

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZAYON 60 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 60 mg dapoksetine eşdeğer 67,171 mg dapoksetin hidroklorür

Yardımcı madde :

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı): 91,750 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Gri renkli, yuvarlak, bikonveks tablettir.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ZAYON, 18 ile 64 yaş arası erkeklerdeki prematür ejakülasyonun (PE) tedavisinde endikedir.

ZAYON sadece aşağıdaki kriterleri tümünü sağlayan hastalara reçetelenmelidir:

- İntravajinal ejakülasyon gecikme süresi iki dakikadan az olan; ve
- Minimal cinsel uyarı ile penetrasyon öncesinde, penetrasyon anında ya da penetrasyondan kısa bir süre sonra olan ve hastanın arzuladığı süreden önce gerçekleşen persistan veya rekürren ejakülasyon; ve
- PE'nin bir sonucu olarak belirgin kişisel sıkıntı (stres) ya da kişiler arası ilişkilerde zorluk; ve
- Ejakülasyonun kontrolünün zayıf olması; ve
- Son 6 aydaki cinsel birleşme girişimlerinin çoğunda prematür ejakülasyon hikayesi

ZAYON yalnızca, öngörülen cinsel birleşme öncesinde isteğe bağlı tedavi olarak uygulanabilir.

ZAYON, PE tanısı olmayan erkeklerde ejakülasyonu geciktirmek için reçetelenmemelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkin erkekler (18-64 yaş)

Tüm hastalar için önerilen başlangıç dozu gerektiğinde ilişkiden yaklaşık 1 ila 3 saat öncesinde alınan 30 mg'dır. ZAYON ile tedaviye 60 mg ile başlanmamalıdır.

ZAYON günlük olarak sürekli alınan bir tedavi için değildir. ZAYON yalnızca cinsel aktivite planlandığı zaman alınmalıdır. ZAYON 24 saatte bir defadan fazla alınmamalıdır.

30 mg ile alınan bireysel yanıt yetersizse ve hastada orta şiddetli veya şiddetli advers reaksiyonlar ya da prodromal senkop belirtileri görülmemişse doz, gerektiğinde ilişkiden yaklaşık 1 ila 3 saat öncesinde alınan maksimum önerilen doz olan 60 mg'a yükseltilebilir. 60 mg doz ile advers olayların görülme sıklığı ve şiddeti daha fazladır.

Başlangıç dozunda hastada ortostatik reaksiyonlar görülürse, doz 60 mg'a yükseltilmemelidir (bkz. Bölüm 4.4).

ZAYON ile tedaviye devam etmenin gerekliliğini değerlendirmek için, tedavinin ilk dört haftasından sonra (en az 6 doz), ZAYON'un yarar/ risk değerlendirmesi hekim tarafından yapılmalıdır.

ZAYON'un 24 haftadan uzun süreli kullanımındaki etkililik ve güvenliliğiyle ilgili veriler sınırlıdır. Tedaviye devam etme yönünde klinik gereksinim ve ZAYON tedavisinin risk-yarar dengesi en azından altı ayda bir yeniden değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanım içindir.

Tabletlerin, tam dolu, en az bir bardak suyla alınması önerilir. ZAYON yemeklerle birlikte ya da aç karnına alınabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Tedaviye başlamadan önce ortostatik hipotansiyona ilişkim, bölüm 4.4'e bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunması önerilir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda ZAYON kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Orta ve ağır karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B ve C) olan hastalarda ZAYON kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Bu popülasyonda prematür ejakülasyon endikasyonu ile ilgili ZAYON'un herhangi bir kullanımı yoktur.

Geriatrik popülasyon:

ZAYON'un 65 yaş ve üzerindeki hastalardaki etkililik ve güvenliliği gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

CYP2D6 enzimini zayıf metabolize ettiği bilinen ya da potent CYP2D6 inhibitörleriyle tedavi gören hastalar:

CYP2D6 enzimini zayıf metabolize ettiği bilinen ya da Potent CYP2D6 inhibitörleriyle tedavi gören hastalarda ZAYON dozunun 60 mg'a çıkarılması sırasında dikkatli olunması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.2).

Orta dereceli veya potent CYP3A4 inhibisyonu yapan ilaçlarla tedavi gören hastalar:

ZAYON'un potent CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Orta derecede CYP3A4 inhibisyonu yapan ilaçlarla birlikte kullanımda dozlar 30 mg ile sınırlanmalıdır ve dikkatli olunması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.5).

4.3. Kontrendikasyonlar

ZAYON, dapoksetin hidroklorüre ya da ilacın bileşimindeki yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

ZAYON'un, aşağıdaki ciddi kardiyak patolojilerde kullanımı kontrendikedir:

- Kalp yetmezliği (NYHA evre II-IV)
- AV blok ya da hasta sinüs sendromu gibi ileti bozuklukları
- Ciddi iskemik kalp hastalığı
- Ciddi kapak hastalığı
- Senkop hikayesi

Hastanın hikayesinde mani ya da ağır depresyon bulunması

Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile birlikte ya da MAO inhibitörü bir ilaçla tedavinin kesilmesinden sonraki 14 gün içinde kullanımı kontrendikedir. Aynı şekilde, ZAYON uygulanmasından sonraki 7 gün içinde bir MAO inhibitörü uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Tioridazin ile birlikte ya da tioridazin ile tedavinin kesilmesinden sonraki 14 gün içinde kullanımı kontrendikedir. Aynı şekilde, ZAYON uygulanmasından sonraki 7 gün içinde tioridazin

uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Serotonin gerialım inhibitörleri [selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI'lar), serotonin-norepinefrin gerialım inhibitörleri (SNRI'lar), trisiklik antidepresanlar (TCA'lar)] veya serotonerjik etkili diğer tıbbi/bitkisel ürünlerle [örn., L-triptofan, triptanlar, tramadol, linezolid, lityum, sarı kantaron (St. John's Wort-Hypericum perforatum)] birlikte kullanımı ya da bu tıbbi/bitkisel ürünlerin kesilmesinden sonraki 14 gün içinde kullanılması kontrendikedir. Aynı şekilde, ZAYON uygulanmasından sonraki 7 gün içinde bu tıbbi/bitkisel ürünler uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, sakuinavir, telitromisin, nefazadon, nelfinavir, atazanavir, vb. potent CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

Orta ve ağır karaciğer yetmezliği.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel öneriler

ZAYON yalnızca bölüm 4.1 ve 5.1'deki kriterlerin hepsinin bulunduğu prematür ejakülasyonu olan erkeklerde endikedir. ZAYON prematür ejakülasyon tanısı almamış erkeklerde reçete edilmemelidir. Prematür ejakülasyonu olmayan erkeklerde güvenliliği gösterilmemiştir ve prematür ejakülasyonu olmayan erkeklerde ejakülasyonu geciktirici etkileri hakkında veri bulunmamaktadır.

Cinsel fonksiyon bozukluklarının diğer formları:

Tedavi öncesi hastalar erektil disfonksiyon dahil diğer cinsel bozukluklar açısından hekimler tarafından dikkatli bir biçimde incelenmelidirler. ZAYON, PDE5 inhibitörü kullanmakta olan erektil disfonksiyonu olan erkeklerde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Ortostatik hipotansiyon:

Tedaviye başlamadan önce, hekim tarafından ortostatik olaylarla ilgili anamnezin de alındığı dikkatli bir tıbbi inceleme gerçekleştirilmelidir. Tedaviye başlamadan önce ortostatik bir test (yatar durumdayken ve ayaktaiken ölçülen kan basıncı ve nabız sayısı) uygulanmalıdır. Hastada kanıtlanmış bir ortostatik reaksiyona işaret eden bulgular varsa ya da ortostatik bir reaksiyondan kuşulanılıyorsa ZAYON kullanımından kaçınılmalıdır.

