

- *Chất ức chế PDE5*

Không nên dùng Oxetine ở những bệnh nhân đang dùng chất ức chế PDE5 do khả năng làm giảm dung nạp tư thế đứng. Dược động học của dapoxetine (60 mg) kết hợp với tadalafil (20 mg) và sildenafil (100 mg) đã được đánh giá trong một nghiên cứu chéo, đơn liều. Tadalafil không ảnh

hường đến dược động học của dapoxetine. Sildenafil gây ra thay đổi nhẹ trong dược động học của dapoxetine (AUC tăng 22%,  $C_{max}$  tăng 4%) nhưng không có ý nghĩa lâm sàng. Sử dụng đồng thời Oxetine với các thuốc ức chế PDE5 có thể dẫn đến hạ huyết áp thể đứng. Tính an toàn và hiệu quả của Oxetine ở bệnh nhân mắc đồng thời 2 bệnh xuất tinh sớm và rối loạn chức năng cương dương được điều trị với Oxetine và chất ức chế PDE hiện vẫn chưa được thiết lập

- *Tamsulosin*

Sử dụng đồng thời một liều đơn hay nhiều liều liên tiếp 30 mg hay 60 mg Oxetine trên những bệnh nhân sử dụng Tamsulosin hàng ngày không làm thay đổi dược động của Tamsulosin. Sự kết hợp của Oxetine với Tamsulosin không làm thay đổi các thông số về huyết động khi đứng và không có sự khác biệt khi sử dụng đơn độc Tamsulosin hay kết hợp với dapoxetine với liều 30mg hoặc 60mg; tuy nhiên nên thận trọng khi sử dụng Oxetine cho những bệnh nhân sử dụng chất ức chế thụ thể alpha adrenergic vì nó có thể làm giảm huyết áp khi đứng.

- *Những thuốc được chuyển hóa qua CYP2D6*

Dùng nhiều liều Oxetine (60 mg/ngày trong 6 ngày), sau đó dùng liều duy nhất 50 mg desipramin sẽ làm tăng  $C_{max}$  trung bình và AUC của desipramin khoảng 11% và 19%, theo thứ tự tương ứng khi so sánh với dùng 1 mình desipramin. Oxetine có thể làm gia tăng tương tự nồng độ trong huyết tương của các thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP2D6

- *Những thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4*

Dùng nhiều liều Oxetine (60 mg/ngày trong 6 ngày) sẽ làm giảm AUC của midazolam (8 mg liều duy nhất) khoảng 20%

- *Những thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C19*

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

- *Những thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9*

Dùng nhiều liều Oxetine (60 mg/ngày trong 6 ngày) không ảnh hưởng đến dược động học hay dược lực học của liều duy nhất 5 mg glyburid. Oxetine không ảnh hưởng đến dược động học của các cơ chất CYP2C9 khác

- *Warfarin và các chất được biết là ảnh hưởng đến sự đông máu và/hay chức năng của tiêu cầu*

Không có dữ liệu đánh giá hiệu quả sử dụng lâu dài warfarin cùng với Oxetine, do đó cần thận trọng khi dùng Oxetine ở bệnh nhân dùng đang dùng warfarin lâu dài. Trong một nghiên cứu dược động



học, Oxetine viên (60 mg / ngày trong 6 ngày) không ảnh hưởng đến dược động học hoặc dược (PT hoặc INR) của warfarin sau một liều duy nhất 25 mg.

Đã có báo cáo về chảy máu bất thường với SSRIs

- *Ethanol*

Sử dụng ethanol đơn liều 0,5g/kg thể trọng (tương đương khoảng 2 cốc) khi đang dùng Oxetine (liều đơn 60mg) không làm ảnh hưởng đến dược động học của dapoxetine hay dược động học của ethanol; tuy nhiên sử dụng đồng thời Oxetine với ethanol sẽ làm tăng triệu chứng ngủ gà và làm giảm rõ rệt sự tỉnh táo. Đánh giá dược lực học của tình trạng giảm sút nhận thức (đánh giá mức độ cảnh giác và các dấu hiệu thay thế) không cho thấy sự khác biệt rõ rệt giữa những nhóm dùng giả dược so với nhóm dùng đơn thuần Oxetine hay ethanol tuy nhiên cho thấy ảnh hưởng rõ rệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm dùng phối hợp Oxetine và ethanol và nhóm dùng ethanol đơn độc. Sử dụng đồng thời Oxetine và ethanol làm tăng nguy cơ hoặc làm nặng thêm các tác dụng ngoại ý như: chóng mặt đau đầu, phản ứng chậm hoặc thay đổi óc phán đoán. Sự kết hợp của Oxetine với rượu có thể làm tăng các tác dụng ngoại ý trên hệ thần kinh và tim mạch như choáng ngất, do đó làm tăng nguy cơ gây chấn thương do tai nạn, nên khuyên bệnh nhân không uống rượu trong thời gian sử dụng Oxetine.

