

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PLOTIS 30 mg potahované tablety

PLOTIS 60 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje dapoxetinum 30 mg ve formě dapoxetini hydrochloridum.

Jedna potahovaná tableta obsahuje dapoxetinum 60 mg ve formě dapoxetini hydrochloridum.

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy

Jedna 30mg tableta obsahuje 46,75 mg monohydrátu laktózy.

Jedna 60mg tableta obsahuje 93,501 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

PLOTIS 30 mg

Žlutohnědé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 6,5 mm, na jedné straně s vyraženým „MC“.

PLOTIS 60 mg

Šedé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 8 mm, hladké na obou stranách.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

PLOTIS je indikován k léčbě předčasné ejakulace (PE) u dospělých mužů ve věku od 18 do 64 let.

PLOTIS má být předepisován pouze pacientům, kteří splňují všechna následující kritéria:

- doba intravaginální latence ejakulace (Intravaginal ejaculatory latency time = IELT) byla menší než dvě minuty
- perzistentní nebo rekurentní ejakulace při minimálním sexuálním dráždění před penetrací, během ní nebo krátce po ní, a dříve, než měl pacient v úmyslu
- známky osobní tísně nebo mezilidské obtíže jako důsledek PE
- špatná kontrola ejakulace
- předčasná ejakulace v anamnéze při většině pokusů o styk během předchozích 6 měsíců

PLOTIS má být podáván pouze jako léčba v případě potřeby před předpokládanou sexuální aktivitou.

PLOTIS nemá být předepisován k oddálení ejakulace u mužů, u kterých nebyla diagnostikována PE.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí muži (ve věku 18 až 64 let)

Doporučená počáteční dávka je pro všechny pacienty 30 mg užívaná přibližně 1 až 3 hodiny před sexuální aktivitou. Léčba dapoxetinem nemá být zahajována dávkou 60 mg.

Dapoxetin není určen k pravidelnému každodennímu užívání. Dapoxetin se má užít pouze, pokud se očekává sexuální aktivita. Dapoxetin se nesmí užívat častěji než jednou za 24 hodin.

Není-li individuální odpověď na 30 mg dostatečná a u pacienta se neprojeví středně závažné nebo závažné nežádoucí účinky nebo prodromální příznaky ukazující na synkopu, může být dávka zvýšena na maximální doporučenou dávku 60 mg užitou dle potřeby 1 až 3 hodiny před sexuální aktivitou. Incidence a závažnost nežádoucích účinků jsou u dávky 60 mg vyšší.

Má-li pacient ortostatickou reakci po počáteční dávce, nemá se dávka zvyšovat na 60 mg (viz bod 4.4).

Lékař má po prvních čtyřech týdnech užívání (nebo alespoň po 6 dávkách léčby) důkladně zhodnotit individuální poměr přínosu a rizika a určit, zda je léčba dapoxetinem vhodná.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti dapoxetinu za více než 24 týdnů jsou omezené. Klinickou potřebu pokračování léčby a poměr přínosu a rizika léčby dapoxetinem je nutno přehodnocovat nejméně jednou za šest měsíců.

Starší muži (ve věku od 65 let)

U pacientů ve věku od 65 let nebyly účinnost a bezpečnost dapoxetinu stanoveny (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Použití dapoxetinu u této populace v indikaci předčasné ejakulace není relevantní.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin je nutná opatrnost. Dapoxetin se nedoporučuje pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Dapoxetin je kontraindikován u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B a C) (viz body 4.3 a 5.2).

Pomalí metabolizátoři CYP2D6 nebo pacienti léčení silně účinnými inhibitory CYP2D6

U pacientů, o nichž je známo, že mají genotyp pomalého metabolismu CYP2D6 nebo u pacientů současně léčených silně účinnými inhibitory CYP2D6, je nutná opatrnost při zvyšování dávky na 60 mg (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

Pacienti léčení středně nebo silně účinnými inhibitory CYP3A4

Současné užívání se silně účinnými inhibitory CYP3A4 je kontraindikováno. U pacientů současně léčených středně účinnými inhibitory CYP3A4 má být dávka omezena na 30 mg a doporučuje se zvýšená opatrnost (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Způsob podání

Perorální podání. Tablety se mají polykat celé, aby se zabránilo hořké chuti. Doporučuje se zapít tabletu alespoň jednou plnou sklenicí vody. Dapoxetin lze užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2).

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním.

Před zahájením léčby prostudujte bod 4.4 týkající se ortostatické hypotenze.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Závažné patologické srdeční stavy jako:

- srdeční selhání (NYHA třídy II–IV)
- poruchy vedení jako AV blokáda nebo sick sinus syndrom
- závažná ischemická choroba srdeční
- závažné onemocnění chlopní
- synkopa v anamnéze

Mánie nebo těžká deprese v anamnéze.

Současná léčba inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) nebo 14 dní po ukončení léčby IMAO. Podobně se nesmí IMAO podávat během 7 dnů po ukončení podávání dapoxetinu (viz bod 4.5).

Současná léčba thioridazinem nebo 14 dní po ukončení léčby thioridazinem. Podobně se nesmí thioridazin podávat během 7 dnů po ukončení podávání dapoxetinu (viz bod 4.5).

Současná léčba inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu-noradrenalinu (SNRI), tricyklickými antidepresivy nebo jinými léčivými/rostlinnými přípravky se serotonergním účinkem [např. L-tryptofanem, triptany, tramadolem, linezolidem, lithiem, třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*)] nebo 14 dní po ukončení léčby těmito léčivými/rostlinnými přípravky. Podobně se nesmí tyto léčivé/rostlinné přípravky podávat během 7 dnů po ukončení podávání dapoxetinu (viz bod 4.5).

Současná léčba silně účinnými inhibitory CYP3A4 jako ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, sachinavir, telithromycin, nefazodon, nelfinavir, atazanavir atd. (viz bod 4.5).

Středně těžká nebo těžká porucha funkce jater.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecná doporučení

Dapoxetin je určen jen pro muže s předčasnou ejakulací, kteří splňují všechna kritéria uvedená v bodech 4.1 a 5.1. Dapoxetin nemá být předepisován mužům, u kterých nebyla předčasná ejakulace diagnostikována. U mužů bez předčasné ejakulace nebyla bezpečnost stanovena a neexistují údaje o odkladném účinku na ejakulaci.