Klinik çalışmalarda ortostatik hipotansiyon raporlanmıştır. İlacı reçeteleyen hekim, hastalarında, ayağa kalktıktan hemen sonra sersemlik hissi gibi olası prodromal semptomları tecrübe ederlerse, hemen yere uzanarak başlarını vücudunun diğer bölgelerinden aşağıda tutmalarını ya da başları dizlerinin arasında tutacak şekilde oturarak, semptomlar düzelene kadar bu durumda beklemelerini

öğütlemelidir. Hekim hastasını, uzun süre yatar ya da oturur pozisyonda kaldıysa, aniden ayağa kalkmaması konusunda da bilgilendirmelidir.

İntihar/intihar düşünceleri:

Majör depresif bozukluğu ve diğer psikiyatrik bozuklukları olan çocuk ve adolesanlarda yapılan kısa süreli çalışmalarda SSRI'lar dahil antidepresanlar plaseboyla karşılaştırıldığında, intiharla ilgili düşünce ve intihar riskini arttırdığı bildirilmiştir. Yirmi dört yaşından büyüklerde gerçekleştirilen kısa süreli çalışmalarda ise, antidepresanlar plaseboyla karşılaştırıldığında intiharla ilgili düşünce ve intihar riskinde bir artışa neden olmamıştır. Prematür ejakülasyonun tedavisi için dapoksetin hidroklorür kullanılan klinik çalışmalarda İntihar Değerlendirmesinde Kolombiya Sınıflaması [Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA)], Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Skalası (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) ya da Beck Depresyon Envanteri-II (Beck Depression Inventory-II) ile değerlendirmelerde tedaviye bağlı bir intihara girişimine işaret eden kesin bir belirti görülmemiştir.

Senkop:

Tedavi sırasında senkop ya da baş dönmesi, sersemlik hali, göz kararması gibi senkopun prodromal belirtileri görülebileceğinden hastalar, aralarında araç kullanımı ve kullanımı tehlikeli makinelerin de bulunduğu yaralanmaya neden olabilecek işleri yapmaktan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Bulantı, baş dönmesi/sersemlik hali ve terleme gibi senkopun olası prodromal semptomları ZAYON ile tedavi edilenlerde plaseboya oranla daha sık olarak bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda Holter monitorizasyonu yapılan hastalarda bradikardi veya sinüs arresti ile birlikte görülen bilinç kaybıyla karakterize senkop vakaları etyolojik olarak vazovagal olarak değerlendirilmiş ve büyük çoğunluğu dozun alınmasını izleyen ilk 3 saatte, ilk dozdan sonra veya çalışmayla ilişkili işlemler sırasında (kan alınması, ortostatik manevralar ve kan basıncı ölçümleri gibi) görülmüştür. Bulantı, baş dönmesi, sersemlik hissi, çarpıntı, asteni, konfüzyon ve aşırı terleme gibi olası prodromal semptomlar genel olarak dozun alınmasını izleyen ilk 3 saatte ve sıklıkla senkoptan önce görülmektedir. Hastalar, ZAYON tedavisinin herhangi bir aşamasında prodromal semptomlarla birlikte veya prodromal semptomlar görülmeksizin senkop atağı geçirebilecekleri konusunda uyarılmalıdır.

İlacı reçeteleyen hekimler, hastalarında bilinç kaybına bağlı düşmeler nedeniyle gelişebilecek ciddi hasar olasılığını azaltmak amacıyla, hastalarına tedavi sırasında uygun hidrasyon sağlanmasının önemi ve prodromal bulgu ve semptomları nasıl tanıyabilecekleri konusunda danışmanlık

vermelidir. Hasta olası prodromal semptomları tecrübe ederse, hemen yere yatırılarak başının vücudunun diğer bölgelerinden aşağıda kalması sağlanmalı ya da başını dizlerinin arasında tutacak şekilde oturtularak semptomlar düzeline kadar bu durumda bekletilmelidir. İlacı kullananlar senkop ya da diğer merkezi sinir sistemi etkilerinin görülmesi durumunda, aralarında araç kullanma veya tehlikeli makine kullanma gibi yaralanmaya neden olabilecek durumlardan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.7).

Kardiyovasküler risk faktörü bulunan hastalar

Faz 3 çalışmalara kardiyovasküler hastalığı olanlar dahil edilmemiştir. Senkoptan kaynaklanan kardiyovasküler advers sonuçların riski (kardiyak senkop ve diğer nedenlere bağlı senkop), altta yatan yapısal kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda (örn., kalbin çıkışında dokümanate edilmiş bir obstrüksiyon, kalp kapak hastalığı, karotis stenozu ve koroner arter hastalığı) artmıştır. Bu artmış riskin altta yatan kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda vazovagal senkopa neden olup olmayacağını belirlemek için mevcut veriler yetersizdir.

Keyif verici ilaçlarla birlikte kullanım

Hastalara ZAYON'u, keyif verici (uyuşturucu/uyarıcı) ilaçlarla birlikte kullanmamaları öğütlenmelidir. Seratonerjik etkisi olan ketamin, etilendioksimetamfetamin (MDMA) ve lizerjik asit dietilamid (LSD) gibi keyif verici ilaçlar, ZAYON ile birlikte alındıklarında ciddi advers olaylara yol açabilirler. Bu reaksiyonlar arasında aritmi, hipertermi ve serotonin sendromu bulunmaktadır ve reaksiyonlar bunlarla sınırlı kalmayabilir. ZAYON'un narkotikler ve benzodiazepinler gibi sedatif özellikleri olan keyif verici ilaçlarla birlikte kullanımı somnolans ve baş dönmesi/sersemlik hali gibi belirtileri arttırabilir.

Etanol

Hastalara ZAYON'u alkolle birlikte kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

Alkolün dapoksetinle kombine edilmesi alkolle ilişkili nörokognitif etkileri arttırabilir. Birlikte kullanımda senkop gibi nörokardiyojenik advers olaylarda da artış görülerek kazaen yaralanma riski artar; bu nedenle hastalara ZAYON kullanıyorken, alkol almaktan kaçınmaları tavsiye edilmelidir (bkz Bölüm 4.5 ve 4.7).

Vazodilatasyon özelliği olan tıbbi ürünler

ZAYON, ortostatik toleransta olası bir azalmaya yol açabileceğinden, vazodilatasyona neden olan tıbbi ürünleri (alfa adrenerjik reseptör antagonistleri ve nitratlar gibi) kullanan hastalara dikkatle reçete edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Orta dereceli CYP3A4 inhibisyonu yapan ilaçlar :

Orta derecede CYP3A4 inhibisyonu yapan ilaçlarla birlikte kullanımda 30 mg'lık dozlar aşılmadan dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Potent CYP2D6 inhibitörleri :

Potent CYP2D6 inhibitörleriyle tedavi gören ya da CYP2D6 enzimini zayıf metabolize ettiği bilinen hastalarda dozun 60 mg'a arttırılması, dozla ilişkili advers olayların görülme sıklığını ve şiddetini arttırabilecek şekilde ilaca maruziyet düzeylerini arttırabileceğinden dikkatli olunması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.2, 4.5 ve 5.2).