## **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

*Từ các dữ liệu trên lâm sàng:*

Độ an toàn của dapoxetin đã được đánh giá trên 6081 trường hợp xuất tinh sớm tham gia trong 5 nghiên cứu mù đôi, nghiên cứu giả dược có kiểm soát. Trong tổng số các trường hợp đánh giá có 4222 trường hợp sử dụng dapoxetin: 1615 sử dụng dapoxetin 30 mg khi cần và 2607 sử dụng dapoxetin với liều 60mg khi cần hoặc sử dụng một lần mỗi ngày.

Tình trạng choáng ngất như mất ý thức đã được báo cáo trong các thử nghiệm trên lâm sàng và được coi như có liên quan đến thuốc sử dụng. Các trường hợp chủ yếu xảy ra trong vòng 3 giờ sau khi sử dụng, sau khi dùng liều đầu tiên hoặc có liên quan đến các thủ thuật khác trên lâm sàng (như lấy máu và các hoạt động ở tư thế đứng và đo huyết áp). Các triệu chứng tiền triệu thường xuất hiện trước tình trạng choáng ngất (xem phần cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Hiện tượng giảm huyết áp khi đứng cũng đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng (xem phần cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng.)

Các tác dụng ngoại ý thường gặp ( $\geq 5\%$ ) được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng là đau đầu, chóng mặt, buồn nôn, tiêu chảy, khó ngủ và mệt mỏi. Phần lớn các tác dụng ngoại ý dẫn đến việc ngưng sử dụng thuốc thường là buồn nôn (2,2% tổng trường hợp sử dụng dapoxetin) và chóng mặt (1,2% tổng số điều trị dapoxetin).

Các trường hợp ngoại ý gặp ở  $\geq 1\%$  số người bệnh sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng được mô tả trong bảng 1 dưới đây:

**Bảng 1: Các tác dụng ngoại ý được báo cáo  $\geq 1\%$  số trường hợp sử dụng Dapoxetine trong 5 nghiên cứu mù đôi, giả dược có kiểm soát của Dapoxetine**

| <b>Hệ cơ quan/bộ phận</b>                            | <b>GIẢ DƯỢC</b><br>(n=1857)<br>% | <b>DAPOXETIN</b><br>30mg<br>Khi cần<br>(n = 1616 <sup>1</sup> )<br>% | <b>DAPOXETIN</b><br>60mg<br>Khi cần<br>(n = 2106 <sup>1</sup> )<br>% | <b>DAPOXETIN</b><br>60mg<br>Mỗi lần mỗi ngày <sup>2</sup><br>(n = 2106 <sup>1</sup> )<br>% |
|--|----------------------------------|--|--|--|
| <b>Khi nghiên cứu</b>                                |                                  |  |  |  |
| Tăng huyết áp <sup>3</sup>                           | 0.2                              | 0.4  | 1.1  | 2.2  |
| <b>Rối loạn hệ thần kinh</b>                         |                                  |  |  |  |
| Chóng mặt <sup>4</sup>                               | 2.2                              | 5.8  | 11.0   | 14.9   |
| Đau đầu  | 4.8                              | 5.6  | 8.8  | 11.2   |
| Ngủ gà <sup>5</sup>                                  | 0.6                              | 3.1  | 4.8  | 4.0  |
| Sợ hãi, rùng mình                                    | 0.2                              | 0.5  | 0.9  | 1.6  |
| Mất tập trung  | 0.5                              | 0.4  | 0.8  | 2.6  |
| Cảm giác kiến bò                                     | 0.3                              | 0.4  | 0.8  | 1.2  |
| <b>Các rối loạn về mắt</b>                           |                                  |  |  |  |
| Giảm thị lực <sup>6</sup>                            | 0.4                              | 0.2  | 0.6  | 2.0  |
| <b>Rối loạn ở tai và thính giác</b>                  |                                  |  |  |  |
| Ù tai  | 0.4                              | 0.2  | 0.5  | 1.2  |
| <b>Rối loạn ở hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất</b> |                                  |  |  |  |
| Xung huyết các xoang                                 | 0.3                              | 0.7  | 1.0  | 1.6  |
| Ngáp   | 0                                | 0.4  | 0.9  | 1.2  |
| <b>Rối loạn tiêu hóa</b>                             |                                  |  |  |  |
| Buồn nôn   | 2.2                              | 11.0   | 22.2   | 17.1   |
| Tiêu chảy <sup>7</sup>                               | 1.7                              | 3.5  | 6.9  | 9.4  |