Jiné formy sexuální dysfunkce

Pacienty s jinými formami sexuální dysfunkce, včetně erektilní dysfunkce, mají být před léčbou důkladně vyšetřeni lékařem. Dapoxetin nemají užívat muži s erektilní dysfunkcí (ED), kteří užívají inhibitory PDE5 (viz bod 4.5).

Ortostatická hypotenze

Lékař má provést před zahájením léčby důkladné vyšetření včetně zjištění ortostatických příhod v anamnéze. Před zahájením léčby má být proveden ortostatický test (krevní tlak a tep, v lehu a ve stoje). V případě dokumentovaného podezření na ortostatickou reakci nebo ortostatické reakce v anamnéze je třeba se léčbě dapoxetinem vyhnout.

V klinických studiích byla hlášena ortostatická hypotenze. Ošetřující lékař má pacienta předem upozornit, že pokud se objeví možné prodromální příznaky, jako je točení hlavy po postavení se, má se pacient ihned položit tak, aby hlava byla níže než tělo, nebo se posadit s hlavou mezi kolena a setrvat tak, dokud příznaky neodezní. Lékař má také pacienta upozornit, aby po delším ležení nebo sezení nevstával příliš rychle.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky

Antidepresiva včetně SSRI zvyšují v krátkodobých studiích u dětí a dospívajících s depresivní poruchou a jinými psychiatrickými poruchami ve srovnání s placebem riziko sebevražedných myšlenek a sebevražedných sklonů. Krátkodobé studie neukázaly ve srovnání s placebem zvýšení rizika

sebevražedných sklonů u antidepresiv podávaných dospělým od 24 let věku. Klinické studie s dapoxetinem v léčbě předčasné ejakulace neukázaly zřetelné sebevražedné sklony spojené s léčbou při hodnocení možných nežádoucích účinků spojených se sebevražednými sklony pomocí Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale nebo Beck Depression Inventory-II.

Synkopa

Pacienty je třeba upozornit, aby se vyvarovali situací, včetně řízení nebo obsluhy nebezpečných strojů, při kterých by při výskytu synkopy nebo jejích prodromálních příznaků, jako je závrať nebo točení hlavy, mohlo dojít ke zranění (viz bod 4.8).

Možné prodromální příznaky jako nauzea, závrať/točení hlavy a diaforéza byly oproti placebu častěji hlášeny u pacientů léčených dapoxetinem.

Případy synkopy charakterizované ztrátou vědomí s bradykardií nebo sinusovou zástavou pozorované u pacientů s Holterovým monitorem měly vazovagální původ a většina z nich se vyskytla do 3 hodin po užití, po první dávce nebo ve spojitosti s procedurami klinické studie (odběr krve, ortostatické manipulace a měření krevního tlaku). Možné prodromální příznaky, jako nauzea, závrať, točení hlavy, palpitace, astenie, zmatenost a diaforéza, se většinou vyskytly během prvních 3 hodin po podání dávky a často předcházely synkopě. Pacienty je nutno poučit, že synkopa se může vyskytnout kdykoli během léčby dapoxetinem buď s výskytem prodromálních příznaků, nebo bez nich. Předepisující lékař má poučit pacienta o významu udržování správné hydratace a o tom, jak rozpoznat prodromální příznaky, tak, aby se snížila pravděpodobnost vážných poranění spojených s pády způsobenými ztrátou vědomí. Pokud se u pacienta vyskytnou možné prodromální příznaky, má se pacient okamžitě položit tak, aby hlava byla níže než zbytek těla, nebo se posadit s hlavou mezi kolena, dokud příznaky nepominou; pacient má také být upozorněn, aby se v případě synkopy nebo jiných účinků na CNS vyhnul situacím, ve kterých mohou vzniknout vážná poranění, včetně řízení motorových vozidel nebo obsluhování nebezpečných strojů (viz bod 4.7).

Pacienti s kardiovaskulárními rizikovými faktory

Osoby se základním kardiovaskulárním onemocněním byly z klinických studií fáze III vyloučeny. Riziko nežádoucích kardiovaskulárních důsledků synkopy (kardiální synkopy a synkopy z jiných příčin) je u pacientů se základními strukturálními srdečními onemocněními (např. dokumentovanou obstrukcí výtoky, onemocněním chlopní, stenózou karotidy a ischemickou chorobou srdeční) zvýšeno. Není dostatek údajů pro stanovení, zda se toto zvýšené riziko vztahuje na vazovagální synkopu u pacientů se základním kardiovaskulárním onemocněním.

Užívání s „rekreačními“ drogami

Pacienti mají být poučeni, aby neužívali dapoxetin současně s „rekreačními“ drogami.

„Rekreační“ drogy se serotonergním účinkem jako ketamin, methylenedioxyamfetamin (MDMA) a diethylamid kyseliny lysergové (LSD) mohou při kombinaci s dapoxetinem vést k potenciálně závažným reakcím. K těmto reakcím patří arytmie, hypertermie a serotoninový syndrom. Užívání dapoxetinu s „rekreačními“ drogami se sedativními vlastnostmi jako opioidy a benzodiazepiny může dále zvýšit ospalost a závrať.

Ethanol

Pacienti mají být poučeni, aby neužívali dapoxetin v kombinaci s alkoholem.

Kombinování alkoholu s dapoxetinem může zvýšit neurokognitivní účinky spojené s alkoholem a může také zvýraznit neurokardiogenní nežádoucí účinky jako synkopa, a tím zvýšit riziko náhodného poranění. Proto je třeba pacienty upozornit, aby se během užívání dapoxetinu vyhnuli konzumaci alkoholu (viz body 4.5 a 4.7).

Léčivé přípravky s vazodilatačními vlastnostmi

U pacientů užívajících léčivé přípravky s vazodilatačními vlastnostmi (jako antagonisté alfa adrenergických receptorů a nitráty) je třeba dapoxetin předepisovat s opatrností vzhledem k možnosti snížení ortostatické tolerance (viz bod 4.5).

Středně účinné inhibitory CYP3A4

U pacientů užívajících středně účinné inhibitory CYP3A4 je třeba opatrnost; dávka je omezena na 30 mg (viz body 4.2 a 4.5).

Silně účinné inhibitory CYP2D6

U pacientů užívajících silně účinné inhibitory CYP2D6 nebo u pacientů, o nichž je známo, že jsou pomalými metabolizátory CYP2D6, je třeba opatrnost při zvyšování dávky na 60 mg, protože může dojít ke zvýšení expozice a v důsledku toho k vyššímu výskytu a zvýšené závažnosti na dávce závislých nežádoucích účinků (viz body 4.2, 4.5 a 5.2).