Mani:

ZAYON mani/hipomani ya da bipolar bozukluk hikayesi olan hastalarda kullanılmamalı ve bu bozukluklara ait semptomların geliştiği hastalarda kullanılıyorsa kesilmelidir.

Konvülsiyon :

SSRI'ların konvülsiyon eşiğini düşürme potansiyeli nedeniyle, ZAYON kullanımı sırasında konvülsiyon görülen herhangi bir hastada ilacın kullanımı kesilmeli ve unstabil epilepsisi olan hastalarda ZAYON kullanımından kaçınılmalıdır. Epilepsisi kontrol altındaki hastalar yakından izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

ZAYON 18 yaş altı bireylerde kullanılmamalıdır.

Depresyon ve/veya psikiyatrik bozukluklar :

Depresyonun altta yatan bulgu ve semptomları bulunan hastalar, ZAYON ile tedaviye başlamadan önce tanımlanmamış bir depresif bozukluğun olup olmadığını ortaya çıkarmak için değerlendirilmelidir. ZAYON'un SSRI'lar ve SNRI'lar dahil antidepresanlarla birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). ZAYON ile prematür ejakülasyonu tedavi etmek için devam etmekte olan bir depresyon ya da anksiyete tedavisinin kesilmesi önerilmez. ZAYON şizofreni gibi psikiyatrik bir hastalığı olan ya da komorbid depresyonu olan erkeklerde, depresyon ile ilişkili semptomlarda kötüleşme halinde, bu durumun altta yatan psikiyatrik hastalığın mı, uygulanan ilaç tedavisinin mi bir sonucu olduğu ayırt edilemeyeceği için kullanılmamalıdır. Hekimler hastalarını, herhangi bir zaman gelişebilecek ve kendilerini sıkıntıya sokan düşünce ya da hislerini bildirmeleri konusunda teşvik etmeli ve tedavi sırasında depresyon ile ilişkili bulgu ve semptomlar görülürse ZAYON uygulamasına son vermelidir.

Hemoraji:

SSRI'ların kullanımı ile kanama anormallikleri bildirilmiştir. Kanama ya da pıhtılaşma bozukluğu hikayesi olan hastalarda ve özellikle trombosit fonksiyonlarını etkileyen ilaçlarla (örn., atipik antipsikotikler ve fenotiyazinler, asetil salisilik asit, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar [NSAİ ilaçlar], anti-trombosit ajanlar) veya antikoagülanlar ile (örn. varfarin) ZAYON'un birlikte kullanımında dikkatli olunması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.5).

Böbrek yetmezliği :

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda ZAYON kullanımı önerilmez; hafif ya da orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda ise dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Yoksunluk etkileri:

Kronik depresyonun tedavisi için uzun süreli SSRI kullanımının ani olarak kesilmesinin şu semptomlara neden olduğu bildirilmiştir: disforik mizaç, irritabilite, ajitasyon, baş dönmesi, duyuusal bozukluklar (örn., elektrik çarpması hissi tarzında paresteziler), anksiyete, konfüzyon, baş ağrısı, letarji, emosyonel labilite, insomnia ve hipomani.

Prematür ejakulasyonu olanlarda 62 gün süreyle 60 mg dapoksetinin günlük ya da gerektiğinde kullanımı şeklinde tasarlanmış bir çift kör klinik çalışmada günlük doz uygulanan gruptan plasebo uygulanan gruba geçen hastalarda geri çekilme sendromu ya hiç görülmemiş ya da hafif- orta dereceli uykusuzluk ve baş dönmesi gibi hafif çekilme belirtileri bildirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Göz rahatsızlıkları:

Midriyazis ve göz ağrısı gibi etkiler ZAYON kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Yükselmiş göz içi basıncı ya da dar açılı glokom riski olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Laktoz intoleransı:

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler

Monoamin oksidaz inhibitörleriyle etkileşim potansiyeli:

SSRI ilaçları, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile birlikte kullanan hastalarda aralarında hipertermi, rijidite, myoklonus, vital bulgulara olası hızlı oynamalar ile seyreden otonom instabilite ile deliryum ve komaya ilerleyebilen ileri ajitasyonu da içeren mental durum değişikliklerinin de bulunduğu ciddi, bazen fatal olabilen reaksiyonlar rapor edilmiştir. Bu

reaksiyonların, SSRI bir ilacı bıraktıktan kısa bir süre sonra MAO inhibitörleri kullanmaya başlayan hastalarda da görülebildiği bildirilmiştir. Bazı vakalar nöroleptik malign sendroma benzeyen özelliklerle kendisini göstermiştir. SSRI ilaçlarla MAO inhibitörlerinin bir arada kullanımını inceleyen hayvan verileri, bu ilaçların kan basıncının yükseltilmesi ve davranışsal eksitasyonunun uyarılması açısından sinerjik etkili olabileceğini öngörmektedir. Bu nedenle ZAYON, MAO inhibitörleriyle birlikte ya da bir MAO inhibitörü ilacın bırakılmasından sonraki 14 gün içinde kullanılmamalıdır. Aynı şekilde, ZAYON uygulanmasından sonraki 7 gün içinde bir MAO inhibitörü uygulanmamalıdır (bkz Bölüm 4.3).

Tioridazin ile etkileşim potansiyeli :

Tioridazin monoterapisi, ciddi ventriküler aritmilerle ilişkili QTc intervalinde uzamaya neden olur. ZAYON gibi CYP2D6 izoenzimini inhibe eden tıbbi ürünler, tioridazinin metabolizmasını inhibe ederek tioridazinin plazma düzeylerinin yükselmesine neden oluyormuş gibi durmaktadır. Bu nedenle, QTc intervalinde uzama etkisini arttırmaları beklenir. ZAYON, tioridazin ile birlikte ya da tioridazinin bırakılmasından sonraki 14 gün içinde kullanılmamalıdır. Aynı şekilde, ZAYON uygulanmasından sonraki 7 gün içinde tioridazin uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Serotonerjik etkili tıbbi/bitkisel ürünler:

Diğer SSRI ilaçlar gibi ZAYON da, serotonerjik etkileri olan tıbbi/bitkisel ürünlerle [MAO inhibitörleri, L-triptofan, triptanlar, tramadol, linezolid, SSRI ilaçlar, SNRI ilaçlar, lityum ve sarı kantaron (St.John's Wort, Hypericum perforatum)] ile birlikte kullanıldığında serotoninle ilişkili etkilere neden olabilir. ZAYON, diğer SSRI ilaçlar, MAO inhibitörleri ya da diğer serotonerjik etkileri olan tıbbi/bitkisel ürünlerle birlikte veya bu tıbbi/bitkisel ürünlerin kesilmesinden sonraki 14 gün içinde kullanılmamalıdır. Aynı şekilde ZAYON uygulanmasından sonraki 7 gün içinde bu tıbbi/bitkisel ürünler uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Merkezi sinir sistemi üzerinde etkili tıbbi ürünler:

ZAYON'un prematür ejakülasyonu olan hastalarda merkezi sinir sistemi üzerinde etkili tıbbi ürünlerle (örn., antiepileptikler, antidepresanlar, antipsikotikler, anksiyolitikler, sedatif hipnotikler) birlikte kullanımı sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, ZAYON'un bu tür bir tıbbi ürünle kullanımı gerektiğinde dikkatli olunması önerilir.