|   |     |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|-----|
| Dau bụng <sup>8</sup>                           | 1.2 | 2.2 | 2.6 | 4.4 |
| Khô miệng                                       | 0.7 | 1.2 | 2.6 | 3.4 |
| Nôn   | 0.4 | 1.0 | 2.3 | 1.8 |
| Khó tiêu  | 0.4 | 0.9 | 1.4 | 0.8 |
| Đầy hơi   | 0.1 | 0.4 | 0.9 | 1.4 |
| Táo bón   | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 1.8 |
| Chướng bụng                                     | 0.3 | 0.1 | 0.6 | 1.0 |
| <b>Rối loạn ngoài da và tổ chức ngoài da</b>    |     |     |     |     |
| Đỏ mề hôi                                       | 0.2 | 0.8 | 1.2 | 3.0 |
| <b>Rối loạn hệ mạch</b>                         |     |     |     |     |
| Giãn mạch ngoại vi <sup>9</sup>                 | 0.3 | 0.9 | 1.3 | 1.4 |
| <b>Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc</b> |     |     |     |     |
| Mệt mỏi   | 1.2 | 2.0 | 4.1 | 9.2 |
| Kích thích                                      | 0.8 | 0.1 | 1.1 | 3.6 |
| <b>Rối loạn hệ sinh sản và tiết sữa</b>         |     |     |     |     |
| Rối loạn cương dương                            | 1.6 | 2.3 | 2.6 | 1.2 |
| <b>Rối loạn tâm thần</b>                        |     |     |     |     |
| Mất ngủ <sup>10</sup>                           | 1.6 | 2.3 | 4.3 | 0.9 |
| Lo lắng   | 0.5 | 1.1 | 2.0 | 2.2 |
| Nóng nảy bồn chồn <sup>11</sup>                 | 0.5 | 0.6 | 1.2 | 3.0 |
| Giảm tình dục <sup>12</sup>                     | 0.4 | 0.6 | 0.9 | 1.4 |
| Trầm cảm <sup>13</sup>                          | 0.6 | 0.4 | 0.9 | 1.2 |
| Thờ ơ, lãnh đạm <sup>14</sup>                   | 0.1 | 0.4 | 0.2 | 1.0 |
| Giấc mơ bất thường <sup>15</sup>                | 0.3 | 0.2 | 0.4 | 2.0 |

<sup>1</sup> Một trường hợp ngẫu nhiên chưa bao giờ dùng thuốc


<sup>2</sup> Thời gian điều trị kéo dài xấp xỉ 70 ngày

<sup>3</sup> Bao gồm tăng huyết áp khi nằm và tăng huyết áp khi đứng

<sup>4</sup> Bao gồm cả hoa mắt chóng mặt khi thay đổi tư thế và khi gắng sức

<sup>5</sup> Bao gồm cả ngủ ít và khó ngủ

- <sup>6</sup> Bao gồm cả rối loạn thị giác
- <sup>7</sup> Bao gồm cả tiêu chảy cấp
- <sup>8</sup> Bao gồm cả đau bụng trên, khó chịu ảm ouch và khó tiêu
- <sup>9</sup> Bao gồm cả hiện tượng đỏ bừng mặt
- <sup>10</sup> Bao gồm cả chứng mất ngủ giữa giấc và mất ngủ đầu giấc
- <sup>11</sup> Bao gồm cả tình trạng lo lắng, bồn chồn
- <sup>12</sup> Cũng bao gồm cả mất khoái cảm tình dục
- <sup>13</sup> Bao gồm cả tâm trạng trầm cảm
- <sup>14</sup> Bao gồm cả thái độ bang quang
- <sup>15</sup> Bao gồm cả ác mộng