Mánie

Dapoxetin nemá být používán u pacientů s mánií/hypománií nebo bipolární poruchou v anamnéze a léčbu tímto přípravkem je třeba ukončit, pokud se u pacientů objeví příznaky těchto onemocnění.

Křeče

Vzhledem k potenciálu SSRI snižovat křečový práh, je třeba léčbu dapoxetinem ukončit u jakéhokoli pacienta, u kterého se objeví křeče a vyvarovat se léčby u pacientů s nestabilizovanou epilepsií. Pacienty s kontrolovanou epilepsií je třeba důkladně monitorovat.

Deprese a/nebo psychiatrické poruchy

U mužů se základními příznaky deprese je před léčbou dapoxetinem třeba vyloučit nediodagnostikované depresivní poruchy. Současná léčba dapoxetinem s antidepresivy, včetně SSRI a SNRI, je kontraindikována (viz bod 4.3). Nedoporučuje se ukončit léčbu deprese nebo úzkosti, aby mohla být zahájena léčba PE dapoxetinem. Dapoxetin není určen k léčbě psychiatrických poruch a nemá se užívat u mužů s těmito poruchami, jako je schizofrenie nebo komorbidní deprese, protože zhoršení příznaků spojených s depresí nelze vyloučit. Mohlo by jít buď o důsledek základní psychiatrické poruchy, nebo užívání léčivého přípravku. Lékaři mají pacienty vybídnout, aby kdykoli hlásili jakékoli úzkostné myšlenky nebo pocity; pokud se příznaky deprese během léčby dapoxetinem vyvinou, je třeba léčbu ukončit.

Krvácení

V souvislosti se SSRI byly hlášeny krvácivé projevy. U pacientů užívajících dapoxetin se doporučuje opatrnost zejména při současném užívání léčivých přípravků, o nichž je známo, že ovlivňují funkci krevních destiček [např. atypická antipsychotika a fenothiaziny, kyselina acetylsalicylová, nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), protideštičkové látky] nebo antikoagulantů (např. warfarin); podobná opatrnost se doporučuje také u pacientů s krvácivými stavy nebo poruchami koagulace v anamnéze (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

Dapoxetin není doporučen pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a opatrnosti je třeba u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a 5.2).

Příznaky při vysazení

Při náhlém ukončení léčby chronicky podávanými SSRI v případě chronických depresivních poruch byly hlášeny následující příznaky: dysforická nálada, podráždění, agitovanost, závrať, poruchy čítí (např. parestezie jako pocity elektrického šoku), úzkost, zmatenost, bolest hlavy, letargie, emoční labilita, insomnie a hypománie.

Ve dvojité slepé klinické studii u pacientů s PE k posouzení příznaků z vysazení po 62 dnech buď denního podávání 60 mg dapoxetinu nebo dávkování v případě potřeby se ukázaly mírné příznaky

z vysazení s mírně zvýšeným výskytem insomnie a závratě u osob, které byly převedeny z denního podávání na placebo (viz bod 5.1).

Poruchy oka

Užívání dapoxetinu je spojováno s účinky na zrak, jako je mydriáza a bolest oka, dapoxetin má být užíván s opatrností u pacientů se zvýšeným nitroočním tlakem, u kterých je riziko glaukomu s uzavřeným úhlem.

Pediatrická populace

Dapoxetin není určen pro osoby do 18 let věku.

Laktózová intolerance

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Potenciální interakce s inhibitory monoaminoxidázy

U pacientů léčených kombinací SSRI a inhibitoru monoaminoxidázy (MAO) byly hlášeny závažné, někdy fatální, reakce zahrnující hypertermii, rigiditu, myoklonus, autonomní nestabilitu s možným rychlým kolísáním vitálních funkcí a změny duševního stavu, které zahrnovaly extrémní agitovanost ústící do deliria a kómatu. Tyto reakce byly hlášeny také u pacientů, kteří ukončili léčbu SSRI a bezprostředně zahájili užívání IMAO. U některých případů se objevily příznaky připomínající neuroleptický maligní syndrom. Údaje ze studií na zvířatech naznačují, že současné podávání SSRI a IMAO může synergicky působit na vzestup krevního tlaku a vyvolat behaviorální excitaci. Proto se dapoxetin nesmí užívat současně s IMAO nebo během 14 dnů po ukončení léčby IMAO. Podobně IMAO nesmí být podáván během 7 dnů od ukončení podávání dapoxetinu (viz bod 4.3).

Potenciální interakce s thioridazinem

Samotné podávání thioridazinu prodlužuje QTc interval, což je spojeno se závažnými komorovými arytmiemi. Léky jako dapoxetin, které inhibují izoenzym CYP2D6, patrně inhibují metabolismus thioridazinu, což vede ke zvýšeným hladinám thioridazinu, a očekává se proto další prodloužení QTc intervalu. Proto se dapoxetin nesmí užívat v kombinaci s thioridazinem nebo během 14 dnů po ukončení léčby thioridazinem. Podobně thioridazin nesmí být podáván během 7 dnů od ukončení podávání dapoxetinu (viz bod 4.3).

Léčivé /rostlinné přípravky se serotonergním účinkem

Podobně jako u dalších SSRI může současné podávání se serotonergními léčivými/rostlinnými přípravky [včetně IMAO, L-tryptofanu, triptanů, tramadolu, linezolidu, SSRI, SNRI, lithia a třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*)] vést k výskytu účinků spojených se serotoninem. Proto se dapoxetin nesmí užívat současně s jinými SSRI, IMAO nebo serotonergními léčivými/rostlinnými přípravky nebo během 14 dnů po ukončení léčby těmito léčivými /rostlinnými přípravky. Podobně tyto léčivé /rostlinné přípravky nesmí být podávány během 7 dnů od ukončení podávání dapoxetinu (viz bod 4.3).

Léčivé přípravky ovlivňující CNS

Užívání dapoxetinu v kombinaci s léčivými přípravky ovlivňujícími CNS (např. antiepileptiky, antidepresivy, antipsychotiky, anxiolyticky, sedativními hypnotiky) nebylo u pacientů s předčasnou ejakulací systematicky studováno. Z tohoto důvodu je při současném podávání dapoxetinu a těchto léčivých přípravků třeba opatrnosti.

Farmakokinetické interakce

Účinky současně podávaných léčivých přípravků na farmakokinetiku dapoxetinu

In vitro studie na lidských játrech, ledvinách a střevních mikrozomech ukazují, že dapoxetin je metabolizován primárně prostřednictvím CYP2D6, CYP3A4 a flavinmonooxygenázou 1 (FMO1). Proto inhibitory těchto enzymů mohou snižovat clearance dapoxetinu.