Farmakokinetik etkileşimler

Birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin dapoksetinin farmakokinetiğine etkileri:

İnsanlarda karaciğer, böbrekler ve barsak mikrozomlarında yapılan *in vitro* çalışmalar dapoksetinin

primer olarak CYP2D6, CYP3A4 ve flavin mono-oksijenaz 1 (FMO1) enzimleri tarafından metabolize edildiğini göstermektedir. Bu nedenle, bu enzimlerin inhibitörleri dapoksetinin klirensini azaltabilir.

CYP3A4 inhibitörleri:

Potent CYP3A4 inhibitörleri:

Ketokonazol (7 gün süreyle günde iki defa 200 mg) kullanımı dapoksetinin (tek doz 60 mg) C_{max} değerini % 35 ve AUC_{inf} değerini % 99 arttırmıştır. Bağlanmamış dapoksetinin ve desmetildapoksetinin de katkısı dikkate alındığında, potent CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında aktif fraksiyonun C_{max} düzeyi yaklaşık % 25 artabilir ve AUC değerleri ikiye katlanabilir. Aktif fraksiyonun C_{max} düzeyi ve AUC değerlerindeki yükselmeler, özellikle fonksiyonel CYP2D6 enziminin bulunmadığı popülasyonda, yani CYP2D6 yavaş metabolize edicilerde ya da CYP2D6 enziminin potent inhibitörleriyle kombine kullanımda daha da belirgin olabilir. Bu nedenle ZAYON'un ketokonazol, itraconazol, ritonavir, sakuinavir, telitromisin, nefazadon, nelfinavir ve atazanavir gibi potent CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Orta derecede CYP3A4 inhibisyonu yapan ilaçlar:

Orta derecede CYP3A4 inhibisyonu yapan ilaçlarla (örn., eritromisin, klaritromisin, flukonazol, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamil, diltiazem) birlikte kullanım, özellikle CYP2D6 enzimini yavaş metabolize edenlerde olmak üzere, dapoksetin ve desmetildapoksetin maruziyetinde önemli artışlara neden olabilir. Bu ilaçlardan herhangi biriyle birlikte kullanımda, maksimum dapoksetin dozları 30 mg olmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve aşağısı).

Bu önlemler, genotipleme ya da fenotipleme yöntemiyle hastanın "CYP2D6 enzimini yoğun metabolize eden" olarak doğrulanmadığı durumlarda her hasta için geçerlidir. CYP2D6 enzimini yoğun metabolize eden olduğu doğrulanan hastalarda dapoksetinin potent CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında maksimum doz olarak 30 mg'lık dozların kullanılması ve orta dereceli CYP3A4 inhibisyonu yapan ilaçlarla birlikte 60 mg'lık dozlarda kullanıldığında dikkatli olunması önerilir.

Potent CYP2D6 inhibitörleri:

Fluoksetinin (7 gün süreyle 60 mg/gün) kullanımı dapoksetinin (tek doz 60 mg) C_{max} değerini % 50 ve AUC_{inf} değerini % 88 arttırmıştır. Bağlanmamış dapoksetinin ve desmetildapoksetinin de katkısı dikkate alındığında, potent CYP2D6 inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında aktif

fraksiyonun C_{max} düzeyi yaklaşık % 50 artabilir ve AUC değerleri ikiye katlanabilir. Aktif fraksiyonun C_{max} düzeyi ve AUC değerlerindeki yükselmeler, CYP2D6 enzimini yavaş metabolize edenlerde beklenen yükselmelerle benzerdir ve dozla ilişkili advers olayların görülme insidansı ve şiddetinde bir artışla sonuçlanabilir (bkz. Bölüm 4.4).

PDE5 inhibitörleri:

ZAYON, ortostatik toleransta olası bir azalmaya yol açabileceğinden, PDE5 inhibitörü kullanan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Dapoksetinin (60 mg) farmakokinetiği, tadalafil (20 mg) ve sildenafil (100 mg) ile kombine kullanıldığı tek doz çapraz bir çalışmada değerlendirilmiştir. Tadalafil, dapoksetinin farmakokinetiğini etkilememiştir. Sildenafil ise dapoksetinin farmakokinetiğinde, klinik açıdan anlamlı etkileşimlere neden olması beklenmeyecek ölçüde hafif değişikliklere yol açmıştır (AUC_{inf} değerlerinde % 22 ve C_{max} değerlerinde % 4 artış). Buna rağmen ZAYON ortostatik toleransta olası bir azalma nedeniyle, PDE5 inhibitörü kullanan hastalara dikkatle reçete edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

ZAYON ile PDE5 inhibitörlerinin bir arada kullanımı ortostatik hipotansiyona yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4). ZAYON'un, hem prematür ejakülasyonu, hem de erektil disfonksiyonu olan erkeklerde ZAYON ile PDE5 inhibitörlerinin bir arada kullanımındaki etkililik ve güvenliliği gösterilmemiştir.

Dapoksetinin birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin farmakokinetiğine etkileri

Tamsulosin:

Günlük dozlarda tamsulosin alanlarda, tek ya da multipl dozlarda 30 mg veya 60 mg dapoksetin alınması, tamsulosinin farmakokinetiğinde değişikliğe neden olmaz. ZAYON'un tamsulosin alan hastaların tedavisine eklenmesi ortostatik profilde bir değişikliğe yol açmamış ve tamsulosinin tek başına kullanılmasıyla, 30 ya da 60 mg dozunda ZAYON ile kombine kullanımı arasında ortostatik etkiler açısından bir fark görülmemiştir; ancak ortostatik toleransta olası bir azalma nedeniyle alfa adrenerjik reseptör antagonisti almakta olan hastalara ZAYON dikkatli reçetelenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

CYP2D6 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler:

Dapoksetinin multipl dozları (6 gün süreyle 60 mg/gün) sonrasında tek doz 50 mg desipramin kullanımı, desipramin monoterapisine göre, desipraminin ortalama C_{max} değerini %11 ve AUC_{inf} değerini % 19 oranında arttırmıştır. Dapoksetin CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçların plazma konsantrasyonlarında benzer bir artışa yol açabilir. Bu durumun klinikle ilişkisi düşük olasılıktadır.

CYP3A4 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler:

Dapoksetinin multipl dozları (6 gün süreyle 60 mg/gün), midazolamın (tek doz 8 mg) AUC_{inf} değerini yaklaşık % 20 oranında (-%60 ile +%18 arasında) azaltmıştır. Bu durumun klinikle ilişkisi olasılıkla çoğu hastada düşüktür. CYP3A etkinliğindeki artışın, dar bir terapötik penceresi olan ve esas olarak CYP3A tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerle birlikte kullanan bazı bireylerde klinikle ilişkisi olabilir.

CYP2C19 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler

Dapoksetinin multipl dozları (6 gün süreyle 60 mg/gün) sonrasında tek dozda 40 mg omeprazol kullanımı, omeprazolün farmakokinetiğini etkilememiştir. Dapoksetinin diğer CYP2C19 substratlarının farmakokinetiğini etkilemesi olası değildir.

CYP2C9 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler:

Dapoksetinin multipl dozları (6 gün süreyle 60 mg/gün) sonrasında tek doz 5 mg gliburid kullanımı, gliburidin farmakokinetiğini ya da farmakodinamisini etkilememiştir. Dapoksetinin, diğer CYP2C9 substratlarının farmakokinetiğini etkilemesi olası değildir.