| <b>Bảng 2: Các tác dụng ngoại ý được báo cáo &lt; 1% số trường hợp sử dụng Dapoxetin trong 5 nghiên cứu mù đôi, giả dược có kiểm soát của Dapoxetin</b> |   |
|---|---|
| <b>Hệ cơ quan/ bộ phận</b>  |   |
| Tác dụng ngoại ý  |   |
| <b>Các rối loạn về hệ tim mạch</b>  |   |
| Nhịp tim nhanh <sup>16</sup>  |  |
| Chậm nhịp xoang   |   |
| Ngưng tim nhịp xoang  |   |
| <b>Các rối loạn ở hệ thần kinh</b>  |   |
| Giảm mức độ tỉnh táo <sup>17</sup>  |   |
| Giảm vị giác  |   |
| Ngủ lịm   |   |
| Choáng ngất <sup>18</sup>   |   |
| Cảm giác buồn bực, khó chịu   |   |
| <b>Rối loạn mắt</b>   |   |
| Giãn đồng tử  |   |
| <b>Rối loạn ở tai và thính giác</b>   |   |
| Mất thăng bằng  |   |
| <b>Rối loạn ngoài da và tổ chức dưới da</b>   |   |
| Ngứa ngứa   |   |
| Toát mồ hôi   |   |



|  |
|--|
| <b>Rối loạn hệ mạch máu</b><br>Hạ huyết áp<br>Hạ huyết áp tâm thu  |
| <b>Các rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc</b><br>Suy nhược<br>Cảm giác bất thường<br>Cảm giác nóng<br>Cảm giác dễ bị kích thích<br>Cảm giác say sưa mê mẩn                                       |
| <b>Các rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú</b><br>Giảm xuất tinh<br>Rối loạn cơ quan sinh sản ở nam giới <sup>19</sup><br>Kích ứng bộ phận sinh dục nam   |
| <b>Rối loạn tâm thần</b><br>Tâm trạng phờ phơ<br>Tâm trạng thay đổi<br>Lẫn lộn<br>Rối loạn giấc ngủ<br>Nghiến răng khi ngủ<br>Rối loạn định hướng<br>Tâm trạng đề cao cảnh giác<br>Suy nghĩ bất thường |

<sup>16</sup> Bao gồm cả tăng nhịp tim

<sup>17</sup> Bao gồm cả

<sup>18</sup> Bao gồm cả cơn phé vị huyết quản gây ngất

<sup>19</sup> Bao gồm cả hiện tượng trì hoãn xuất tinh do yếu tố tâm lý

Tác dụng không mong muốn được báo cáo ở một nghiên cứu mở dài hạn cũng tương ứng với báo cáo những nghiên cứu mù đôi và không có tác dụng ngoại ý nào khác được báo cáo

**Thông báo cho bác sỹ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.**

#### QUÁ LIỀU

Không có báo cáo về trường hợp quá liều nào được ghi nhận trong thử nghiệm lâm sàng. Không có trường hợp tác dụng ngoại ý không dự tính trước nào được báo cáo trong các nghiên cứu về dược lý

lâm sàng của Oxetine với liều hằng ngày lên tới 240 mg (mỗi lần dùng 120mg cách nhau 3 giờ). Nhìn chung, các triệu chứng quá liều đối với các thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu Serotonin bao gồm các phản ứng do chất trung gian serotonin như ngủ gà, rối loạn tiêu hóa như buồn nôn và nôn, nhịp tim nhanh, rung giật, trống ngực và chóng mặt.

Trong trường hợp dùng quá liều, nên tiến hành biện pháp điều trị hỗ trợ. Do lượng gắn kết với protein cao và lượng dapoxetine hydrochlorid phân bố rộng khắp cơ thể, sử dụng thuốc lợi tiểu, chạy thận nhân tạo, truyền máu và thay dịch đường như không có hiệu quả. Hiện chưa có thuốc giải độc cho Oxetine

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**BẢO QUẢN:** Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30<sup>0</sup>C

**ĐÓNG GÓI:** Hộp 1 vỉ x 1 viên, Hộp 1 vỉ x 4 viên

**KHÔNG DÙNG THUỐC KHI ĐÃ HẾT HẠN SỬ DỤNG**

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

**NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ.**

**GIỮ THUỐC TRÁNH XA TÀM TAY TRẺ EM.**

Sản xuất bởi:

**KUSUM HEALTHCARE PRIVATE LIMITED**

SP-289 (A), RIICO Indl. Area, Chopanki, Bhiwadi, Distt-Alwar, Rajasthan, Ấn Độ.



TUQ. CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG  
*Nguyễn Huy Hùng*