Inhibitory CYP3A4

Silně účinné inhibitory CYP3A4. Podávání ketokonazolu (200 mg 2x denně po 7 dní) zvýšilo C_{max} a AUC_{inf} dapoxetinu (jednorázová dávka 60 mg) o 35 %, resp. o 99 %. Vezme-li se v úvahu jak nevázaný dapoxetin, tak i desmetyldapoxetin, může při současném užití s velmi silně účinnými inhibitory CYP3A4 dojít ke zvýšení C_{max} aktivní frakce přibližně o 25 % a AUC aktivní frakce může být dvojnásobná.

Nárůst C_{max} a AUC aktivní frakce může být významně vyšší u části populace, u které chybí funkční enzym CYP2D6, tj. u pomalých metabolizátorů CYP2D6, nebo v kombinaci se silně účinnými inhibitory CYP2C6.

Proto je současné užívání dapoxetinu a silně účinných inhibitorů CYP3A4, jako ketokonazol, itraconazol, ritonavir, sachinavir, telithromycin, nefazodon, nelfinavir a atazanavir, kontraindikováno. Grapefruitová šťáva je také silný inhibitor CYP3A4 a 24 hodin před podáním dapoxetinu je třeba se její konzumaci vyhnout (viz bod 4.3).

Středně účinné inhibitory CYP3A4.

Současná léčba středně účinnými inhibitory CYP3A4 (např. erythromycin, klarithromycin, flukonazol, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamil, diltiazem) může také vést k signifikantně zvýšené expozici dapoxetinu a desmetyldapoxetinu, zejména u pomalých metabolizátorů CYP2D6. Je-li dapoxetin kombinován s jakoukoli z těchto léčivých látek, má být maximální dávka dapoxetinu 30 mg (viz body 4.2 a 4.4 a níže).

Obě tato opatření platí u všech pacientů s výjimkou těch, u kterých bylo prokázáno, že se podle genotypu nebo fenotypu jedná o rychlého metabolizátora CYP2D6. U pacientů, kde bylo prokázáno, že se jedná o rychlého metabolizátora CYP2D6, se doporučuje maximální dávka dapoxetinu 30 mg, pokud je dapoxetin kombinován se silně účinným inhibitorem CYP3A4 a opatrnost je třeba, pokud je dapoxetin v dávce 60 mg užíván spolu se středně účinným inhibitorem CYP3A4.

Silně účinné inhibitory CYP2D6

C_{max} dapoxetinu (po jednorázové dávce 60 mg) vzrostla v přítomnosti fluoxetinu (60 mg/den po 7 dní) o 50 % a AUC_{inf} o 88 %. Vezme-li se v úvahu jak nevázaný dapoxetin, tak i desmetyldapoxetin, může při současném užití se silně účinnými inhibitory CYP2D6 dojít ke zvýšení C_{max} aktivní frakce přibližně o 50 % a AUC aktivní frakce může být dvojnásobná. Nárůsty C_{max} a AUC aktivní frakce jsou srovnatelné s nárůsty očekávanými u pomalých metabolizátorů CYP2D6 a mohou vést k vyššímu výskytu a závažnosti na dávce závislých nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Inhibitory PDE5

Dapoxetin nemají užívat pacienti užívající inhibitory PDE5 kvůli možnosti snížené ortostatické tolerance (viz bod 4.4). Farmakokinetika dapoxetinu (60 mg) v kombinaci s tadalafil (20 mg) a sildenafil (100 mg) byla hodnocena ve zkříženě uspořádané studii při podání jedné dávky. Tadalafil neovlivnil farmakokinetiku dapoxetinu. Sildenafil vedl k malým změnám ve farmakokinetice dapoxetinu (22% nárůst AUC_{inf} a 4% nárůst C_{max}), u kterých se nepředpokládá klinický význam.

Současné užívání dapoxetinu s inhibitory PDE5 může vést k ortostatické hypotenzi (viz bod 4.4). Účinnost a bezpečnost dapoxetinu u pacientů jak s předčasnou ejakulací, tak i erektilní dysfunkcí léčených současně dapoxetinu a inhibitorem PDE5 nebyly stanoveny.

Účinky dapoxetinu na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků

Tamsulosin

Současné podávání jednorázové dávky nebo opakovaných dávek 30 mg nebo 60 mg dapoxetinu u pacientů léčených denními dávkami tamsulosinu nevedlo ke změnám farmakokinetiky tamsulosinu. Přidání dapoxetinu k tamsulosinu nevedlo ke změnám v ortostatickém profilu oproti samotnému tamsulosinu ani u 30 mg ani u 60 mg dapoxetinu. Dapoxetin má být předepisován s opatrností u pacientů, kteří užívají antagonisty alfa-adrenergických receptorů, vzhledem k možnosti snížení ortostatické tolerance (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky metabolizované CYP2D6

Opakované podávání dapoxetinu (60 mg/den po 6 dní) následované jednorázovou dávkou 50 mg desipraminu zvýšily střední C_{max} dapoxetinu o 11 % a AUC_{inf} o 19 % oproti podání samotného desipraminu. Dapoxetin může vést k podobným nárůstům plazmatických koncentrací i u jiných léčivých látek metabolizovaných CYP2D6. Klinický význam je pravděpodobně malý.

Léčivé přípravky metabolizované CYP3A4

Opakované podávání dapoxetinu (60 mg/den po 6 dní) snížilo AUC_{inf} midazolamu (v jednorázové dávce 8 mg) o přibližně 20 % (rozpětí -60 až +18 %). Klinický význam tohoto účinku na midazolam je u většiny pacientů pravděpodobně malý. Zvýšení aktivity CYP3A4 může mít klinický význam u některých jedinců léčených současně léčivými přípravky metabolizovanými především CYP3A a s úzkou terapeutickou šíří.

Léčivé přípravky metabolizované CYP2C19

Opakované podávání dapoxetinu (60 mg/den po 6 dní) neinhibovalo metabolismus jednorázové dávky omeprazolu 40 mg. Není pravděpodobné, že by dapoxetin ovlivňoval farmakokinetiku jiných CYP2C19 substrátů.

Léčivé přípravky metabolizované CYP2C9

Opakované podávání dapoxetinu (60 mg/den po 6 dní) neovlivnilo farmakokinetiku nebo farmakodynamiku jednorázové dávky glibenklamidu 5 mg. Není pravděpodobné, že by dapoxetin ovlivňoval farmakokinetiku jiných CYP2C9 substrátů.