Varfarin ve koagülasyonve/veya trombosit fonksiyonlarını etkilediği bilinen tıbbi ürünler:

Varfarinin kronik kullanımı ile ZAYON'un birlikte kullanımını değerlendiren veri bulunmamaktadır; bu nedenle kronik varfarin kullanan hastalarda ZAYON kullanımında dikkat edilmesi gerekir (bkz Bölüm 4.4). Yapılan bir farmakokinetik çalışmada dapoksetin (6 gün süreyle 60 mg/gün) tek dozda 25 mg kullanılan varfarinin farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini (PT veya INR) etkilememiştir.

SSRI'leri ile kanama anormallikleri olduğuna dair bildirimler vardır (bkz. Bölüm 4.4).

Etanol:

Tek doz olarak 0.5 g/kg (yaklaşık iki içecek) etanol kullanımı, dapoksetinin (tek doz 60 mg) farmakokinetiğini etkilememiştir; ancak etanolla birlikte alınan dapoksetin somnolansı arttırmış ve hastaların kendilerinin değerlendirdiği uyanıklık durumunu önemli derecelerde azaltmıştır. Dapoksetinin etanolla birlikte uygulandığında, kognitif bozukluğu değerlendiren farmakodinamik ölçümlerde de (Parmak Uyanıklık Hızı, Sayı Sembol Yer Değiştirme Testi) aditif bir etki görülmüştür. Alkol ile dapoksetin bir arada alındıklarında baş dönmesi, sersemlik hali, reflekslerde yavaşlama ya da karar vermeyle ilgili değişiklikler gibi advers etkilerin görülme olasılığı ya da şiddetleri artar. Alkolün dapoksetinle kombine edilmesi alkolle ilişkili etkileri arttırabilir ve senkop gibi nörokardiyojenik advers olaylarda artış görülerek kazaen yaralanma riski artar; bu nedenle hastalara ZAYON kullanırken, alkol almaktan kaçınmaları tavsiye

edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.7).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Dapoksetin ile yalnızca erişkin popülasyonda etkileşim çalışması yapılmıştır.

Pediyatrik popülasyon :

Dapoksetin ile pediyatrik popülasyonda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

ZAYON'un kadınlarda kullanım endikasyonu bulunmamaktadır.

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Bu konuda ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Dapoksetin için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Dapoksetin ya da metabolitlerinin insan sütüyle salgılanıp salgılanmadıkları bilinmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme yeteneği, fertilite ya da üreme organları üzerinde bir etki görülmemiş ve embriyotoksisite ya da fetotoksisiteye işaret eden herhangi bir advers işarete rastlanmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Dapoksetinin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri çok az ya da orta derecelidir. Klinik çalışmalarda dapoksetin kullananlarda sersemlik hali, dikkatte bozulma, senkop, görmede bulanıklık ve somnolans bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar, aralarında araç ve kullanımı tehlikeli makinelerin de bulunduğu senkop ya da diğer merkezi sinir sistemiyle ilgili etkiler oluştuğunda hasar oluşturabilecek durumlardan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

Alkolün dapoksetinle kombine edilmesi alkolle ilişkili nörokognitif etkileri arttırabilir. Birlikte

kullanımda senkop gibi nörokardiyojenik advers olaylarda da artış görülerek kazaen yaralanma riski artar; bu nedenle hastalara ZAYON kullanırken, alkol almamaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profil özeti

Klinik çalışmalarda senkop ve ortostatik hipotansiyon listelenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Faz 3 klinik çalışmalar sırasında en sık rapor edilen advers ilaç reaksiyonları şunlardı ve dozla ilişkiliydi: Bulantı (30 mg ve 60 mg dapoksetin gruplarında sırasıyla %11.0 ve %22.2), baş dönmesi (%5.8 ve %10.9), baş ağrısı (%5.6 ve %8.8), diyare (%3.5 ve %6.9), insomnia (%2.1 ve %3.9) ve yorgunluk (%2.0 ve %4.1). İlacın kesilmesine neden olan advers olaylardan en sık görülenleri bulantı (dapoksetin ile tedavi alanların % 2.2'sinde) ve baş dönmesi (dapoksetin ile tedavi alanların % 1.2'sinde) idi.

Dapoksetinin güvenilirliği, çift kör, plasebo kontrollü beş çalışmada prematür ejakülasyonu olan 4224 hastada araştırılmıştır. Çalışmalara katılan 4224 denegin 1616'sına 30 mg dozunda dapoksetin gerektikçe ve 2608'sına 60 mg dozunda dapoksetin gerektikçe veya günde tek doz olarak uygulanmıştır.

Klinik çalışmalarda dapoksetin tedavisi uygulananlarda bildirilen advers ilaç reaksiyonları aşağıda listelenmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ile $< 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın : İnsomnia, anksiyete, ajitasyon, huzursuzluk, libido azalması, anormal rüyalar
Yaygın olmayan: Depresyon, depresif ruh hali, sinirlilik, kabus görme, uyku bozukluğu, dış gıcırdatma, öforik mizaç, kayıtsızlık hissi, apati, mizaç değişikliği, uyku başlangıcındaki insomnia, uyku ortası insomnia, anorgazmi, konfüzyonel durum, hipervijilans, anormal düşünce, dezoryantasyon, libido kaybı

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı
Yaygın: Uykuya meyil, dikkat bozukluğu, tremor, parestezi
Yaygın olmayan: Tat bozukluğu, hypersomnia, letarji, sedasyon, bilinç baskılanması, vazovagal

senkop, postural baş dönmesi, akatizi

Seyrek: Egzersize bağlı baş dönmesi, ani uyku bastırması

Göz hastalıkları

Yaygın: Görmede bulanıklık

Yaygın olmayan: Midriyazis (bkz. Bölüm 4.4), göz ağrısı, görsel bozukluklar

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Çınlama

Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Sinüs arresti, sinüs bradikardisi, taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın : Yüzde kızarma

Yaygın olmayan : Yüzde sıcaklıkla birlikte kızarma, hipotansiyon, sistolik hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın : Sinüs konjesyonu, esneme

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Bulantı

Yaygın : Diyare, ağız kuruluğu, kusma, karın ağrısı, üst karında ağrı, dispepsi, flatulans, midede rahatsızlık hissi, karında distansiyon, konstipasyon

Yaygın olmayan : Karında rahatsızlık hissi, epigastrik rahatsızlık hissi

Seyrek : Acil defekasyon ihtiyacı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Hiperhidrozis

Yaygın olmayan : Kaşıntı, soğuk terleme

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın : Eretil disfonksiyon

Yaygın olmayan: Ejakülasyonun gerçekleşmemesi, erkek genital organ parestezisi, erkek orgazm bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Halsizlik, irritabilite

Yaygın olmayan : Asteni, sıcak hissetme, gergin hissetme, anormal hissetme, içkili hissetme

Araştırmalar

Yaygın : Kan basıncında yükselme

Yaygın olmayan : Kalp hızında artış, diyastolik kan basıncında yükselme, ortostatik kan basıncında yükselme

9 aylık uzun dönem açık uçlu çalışmada raporlanan ilaç yan etkileri, çift kör çalışmalarda yapılanlar ile tutarlı olup ilave bir yan etki raporlanmamıştır.

Seçilen yan etkilerin tanımı

Klinik çalışmalarda Holter monitorizasyonu yapılan hastalarda bradikardi veya sinüs arresti ile birlikte görülen bilinç kaybıyla karakterize senkop vakaları ilaçla ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Vakaların büyük çoğunluğu dozun alınmasını izleyen ilk 3 saatte, ilk dozdan sonra veya çalışmayla ilişkili işlemler sırasında (kan alınması, ortostatik manevralar ve kan basıncı ölçümleri gibi) görülmüştür. Senkoptan önce sıklıkla prodromal semptomlar görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Faz 3 çalışmalarda önerilen dozlardan yüksek dozlarla tedavi edilen hastalarda daha sık olmasıyla gösterildiği üzere senkop ve olası senkopla ilişkili prodromal semptomlar dozla ilişkilidir.

Klinik çalışmalarda ortostatik hipotansiyon bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Dapoksetinin klinik geliştirme programlarında, çalışmalara katılan popülasyona bağlı olarak değişen sıklıkta bilinç kaybı ile karakterize senkop bildirilmiştir; senkop sıklığı, Faz 3 plasebo kontrollü klinik çalışmalarda % 0.06 (30 mg) ile % 0.23 (60 mg) arasında değişirken, prematür ejakülasyonu olmayan sağlıklı gönüllülerde yapılan Faz 1 çalışmalarda % 0.64 olarak bildirilmiştir.

Uzun süreli (9 ay) açık etiketli çalışmalarda raporlanan advers ilaç reaksiyonları da çift-kör çalışmalarda bildirilenlerle paraleldir ve ek bir advers ilaç reaksiyonu bildirilmemiştir.

Diğer özel popülasyonlar

Potent CYP2D6 inhibitörleri alan veya CYP2D6 enzimini zayıf metabolize ettiği bilinen hastalarda dozun 60 mg'a çıkarılmasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.4, 4.5 ve 5.2).

Yoksunluk etkileri

Kronik depresyonun tedavisi için uzun süreli SSRI kullanımının ani olarak kesilmesinin şu semptomlara neden olduğu bildirilmiştir: disforik mizaç, irritabilite, ajitasyon, baş dönmesi, duyuusal bozukluklar (örn, elektrik çarpması hissi tarzında paresteziler), anksiyete, konfüzyon, baş ağrısı, letarji, emosyonel labilite, insomnia ve hipomani.

Dapoksetinin günlük ya da gerektiğinde kullanımı şeklinde tasarlanmış bir güvenlik çalışmasında,

62 gün kullanım sonrası plasebo uygulanan gruba geçen deneklerdeki hafif-orta dereceli insomnia ve baş dönmesi gibi çekilme belirtileri baştan beri plasebo uygulananlara göre hafifçe daha yüksek olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

Dapoksetin ile gerçekleştirilen bir klinik farmakoloji çalışmasında 240 mg'a kadar olan günlük dozlarda (3 saat arayla verilen iki 120 mg'lık doz) beklenmeyen bir advers olaya rastlanmamıştır. Genel olarak, SSRI ilaçlarla olan doz aşımı belirtileri somnolans, bulantı-kusma gibi gastrointestinal bozukluklar, taşikardi, tremor, ajitasyon ve baş dönmesi gibi serotonin tarafından oluşturulan advers reaksiyonlardan ibarettir.

Doz aşımı durumunda, gerektiği ölçüde standart destekleyici önlemler alınmalı ve uygulanmalıdır. Dapoksetin hidroklorürün proteinlere yüksek oranda bağlanma özelliği ve büyük bir dağılım hacmi olması nedeniyle, doz aşımı durumunda zorlu diürez, diyaliz, hemoperfüzyon ve kan değişimi gibi yöntemlerin faydalı olması olası değildir. ZAYON'un bilinen spesifik bir antidotu bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Ürolojikler

ATC kodu: G04BX14

Etki mekanizması

Dapoksetin, IC₅₀ değerleri 1.12 nM olan güçlü bir selektif serotonin gerilim inhibitörü (SSRI) ilaçtır; insanlardaki majör metabolitleri desmetildapoksetin (IC₅₀ <1.0 nM) ve didesmetildapoksetin (IC₅₀ = 2.0 nM) eşdeğer güçteyken dapoksetin-N-oksit daha az güçlü (IC₅₀ = 282 nM) serotonin

gerialım inhibisyonu yapar.

İnsanlarda ejakülasyon esas olarak sempatik sinir sistemince yönetilmektedir. Ejakülasyon yolağı, başlangıç olarak beyindeki bir dizi nükleusun (medial preoptik ve paraventriküler nükleuslar) etkisi altındaki beyin sapı tarafından yönetilen ve bir spinal refleks merkezinden orijin alır.

Dapoksetinin prematür ejakülasyondaki etkisinin nöronlardaki serotonin geri alımının inhibisyonu ardından nörotransmitterin presinaptik ve postsinaptik reseptörlerde etkisinin potensiyalize olması yoluyla olduğuna inanılmaktadır.

Sıçanlarda dapoksetin ejakülatuar dışarı fırlatma refleksini, supraspinal seviyedeki lateral paragigantoselüler nükleus (LPGi) üzerinde etki ederek inhibe eder. Seminal vezikülleri, vas deferensi, prostatı, bulboüretral kasları ve mesane boynunu innerve eden postgangliyonik sempatik lifler, bu yapıların koordineli bir şekilde kasılmasını sağlayarak ejakülasyonun oluşmasını sağlar. Dapoksetin sıçanlarda bu ejakülatuar refleksi modüle eder.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Dapoksetinin prematür ejakülasyonun tedavisindeki etkinliği toplam 6081 deneğin randomize edildiği çift kör, plasebo kontrollü beş klinik çalışmayla gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilenler 18 yaş ve üzerindeydi, çalışmaya alınmadan önceki 6 aylık dönemdeki cinsel ilişki deneyimlerinin çoğunda bir prematür ejakülasyon hikayesi bulunuyordu. Prematür ejakülasyon DSM-IV tanı kriterlerine göre belirlenmişti: kısa ejakülasyon süresi (dört çalışmada saat durdurma yöntemiyle ölçülen intravajinal ejakülasyon gecikme (latens) süresinin [IELT; vajinal penetrasyondan intravajinal ejakülasyona kadar geçen süre] 2 dakika veya daha kısa olması şeklinde belirlenmiştir), ejakülasyon üzerindeki kontrolün zayıf olması, duruma bağlı belirgin sıkıntı ya da ilişki kurma zorluğu olması.

Eretil disfonksiyon dahil diğer cinsel bozuklukların olduğu bireyler ya da prematür ejakülasyon nedeniyle diğer farmakoterapi formlarını kullananlar çalışmalara dahil edilmemiştir.

Tüm randomize çalışmaların sonuçları birbiriyle tutarlı bulunmuştur. Etkinlik 12 hafta tedaviden sonra görülmüştür. Çalışmalardan birinde çalışmaya hem Avrupa Birliği'nden (AB), hem de AB dışından hastalar dahil edilmiş ve tedavi süresi 24 hafta olarak tutulmuştur. Bu çalışmaya, 385'i plasebo, 388'i gerektiğinde 30 mg dapoksetin alacak şekilde ve 389'u gerektiğinde 60 mg dapoksetin alacak şekilde toplam 1162 denek randomize edilmiştir. Aşağıdaki tabloların ilkinde tüm tedavi gruplarında çalışma sonundaki ortalama ve medyan IELT'ler, ikincisinde ise çalışma sonunda ortalama IELT süresinde en azından spesifik bir düzey sağlanan deneklerin kümülatif dağılımı gösterilmiştir. Diğer çalışmalarda ve 12'inci haftanın havuzlanmış analizinde tutarlı

sonuçlar görülmüştür.