Warfarin a léčivé přípravky, o kterých je známo, že ovlivňují koagulaci a/nebo funkci krevních destiček

Neexistují údaje hodnotící účinek chronického užívání warfarinu s dapoxetinem; proto se u pacientů, kteří chronicky užívají warfarin, doporučuje při současném užívání dapoxetinu opatrnost (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii neovlivnil dapoxetin (60 mg/den po 6 dní) farmakokinetiku nebo farmakodynamiku (PT nebo INR) warfarinu po podání jednorázové dávky 25 mg.

V souvislosti se SSRI byly hlášeny krvácivé projevy (viz bod 4.4).

Ethanol

Současné podání jednorázové dávky ethanolu 0,5 g/kg (asi 2 nápoje) neovlivnilo farmakokinetiku dapoxetinu (v jednorázové dávce 60 mg); dapoxetin v kombinaci s ethanolem však zvýšil somnolenci a významně snížil vlastní pozornost. Farmakodynamická hodnocení kognitivního poškození (Digit Vigilance Speed, Digit Symbol Substitution Test) také při současném podávání dapoxetinu s ethanolem ukázala aditivní účinky. Současné užívání alkoholu a dapoxetinu zvyšuje výskyt a závažnost nežádoucích účinků jako jsou závrať, ospalost, pomalé reflexy nebo pozměněný úsudek. Současné podávání dapoxetinu a alkoholu může zvyšovat tyto alkoholem podmíněné účinky a může také zvýraznit neurokardiogenní nežádoucí účinky jako je synkopa a tím zvýšit riziko náhodného poranění; proto pacienti mají být upozorněni, aby se během užívání dapoxetinu vyvarovali alkoholu (viz body 4.4 a 4.7).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Studie na zvířatech neukazují na přímé nebo nepřímé škodlivé vlivy ve vztahu k fertilitě, těhotenství nebo embryo/fetálnímu vývoji (viz bod 5.3).

Těhotenství

Dapoxetin není určen k podávání ženám.

Kojení

Není známo, zda se dapoxetin nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Dapoxetin má mírný nebo střední vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientů léčených dapoxetinem v klinických studiích byly hlášeny závrať, poruchy pozornosti, synkopa, rozmazané vidění a somnolence. Proto je třeba pacienty upozornit, aby se vyvarovali situací, při kterých může dojít k poranění, včetně řízení motorových vozidel nebo obsluhy nebezpečných strojů.

Kombinace alkoholu s dapoxetinem může zvýšit alkoholem podmíněné neurokognitivní účinky a může také zvýraznit neurokardiogenní nežádoucí účinky jako synkopa a tím zvýšit riziko náhodného poranění; proto pacienti mají být upozorněni, aby se během užívání dapoxetinu vyvarovali alkoholu (viz body 4.4 a 4.5).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích byly hlášeny synkopa a ortostatická hypotenze (viz bod 4.4).

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během fáze III klinických studií nejčastěji a byly závislé na dávce: nauzea (11,0 % a 22,2 % u skupiny s 30 mg, resp. 60 mg dapoxetinu), závrať (5,8 % a 10,9 %), bolest hlavy (5,6 % a 8,8 %), průjem (3,5 % a 6,9 %), insomnie (2,1 % a 3,9 %) a únava (2,0 % a 4,1 %). Nežádoucími účinky, které nejčastěji vedly k vysazení léčby, byly nauzea (2,2 % pacientů léčených dapoxetinem) a závrať (1,2 % pacientů léčených dapoxetinem).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Bezpečnost dapoxetinu byla hodnocena u 4 224 pacientů s předčasnou ejakulací, kteří se zúčastnili pěti dvojité slepých placebem kontrolovaných klinických studií. Ze 4 224 pacientů jich 1 616 dostávalo dapoxetin 30 mg dle potřeby a 2 608 dostávalo 60 mg buď dle potřeby, nebo jednou denně.

V tabulce 1 jsou uvedeny hlášené nežádoucí účinky.

Tabulka 1: Frekvence nežádoucích účinků (MedDRA)

<i>Třídy orgánových systémů</i>	<i>Velmi časté (> 1/10)</i>	<i>Časté (≥1/100 až <1/10)</i>	<i>Méně časté (≥1/1000 až <1/100)</i>	<i>Vzácné (≥1/10000 až <1/1000)</i>
<i>Psychiatrické poruchy</i>		úzkost, agitovanost, neklid, insomnie, abnormální sny, snížení libida	deprese, depresivní nálada, euforická nálada, změna nálady, nervozita, lhostejnost, apatie, stav zmatenosti, dezorientace, poruchy myšlení, hypervigilance, porucha spánku, časná insomnie, střední insomnie, noční můry, bruxismus, ztráta libida, anorgasmie	

<i>Třídy orgánových systémů</i>	<i>Velmi časté (> 1/10)</i>	<i>Časté ($\geq 1/100$ až < 1/10)</i>	<i>Méně časté ($\geq 1/1000$ až < 1/100)</i>	<i>Vzácné ($\geq 1/10000$ až < 1/1000)</i>
<i>Poruchy nervového systému</i>	závrať, bolest hlavy	somnolence, porucha pozornosti, tremor, parestezie	synkopa, synkopa vazovagální, posturální závratě, akatizie, dysgeuzie, hypersomnie, letargie, sedace, snížená úroveň vědomí	námahové závratě, náhlý nástup spánku
<i>Poruchy oka</i>		rozmazané vidění	mydriáza (viz bod 4.4), bolest oka, poruchy vidění	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		tinitus	vertigo	
<i>Srdeční poruchy</i>			sinusová zástava (sinus arrest), sinusová bradykardie, tachykardie	
<i>Cévní poruchy</i>		zrudnutí	hypotenze, systolická hypertenze, návaly horka	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		překrvení vedlejší nosní dutiny, zívání		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	nauzea	průjem, zvracení, zácpa, bolest břicha, bolest v horní části břicha, dyspepsie, flatulence, žaludeční diskomfort, distenze břicha, sucho v ústech	abdominální diskomfort, epigastrický diskomfort	urgentní defekace
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>		hyperhidróza	svědění, studený pot	
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>		erektilní dysfunkce	selhání ejakulace, porucha mužského orgasmu, parestezie mužských genitálií	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		únava, podráždění	astenie, pocit horka, pocit roztřesenosti, abnormální pocit, pocit opilosti	
<i>Vyšetření</i>		zvýšení krevního tlaku	zrychlení srdeční akce, zvýšení diastolického krevního tlaku, zvýšení ortostatického krevního tlaku	

Nežádoucí účinky hlášené v dlouhodobých 9měsíčních otevřených extenzích klinických studií byly konzistentní s nežádoucími účinky hlášenými ve dvojité slepých klinických studiích a žádné další nežádoucí účinky nebyly hlášeny.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Synkopa charakterizovaná jako ztráta vědomí s bradykardií nebo sinusovou zástavou pozorovaná u pacientů s Holterovým monitorem byla hlášena z klinických studií a je považována za související s léčivým přípravkem. Většina případů se objevila během prvních 3 hodin po podání, po první dávce nebo ve spojitosti s procedurami klinické studie (jako je odběr krve a ortostatické změny a měření krevního tlaku). Synkopě často předcházely prodromální příznaky (viz bod 4.4).

Výskyt synkopy a možných prodromálních příznaků se zdá být závislý na dávce, což je prokázáno vyšším výskytem u pacientů s vyššími než doporučenými dávkami v klinických studiích fáze III.

V klinických studiích byla hlášena ortostatická hypotenze (viz bod 4.4). Četnost synkopy charakterizované ztrátou vědomí v klinickém vývojovém programu dapoxetinu se lišila v závislosti na hodnocené populaci a byla v rozmezí od 0,06 % (30 mg) do 0,23 % (60 mg) u subjektů zařazených do placebem kontrolovaných studií fáze III; a do 0,64 % (všechny dávky) ve studiích fáze I u zdravých dobrovolníků bez PE.

Další zvláštní skupiny pacientů

U pacientů užívajících silně účinné inhibitory CYP2D6 nebo u pacientů, o nichž je známo, že jsou pomalými metabolizátory CYP2D6, je třeba opatrnost při zvyšování dávky na 60 mg (viz body 4.2, 4.4, 4.5 a 5.2).

Příznaky při vysazení

Při náhlém ukončení léčby chronicky podávanými SSRI v případě chronických depresivních poruch byly hlášeny následující příznaky: dysforická nálada, podráždění, agitovanost, závrať, poruchy čítí (např. parestezie jako pocity elektrického šoku), úzkost, zmatenost, bolest hlavy, letargie, emoční labilita, insomnie a hypománie.

Výsledky studie bezpečnosti ukázaly u pacientů převedených po 62 dnech denního dávkování na placebo slabě zvýšenou četnost příznaků z vysazení jako je mírná nebo středně závažná nespavost a závrať.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

V klinické farmakologické studii dapoxetinu s denními dávkami až do 240 mg (dvě 120 mg dávky podané v odstupu 3 hodin) se nevyskytly žádné neočekávané nežádoucí účinky. Obecně příznaky předávkování SSRI zahrnují serotoninem vyvolané nežádoucí reakce jako somnolence, gastrointestinální poruchy jako nauzea a zvracení, tachykardie, tremor, agitovanost a závrať.

V případech předávkování se dle potřeby aplikují standardní podpůrná opatření. Vzhledem k vysoké vazbě na bílkoviny krevní plazmy a velkému distribučnímu objemu dapoxetin-hydrochloridu není

pravděpodobné, že by pomohly nucená diuréza, dialýza, hemoperfuze nebo výměnná transfuze. Specifické antidotum pro dapoxetin není známo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná urologika, ATC kód: G04BX14

Mechanismus účinku

Dapoxetin je účinný selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) s IC_{50} 1,12 nM, zatímco jeho hlavní metabolity u člověka desmethyldapoxetin ($IC_{50} < 1,0$ nM) a didesmethyldapoxetin ($IC_{50} = 2,0$ nM) jsou ekvivalentní nebo méně účinné [dapoxetin-N-oxid ($IC_{50} = 282$ nM)].

Lidská ejakulace je primárně zprostředkovaná sympatickým nervovým systémem. Průběh ejakulace začíná ve spinálním reflexním centru, je zprostředkován mozkovým kmenem, který je na počátku ovlivněn řadou mozkových jader (mediální preoptická a paraventriculární jádra).

Předpokládá se, že mechanismus účinku dapoxetinu v léčbě předčasné ejakulace je spojen s inhibicí neuronálního zpětného vychytávání serotoninu a následnou potenciací účinku neurotransmiteru na pre- a postsynaptických receptorech.

U potkanů dapoxetin inhibuje ejakulační expulsní reflex působením na supraspinální úrovni na laterálním paragigantocelulárním jádru (LPGi). Postgangliová sympatická vlákna, která inervují semenné vajíčky, chámovod, prostatu, bulbouretrální svaly a hrdlo močového měchýře, způsobují jejich koordinované stahy tak, aby bylo dosaženo ejakulace. Dapoxetin u potkanů ovlivňuje tento ejakulační reflex.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost dapoxetinu v léčbě předčasné ejakulace byla stanovena v pěti dvojitě slepých placebem kontrolovaných klinických studiích, do kterých bylo randomizováno celkem 6 081 subjektů. Pacienti byli ve věku od 18 let výše a v anamnéze měli zkušenost s PE u většiny styků v době 6 měsíců před zařazením do studie. Předčasná ejakulace byla definována podle diagnostických kritérií DSM-IV: krátká doba do ejakulace [doba intravaginální latence ejakulace (intravaginal ejaculatory latency time = IELT; doba od penetrace do vagíny do intravaginální ejakulace) ≤ 2 minuty měřená ve čtyřech studiích stopkami], špatná kontrola ejakulace, značný stres nebo mezilidské obtíže jako důsledek uvedeného stavu.

Pacienti s jinými typy sexuální dysfunkce, včetně erektilní dysfunkce, nebo pacienti, kteří užívali jinou formu farmakoterapie pro PE, byli ze všech studií vyloučeni.

Výsledky všech randomizovaných studií byly konzistentní. Účinnost byla prokázána po 12 týdnech léčby. Jedna studie zahrnovala pacienty jak v rámci EU, tak mimo ni a doba léčby trvala 24 týdnů. Do této studie bylo randomizováno 1 162 subjektů, 385 na placebo, 388 s dapoxetinem 30 mg podávaným podle potřeby a 389 s dapoxetinem 60 mg podávaným podle potřeby. Průměr a medián průměrné hodnoty IELT na konci studie jsou uvedeny v tabulce 2 níže a distribuční funkce jedinců, kteří dosáhli alespoň specifikované úrovně průměrné hodnoty IELT na konci studie, jsou prezentovány v tabulce 3 níže. Další studie a souhrnná analýza údajů v týdnu 12 poskytly konzistentní výsledky.