Tablo 1: Çalışma sonunda bulunan en küçük kareler yöntemine göre ortalama ve medyan IELT süreleri*

Ortalama IELT	Plasebo	Dapoksetin 30 mg	Dapoksetin 60 mg
Ortanca	1.05 dk.	1.72 dk.	1.91 dk.
Plasebodan farklılık [%95 Güven Aralığı]		0.6 dk.** [0.37,0.72]	0.9 dk.** [0.66,1.06]
En küçük kareler yöntemine göre ortalama	1.7 dk.	2.9 dk.	3.3 dk.
Plasebodan farklılık [%95 Güven Aralığı]		1.2 dk.** [0.59,1.72]	1.6 dk.** [1.02,2.16]

* Başlangıçtan sonra değeri olmayan hastalar için başlangıç değerleri ileri doğru taşınmıştır.

**Farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (P-değeri ≤ 0.001).

Tablo 2: Çalışma sonunda ortalama IELT süresinde en azından spesifik bir düzey sağlanan denekler*

IELT (dk.)	Plasebo %	Dapoksetin 30 mg %	Dapoksetin 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

*Başlangıçtan sonra değeri olmayan hastalar için başlangıç değerleri ileri doğru taşınmıştır.

IELT'deki uzamanın boyutu başlangıçtaki IELT ile ilişkilidir ve denekler arasında farklılıklar

göstermektedir. Dapoksetin tedavisinin klinikle ilişkisi daha sonra gerçekleştirilen birçok hasta bildirimleri ve yanıt verenlerin analiziyle de gösterilmiştir.

Ejakülasyonun kontrolünde en az iki kategori artış ve ejakülasyonla ilişkili sıkıntıda en az bir kategorilik bir azalma görülen hastalar "tedaviye yanıt veren" birey olarak tanımlanmıştır. Çalışmanın 12 ya da 24'üncü haftasında her iki dapoksetin grubunda yer alan deneklerin plaseboya oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlası tedaviye yanıt vermiştir. Onikinci haftada yanıt verenlerin oranı (havuzlanmış analiz) dapoksetin 30 mg (% 11.1- % 95GA [7.24; 14.87]) ve 60 mg (% 16.4- % 95GA [13.01; 19.75]) alanlarda plasebo alanlara göre daha yüksek orandaydı.

Tedavi gruplarındaki deneklerden çalışmanın başlangıcından itibaren prematür ejakülasyonlarını "Değişikliğin Klinik Global İzlenimi" [Clinical Global Impression of Change; (CGIC)] sonuç ölçümlerine göre "daha fazla iyileşme"den "daha fazla kötüleşme"ye değişen aralıkta karşılaştırmaları istenerek dapoksetinin tedavi etkisinin klinikle ilişkisi belirlenmiştir. Çalışma sonunda deneklerin %28.4 (30 mg grubu) ve % 35.5'u (60 mg grubu) durumlarını "daha iyi" veya "çok daha iyi" olarak belirtirken bu oran plasebo alanlarda %14'te kalmıştır. Durumlarını "biraz daha iyi" olarak belirtenlerin oranı dapoksetin 30 mg alanlarda %53.4, 60 mg alanlarda %65.6 iken, bu oran plasebo alanlarda %28.8'de kalmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Dapoksetin oral uygulama sonrası hızla emilir, hemen tümüyle plazma proteinlerine bağlı olarak hızlı bir dağılıma uğrar, karaciğer ve böbreklerdeki multipl enzim sistemleri tarafından metabolize edildikten sonra idrarla konjuge metabolitler şeklinde elimine edilir. Eliminasyonu hızlıdır ve oral yoldan uygulama sonrası terminal yarılanma ömrü 19.3 saattir.

Emilim:

Dapoksetin oral uygulama sonrası, tabletin alınmasından sonra yaklaşık 1-2 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{max}) ulaşılacak şekilde hızla emilir. Mutlak biyoyararlanımı %42'dir (%15 ila %76 aralığında) ve 30 mg ile 60 mg dozlar arasında maruziyette (AUC and C_{max}) dozla orantılı artışlar görülmüştür. Birden fazla doz alımı durumunda hem dapoksetinin, hem de aktif metaboliti desmetildapoksetinin (DED) AUC değerleri, tek dozda alınmasına göre yaklaşık %50 daha yüksek olmaktadır.

Yağ oranı yüksek yemekle birlikte alınması dapoksetinin C_{max} değerini hafifçe (%10) azaltmış ve pik plazma konsantrasyonuna (AUC) ulaşma zamanını hafifçe (%12) uzatmıştır. Bu değişiklikler klinik olarak anlamlı değildir. ZAYON yemeklerle birlikte ya da yemek haricinde alınabilir.

Dağılım:

In vitro koşullarda dapoksetinin % 99'dan fazlası insan serum proteinlerine bağlıdır. Aktif metabolit olan desmetildapoksetinin (DED) % 98.5'i proteinlere bağlıdır. Dapoksetinin ortalama kararlı düzey dağılım hacmi 162 litredir.

Biyotransformasyon:

Yapılan *in vitro* çalışmalar dapoksetinin esas olarak CYP2D6, CYP3A4 ve flavin mono- oksijenaz (FMO-1) olmak üzere karaciğer ve böbreklerdeki multipl enzim sistemleri ile metabolize olduğu göstermiştir. ^{14}C -dapoksetin oral yoldan uygulama sonrasında, N-oksidasyon, N-demetilasyon, naftil hidroksilasyon, glukuronidasyon ve sülfatlanma şeklinde metabolize olur. Oral uygulama sonrası presistemik ilk geçiş etkisine işaret eden kanıtlar bulunmaktadır.

İntakt dapoksetin ve dapoksetin-N-oksid plazmada dolaşan majör maddeler olarak bulunmuştur. Yapılan bir seri *in vitro* bağlanma ve taşınma çalışmasında dapoksetin-N-oksid metabolitinin aktif olmadığını göstermiştir. Diğer metabolitler arasında dolaşımdaki tıbbi ilaçla ilişkili maddelerin %3'ünden azını oluşturan desmetildapoksetin ile didesmetildapoksetin bulunmaktadır. *In vitro* bağlanma çalışmalarında desmetildapoksetinin (DED) dapoksetinle eşit potense sahip olduğu ve desmetildapoksetinin dapoksetininin potensinin %50'sine sahip olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bağlanmamış DED'e olan maruziyet oranını gösteren AUC ve C_{max} değerleri serbest dapoksetin maruziyetinin sırasıyla yaklaşık %50 ve %23'ü kadardır.

Eliminasyon:

Dapoksetin esas olarak idrarla konjuge metabolitler şeklinde elimine edilir. İdrarda değişmeden atılan aktif madde tespit edilememiştir. Oral uygulamadan sonra dapoksetinin, uygulama sonrası 24 saatte pik plazma konsantrasyonları %5'ten düşük ve terminal yarı ömrü yaklaşık 19 saat olacak şekilde yaklaşık 1.5 saatlik bir başlangıç (dispozisyon) yarı ömrü vardır. Oral uygulanma sonrası DED'in terminal yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum :

Konu ile ilgili bir bilgi mevcut değildir.