Tabulka 2: Průměr a medián průměrné IELT na konci studie, získané metodou nejmenších čtverců*

<i>Průměrná IELT</i>	<i>Placebo</i>	<i>Dapoxetin 30 mg</i>	<i>Dapoxetin 60 mg</i>
Medián	1,05 min	1,72 min	1,91 min
Rozdíl proti placebu [95 % CI]		0,6 min** [0,37; 0,72]	0,9 min** [0,66; 1,06]

Průměr získaný metodou nejmenších čtverců	1,7 min	2,9 min	3,3 min
Rozdíl proti placebo [95 % CI]		1,2 min** [0,59; 1,72]	1,6 min** [1,02; 2,16]

* U subjektů bez údajů po počátku studie byla převedena jejich výchozí hodnota.

**Rozdíl byl statisticky významný ($p \leq 0,001$).

Tabulka 3: Jedinci, kteří dosáhli alespoň specifikované úrovně průměrné hodnoty průměrné IELT na konci studie*

IELT (min)	Placebo %	Dapoxetin 30 mg %	Dapoxetin 60 mg %
≥ 1,0	51,6	68,8	77,6
≥ 2,0	23,2	44,4	47,9
≥ 3,0	14,3	26,0	37,4
≥ 4,0	10,4	18,4	27,6
≥ 5,0	7,6	14,3	19,6
≥ 6,0	5,0	11,7	14,4
≥ 7,0	3,9	9,1	9,8
≥ 8,0	2,9	6,5	8,3

* U subjektů bez údajů po počátku studie byla převedena jejich výchozí hodnota.

Míra prodloužení IELT souvisela s výchozí IELT a lišila se mezi jednotlivými pacienty. Klinický význam léčby dapoxetinem byl dále doložen výstupy hlášenými jednotlivými pacienty a analýzou odpovědí.

Pacient reagující na léčbu byl definován jako pacient, u něhož došlo k vzestupu kontroly ejakulace alespoň o 2 kategorie a k poklesu potíží spojených s ejakulací alespoň o 1 kategorii. Statisticky významně vyšší podíl pacientů reagoval v obou skupinách s dapoxetinem oproti placebo na konci 12. nebo 24. týdne studie. Větší podíl reagujících pacientů byl v týdnu 12 ve skupinách s dapoxetinem 30 mg [11,1 % – 95 % CI (7,24; 14,87)] a 60 mg [16,4 % – 95 % CI (13,01; 19,75)] oproti skupině s placebem (souhrnná analýza).

Klinický význam účinků léčby dapoxetinem je u léčené skupiny vyjádřen zhodnocením pomocí Clinical Global Impression of Change (CGIC), kdy byli pacienti požádáni, aby porovnali svou předčasnou ejakulaci proti začátku studie, s možnostmi odpovědi v rozsahu od „mnohem lepší“ po „mnohem horší“. Na konci studie (ve 24. týdnu) 28,4 % (ve skupině s 30 mg) a 35,5 % (ve skupině s 60 mg) pacientů hodnotilo svůj stav jako „lepší“ nebo „mnohem lepší“; ve skupině s placebem to bylo 14 % pacientů. 53,4 % resp. 65,6 % pacientů léčených dapoxetinem 30 mg resp. 60 mg hodnotilo svůj stav jako „mírně lepší“, ve skupině s placebem to bylo 28,8 % pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Dapoxetin je rychle absorbován s nejvyšší plazmatickou koncentrací (C_{max}) přibližně 1–2 hodiny po podání tablet. Absolutní biologická dostupnost je 42 % (rozpětí 15–76 %) a mezi dávkami 30 a 60 mg bylo pozorováno dávkou úměrné zvyšování expozice (AUC a C_{max}). Po opakovaném podávání se hodnoty AUC jak pro dapoxetin, tak i jeho aktivní metabolit desmethyldapoxetin (DED) zvýšily přibližně o 50 % ve srovnání s hodnotami po jednotlivé dávce.

Příjem potravy s vysokým obsahem tuků mírně snižuje C_{max} (o 10 %) a mírně zvyšuje AUC dapoxetinu (o 12 %) a mírně prodlužuje čas, za který dapoxetin dosáhne maximální koncentrace. Tyto změny nejsou klinicky významné. Dapoxetin lze užívat buď s jídlem, nebo nalačno.

Distribuce

In vitro se více než 99 % dapoxetinu váže na lidské bílkoviny plazmy. Aktivní metabolit desmethyldapoxetin (DED) je na bílkoviny vázán z 98,5 %. Střední distribuční objem dapoxetinu v ustáleném stavu je 162 l.

Biotransformace

In vitro studie ukazují, že dapoxetin je metabolizován několika enzymovými systémy v játrech a ledvinách, primárně CYP2D6, CYP3A4 a flavinmonooxygenázou (FMO1). Po perorálním podání ¹⁴C-dapoxetinu byl dapoxetin extenzivně metabolizován na mnoho metabolitů převážně následujícími biotransformačními procesy: N-oxidací, N-demethylací, naftylhydroxylací, glukuronidací a sulfatací. Existuje důkaz presystémového first-pass metabolismu po perorálním podání.

Intaktní dapoxetin a dapoxetin-N-oxid byly nejčastěji cirkulující sloučeniny v plazmě. *In vitro* vazebné a transportní studie ukazují, že dapoxetin-N-oxid je inaktivní. Další metabolity, včetně desmethyldapoxetinu a didesmethyldapoxetinu, tvoří méně než 3 % cirkulujících sloučenin v plazmě pocházejících z přípravku. *In vitro* vazebné studie naznačují, že DED je ekvipotentní dapoxetinu a didesmethyldapoxetin má přibližně 50% účinnost oproti dapoxetinu (viz bod 5.1). Expozice nenavázanému DED (AUC a C_{max}) jsou přibližně 50 %, resp. 23 % expoziční nenavázanému dapoxetinu.

Eliminace

Metabolity dapoxetinu byly primárně vylučovány močí jako konjugáty. Nezměněná léčivá látka nebyla v moči detekována. Po perorálním podání má dapoxetin iniciační (dispoziční) poločas přibližně 1,5 hodiny s hladinami v plazmě do 24 hodin po dávce nižšími než 5 % maximálních koncentrací a terminální poločas přibližně 19 hodin. Terminální poločas DED je přibližně 19 hodin.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Metabolit DED se podílí na farmakologickém účinku dapoxetinu, zejména pokud je expozice DED zvýšena. Dále je uveden vzestup parametrů aktivní frakce u některých populací. To je výsledek expozice nenavázanému dapoxetinu a DED. DED je ekvipotentní k dapoxetinu. Odhady předpokládají stejnou distribuci DED do CNS, není to však jisté.

Rasa

Analýza dat klinických farmakologických studií po jednorázovém podání 60 mg dapoxetinu ukázala, že mezi subjekty bělošského, černošského, hispánského a asijského původu není statisticky významný rozdíl. Klinická studie srovnávající farmakokinetiku dapoxetinu u subjektů japonského a bělošského původu ukázala, že u subjektů japonského původu je vzhledem k nižší tělesné hmotnosti o 10 % až 20 % vyšší hladina v plazmě (AUC a maximální koncentrace). Neočekává se, že by tato mírně vyšší expozice měla významný klinický efekt.

Starší muži (ve věku od 65 let)

Analýza dat klinické farmakologické studie po jednorázovém podání 60 mg dapoxetinu ukázala, že nejsou významné rozdíly ve farmakokinetických parametrech (C_{max}, AUC_{inf}, t_{max}) mezi zdravými staršími muži a zdravými mladými muži. Účinnost a bezpečnost nebyly u této populace stanoveny (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Klinická farmakologická studie s jednorázovým podáním 60 mg dapoxetinu byla provedena u pacientů s mírnou (clearance kreatininu [CrCL] 50 až 80 ml/min), se středně těžkou (CrCL 30 až <50 ml/min) a těžkou (CrCL < 30 ml/min) poruchou funkce ledvin a u subjektů s normální funkcí ledvin (CrCL >80 ml/min). Nebyl pozorován jasný trend zvyšování AUC dapoxetinu se zhoršováním funkce ledvin. AUC u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin byla přibližně dvojnásobná oproti AUC u pacientů s normální funkcí ledvin, ačkoli pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin je pouze omezené množství údajů. Farmakokinetika dapoxetinu nebyla hodnocena u pacientů vyžadujících dialýzu (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater je C_{max} nenavázaného dapoxetinu snížena o 28 % a AUC nenavázaného dapoxetinu nezměněna. C_{max} nenavázané aktivní frakce, resp. AUC aktivní frakce (souhrn expozice nenavázanému dapoxetinu a desmethyldapoxetinu) byly sníženy o 30 % resp. 5 %. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je C_{max} nenavázaného dapoxetinu v podstatě nezměněna (snížena o 3 %) a AUC nenavázaného dapoxetinu zvýšena o 66 %. C_{max} nenavázané aktivní frakce nebyla v podstatě změněna, zatímco AUC se zdvojnásobila.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater byla C_{max} nenavázaného dapoxetinu snížena o 42 %, ale AUC nenavázaného dapoxetinu byla zvýšena přibližně o 223 %. C_{max} a AUC aktivní frakce měly podobné změny (viz body 4.2 a 4.3).

Polymorfismus CYP2D6

V klinické farmakologické studii po jednorázovém podání 60 mg dapoxetinu byly plazmatické koncentrace u pomalých metabolizátorů CYP2D6 vyšší než u rychlých metabolizátorů CYP2D6 (přibližně o 31 % vyšší u C_{max} a o 36 % u AUCinf dapoxetinu a o 98 % u C_{max} a o 161 % u AUCinf desmethyldapoxetinu). Aktivní frakce dapoxetinu může být zvýšena přibližně o 46 % pro C_{max} a přibližně o 90 % u AUC. Tento vzestup může vést k vyššímu výskytu a závažnosti nežádoucích účinků závislých na dávce (viz bod 4.2). Bezpečnost dapoxetinu u pomalých metabolizátorů CYP2D6 má zvláštní význam při současném podávání jiných léčivých přípravků, které mohou inhibovat metabolismus dapoxetinu, jako jsou středně účinné a silně účinné inhibitory CYP3A4 (viz body 4.2 a 4.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Úplné hodnocení farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, karcinogenity, závislosti/pravděpodobnosti příznaků z vysazení, fototoxicity a vývojové reprodukční toxicity dapoxetinu bylo provedeno na předklinických druzích (myš, potkan, králík, pes a opice) až do maximálně tolerovaných dávek pro každý druh. Vzhledem k rychlejší biologické přeměně u předklinických druhů než u člověka se znaky farmakokinetické expozice (C_{max} a AUC_{0–24 hod}) při maximální tolerované dávce v některých studiích blíží hodnotám pozorovaným u člověka. Násobky dávky normalizované na tělesnou hmotnost však byly více než 100násobné. V žádné z těchto studií nebyla identifikována klinicky relevantní bezpečnostní rizika pro člověka.

Ve studiích s perorálním podáním nebyl dapoxetin karcinogenní u potkanů při denním podávání po dobu přibližně dva roky při dávkách až 225 mg/kg/den, což představuje přibližně dvojnásobnou expozici (AUC) u mužů, kterým byla podána maximální doporučená dávka pro člověka 60 mg. Dapoxetin podávaný v maximální možné dávce 100 mg/kg po 6 měsíců a 200 mg/kg po 4 měsíce také nezpůsobil tumory u Tg.rasH2 myši. Expozice dapoxetinu v ustáleném stavu u myši po 6měsíčním perorálním podávání 100 mg/kg/den byly nižší než expozice pozorované klinicky po jednorázové dávce 60 mg.

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu, schopnost reprodukce, morfologii pohlavních orgánů u samců nebo samic potkanů a nebyly patrné žádné známky embryotoxicity nebo fetotoxicity u potkanů a králíků. Studie reprodukční toxicity nezahrnovaly studie, které by hodnotily riziko nežádoucích účinků po expozici v perinatálním a postnatálním období.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

monohydrát laktózy

mikrokrytalická celulóza

sodná sůl kroskarmelózy

koloidní bezvodý oxid křemičitý

magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Potahová soustava Opadry II 32K280000 bílá (hypromelosa 2910, monohdrát laktózy, oxid titaničitý, triacetin)

černý oxid železitý (E172)

žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý PVC/PE/PVDC-Al blistr v krabičce

Velikost balení: 2, 3, 4 nebo 6 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEOCHEMIE Ltd., Constantinoupoleos Street 1-10, Limassol 3011, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

PLOTIS 30 mg potahované tablety: 87/541/18-C

PLOTIS 60 mg potahované tablety: 87/542/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 6. 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 11. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 9. 2025