Özel popülasyonlardaki farmakokinetik özellikler:

DED metaboliti, özellikle DED'e olan maruziyetin arttığı durumlarda dapoksetinin farmakolojik etkinliğine katkıda bulunur. Aşağıda bazı popülasyonlarda aktif fraksiyon parametresindeki artış sunulmaktadır. Bunlar bağlanmamış dapoksetin ve DED'e olan maruziyetin toplamıdır. DED, dapoksetinle eşit potense sahiptir. Kesin olarak bilinmese de hesaplamalarda DED'in de MSS'ye dapoksetinle aynı şekilde dağıldığı varsayılmaktadır.

İrk

Tek doz 60 mg dapoksetin kullanılarak gerçekleştirilen bir klinik farmakolojik analizde beyaz, siyah, İspanyol asıllı ve Asya kökenli ırklar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Japon ırkından ve beyaz ırktan hastalarda farmakokinetik özelliklerin karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada dapoksetinin plazma düzeyleri, Japon ırkından olan hastalarda, bu ırktaki hastaların vücut ağırlığının daha az olmasına bağlı olarak % 10 ile % 20 daha yüksek olarak bulunmuştur (AUC ve maksimum konsantrasyonlar). İlaça çok düşük miktarda daha fazla maruz kalmanın anlamlı bir klinik etkisi beklenmemektedir.

Yaşlılar (65 yaş ve üzeri)

60 mg dapoksetin kullanılarak gerçekleştirilen tek doz klinik farmakoloji çalışmasının analizi sağlıklı yaşlı erkeklerle sağlıklı genç erişkin erkekler arasında farmakokinetik parametreler (C_{max} , AUC_{inf} , T_{max}) açısından bir farklılık göstermemiştir. Bu popülasyonda etkililik ve güvenlik belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği

Hafif (kreatinin klerensi 50 ile 80 ml/dakika), orta (kreatinin klerensi 30 ile <50 ml/dakika) ve şiddetli (kreatinin klerensi <30 ml/dakika) böbrek yetmezliği olan hastalar ile böbrek işlevleri normal hastalarda (kreatinin klerensi > 80 ml/dakika) 60 mg dapoksetin kullanılarak bir tek doz klinik farmakoloji çalışması gerçekleştirilmiştir. Azalan renal fonksiyonlarla dapoksetinin AUC'sinde artıl yönünde bir eğilim görülmemiştir. Veriler kısıtlı olmasına rağmen AUC değerleri ağır böbrek yetmezliği durumunda böbrek işlevleri normal olanlarınkine oranla yaklaşık 2 kat yüksektir. Dapoksetinin renal diyalize gerek duyan hastalardaki farmakokinetiği değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği

Hafif derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda maksimum serbest dapoksetin konsantrasyonu %28 kadar azalır ve serbest AUC değeri değişmez. Aktif fraksiyonun serbest C_{max} ve AUC

değerleri (serbest dapoksetin ve desmetildapoksetine maruziyet toplamı) sırasıyla %30 ve %5 kadar azalmıştır. Aktif fraksiyonun serbest C_{max} değeri ise değişmemiştir, AUC değeri ikiye katlanmıştır. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda, dapoksetinin serbest C_{max} değeri %42 azalırken, AUC değeri yaklaşık olarak %223 oranında artmıştır. Aktif fraksiyonun C_{max} ve AUC değerleri benzer değişiklikler gösterir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3).

CYP2D6 Polimorfizmi

60 mg dapoksetin kullanılan bir tek doz klinik farmakoloji çalışmasında CYP2D6 enzimi açısından yavaş metabolize edicilerdeki plazma düzeyleri hızlı metabolize edicilerdekinden daha yüksek olarak bulunmuştur (dapoksetin için C_{max} düzeyleri yaklaşık % 31, AUC düzeyleri yaklaşık % 36 daha yüksek ve desmetildapoksetin için C_{max} düzeyleri yaklaşık % 98, AUC düzeyleri ise yaklaşık % 161 daha yüksek). Dapoksetin 'nin aktif fraksiyonunun C_{max} düzeyleri yaklaşık % 46, AUC düzeyleri ise yaklaşık % 90 kadar yükselebilir. Bu yükselme dozla ilişkili advers olayların görülme sıklığı ve şiddetindeki artışın nedeni olabilir (bkz. Bölüm 4.2). Dapoksetin 'nin, CYP2D6'yı yavaş metabolize edenlerdeki güvenliliği, özellikle orta ve potent CYP3A4 inhibitörleri gibi dapoksetin metabolizmasını inhibe edebilecek diğer tıbbi ürünlerini kullanan hastalarla ilişkilidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Preklinik türlerde (fare, sıçan, tavşan, köpek ve maymunlar) yapılan ve maksimum tolere edilebilen dozlar uygulanarak güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksikolojisi, genetik toksikoloji, karsinojenite, bağımlılık/geri çekilme olasılıkları, fototoksisite ve gelişimsel üreme toksikolojisini değerlendiren preklinik çalışmalarla dapoksetinin tam bir güvenlilikdeğerlendirmesi yapılmıştır. Çalışmalarda, preklinik türlerde biyo-dönüşümün insanlara göre daha hızlı olmasına bağlı olarak maksimum tolere edilen dozlarda bazı farmakokinetik maruziyetle ilgili göstergeler (C_{max} ve $AUC_{0-24 \text{ st}}$), insanlarda gözlenenlere yaklaşmıştır. Ancak vücut ağırlığına göre düzeltilmiş dozlar 100 kattan fazlaydı. Bu çalışmaların herhangi birinde klinikle ilişkili güvenlilik tehlikesi bulunmamıştır.

Dapoksetin, Maksimum Önerilen İnsan Dozunun (Maximum Recommended Human Dose; MRHD) 60 mg olduğu göz önünde tutularak erkeklere verilen mutlak dozun yaklaşık iki katı maruziyet (AUC) sağlayan 225 mg/kg/gün dozlarına kadar olan dozlarda ve yaklaşık iki yıl süreyle sıçanlarda kullanıldığında karsinojen bir etki oluşturmamıştır. Dapoksetin aynı zamanda uygulanabilecek en yüksek doz olan 6 ay süreyle 100 mg/kg ve 4 ay süreyle 200 mg/kg dozunda

uygulandığında Tg.rasH2 farelerinde tümör oluşumuna neden olmamıştır. Farelerde oral yoldan 6 ay süreyle günde 100 mg/kg uygulanmada sabit durumdaki dapoksetin maruziyeti, klinikte tek dozda 60 mg'lık tek dozla sağlanandan düşüktür.

Erkek ve dişi sıçanlarda fertilitite, üreme performansı ya da üreme organ morfolojisi üzerinde bir etki görülmemiş ve sıçan veya tavşanlarda embriyotoksisite ya da fetotoksisiteye işaret eden herhangi advers bir bulguya rastlanmamıştır. Üreme toksikolojisi çalışmaları arasında perinatal ve postnatal dönemde maruziyete bağlı advers etki görülme riskini değerlendiren çalışmalar yer almamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Mikrokristalin selüloz 101

Kroskarmelloz sodyum

Hidroksipropil metil selüloz

Koloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Deiyonize su

Instacoat universal gri

Film kaplama (Instacoat universal gri) bileşenleri:

Hidroksipropil metil selüloz

Laktoz

Triasetin

Titanyum dioksit

Sarı demir oksit

Siyah demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC-PE-PVDC/Alüminyum blisterlerde 3 ve 6 film kaplı tablet içeren kutularda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farma-Tek İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/75

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07/02/2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