

**EMPOZZE®**

cloridrato de dapoxetina

**EMS S/A**

**comprimido revestido**

**30 mg e 60 mg**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**EMPOZZE<sup>®</sup>**

cloridrato de dapoxetina

### APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 30 mg e 60 mg. Embalagem contendo 1, 3, 6 ou 9 unidades.

### USO ORAL

#### USO ADULTO PARA HOMENS COM IDADES ENTRE 18 E 64 ANOS

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 30 mg contém:

cloridrato de dapoxetina\* .....33,6 mg

excipiente\*\*q.s.p. .... 1 com rev

\*equivalente a 30 mg de dapoxetina.

\*\*celulose microcristalina, croscarmellose sódica, dióxido de silício, lactose monoidratada, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio, óxido de ferro preto e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido de 60 mg contém:

cloridrato de dapoxetina\* .....67,2 mg

excipiente\*\*q.s.p. .... 1 com rev

\*equivalente a 60 mg de dapoxetina.

\*\*celulose microcristalina, croscarmellose sódica, dióxido de silício, lactose monoidratada, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio, óxido de ferro preto e óxido de ferro amarelo.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**EMPOZZE<sup>®</sup>** contém cloridrato de dapoxetina que é indicada para o tratamento da ejaculação precoce (EP) em homens adultos com idade de 18 a 64 anos.

**EMPOZZE<sup>®</sup>** só deve ser prescrito a pacientes que atendam a todos os seguintes critérios:

- Um tempo de latência ejaculatória intravaginal (IELT) de menos de dois minutos; e
- Ejaculação persistente ou recorrente com estimulação sexual mínima antes, durante ou logo após a penetração e antes do desejo do paciente; e
- Angústia pessoal acentuada ou dificuldade interpessoal como consequência da EP; e
- Fraco controle sobre a ejaculação; e
- Histórico de ejaculação precoce na maioria das tentativas de relação sexual nos 6 meses anteriores.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Eficácia clínica e segurança

A eficácia do cloridrato de dapoxetina no tratamento da ejaculação precoce foi estabelecida em cinco ensaios clínicos<sup>1-4</sup> duplo-cegos controlados por placebo, nos quais um total de 6081 indivíduos foram randomizados. Os indivíduos tinham 18 anos de idade ou mais e tinham história de EP na maioria das experiências sexuais no período de 6 meses antes da inscrição. A ejaculação precoce foi definida de acordo com os critérios de diagnóstico do DSM-IV: tempo ejaculatório curto (um tempo de latência ejaculatória intravaginal [IELT; tempo desde a penetração vaginal até o momento da ejaculação intravaginal] de  $\leq 2$  minutos medido usando um cronômetro em quatro estudos<sup>1-4</sup>), controle insuficiente sobre a ejaculação, sofrimento acentuado ou dificuldade interpessoal devido à condição.

Indivíduos com outras formas de disfunção sexual, incluindo disfunção erétil, ou aqueles que usam outras formas de farmacoterapia para o tratamento de EP foram excluídos de todos os estudos<sup>1-4</sup>.

Os resultados de todos os estudos randomizados foram consistentes. A eficácia foi demonstrada após 12 semanas<sup>1</sup> de tratamento. Um estudo envolveu pacientes fora e dentro da UE e teve uma duração de tratamento de 24 semanas. No estudo, 1162 indivíduos foram randomizados, 385 com placebo, 388 com cloridrato de dapoxetina 30 mg conforme necessário<sup>1</sup> e 389 com cloridrato de dapoxetina 60 mg

conforme necessário. A média e a mediana do IELT médio no final do estudo são apresentados na **Tabela 1** abaixo e a distribuição cumulativa dos indivíduos que alcançaram pelo menos um nível específico no IELT médio no final do estudo são apresentados na **Tabela 2** abaixo. Outros estudos e análises agrupadas dos dados na semana 12 deram resultados consistentes<sup>2-4</sup>.

<b>Tabela 1:</b> Média dos mínimos quadrados e mediana do IELT médio no final do estudo*			
<b>IELT médio</b>	<b>Placebo</b>	<b>dapoxetina 30 mg</b>	<b>dapoxetina 60 mg</b>
Mediana	1,05 min	1,72 min	1,91 min
Diferença do placebo [95% IC]	-	0,6 min** [0,37, 0,72]	0,9 min** [0,66, 1,06]
Média dos Mínimos Quadrados	1,7 min	2,9 min	3,3 min
Diferença do placebo [95% IC]	-	1,2 min** [0,59, 1,72]	1,6 min** [1,02, 2,16]
*Valor basal transportado para indivíduos sem dados pós-basais.			
**A diferença foi estatisticamente significativa (valor de $p \leq 0,001$ ).			

<b>Tabela 2:</b> Indivíduos que alcançaram pelo menos um nível específico no IELT Médio no final do estudo*			
<b>IELT (min)</b>	<b>Placebo %</b>	<b>dapoxetina 30 mg %</b>	<b>dapoxetina 60 mg %</b>
≥ 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
*Valor basal transportado para indivíduos sem dados pós-basais.			

A magnitude do prolongamento do IELT foi relacionada ao IELT basal e foi variável entre os indivíduos. A relevância clínica dos efeitos do tratamento com cloridrato de dapoxetina foi ainda demonstrada em termos de várias medidas de resultados relatados pelos pacientes e uma análise de resposta<sup>1</sup>.

Um respondente foi definido como um indivíduo que teve pelo menos um aumento de 2 categorias no controle sobre a ejaculação mais uma diminuição de pelo menos 1 categoria no sofrimento relacionado à ejaculação. Uma porcentagem estatisticamente significativamente maior de indivíduos respondeu em cada um dos grupos cloridrato de dapoxetina versus placebo no final da Semana 12 ou 24 do estudo. Houve uma maior porcentagem de respondentes nos grupos de 30 mg da dapoxetina (11,1% - IC 95% [7,24; 14,87]) e 60 mg (16,4% - IC 95% [13,01; 19,75]) em comparação com o grupo placebo na Semana 12 (análise agrupada)<sup>1</sup>.

A relevância clínica dos efeitos do tratamento com cloridrato de dapoxetina é representada pelo grupo de tratamento para a medida de resultado da Impressão Clínica Global de Mudança (CGIC) do indivíduo, em que os pacientes foram solicitados a comparar sua ejaculação precoce desde o início do estudo, com opções de resposta variando de muito melhor para muito pior. No final do estudo (Semana 24), 28,4% (grupo de 30 mg) e 35,5% (grupo de 60 mg) dos indivíduos relataram que sua condição era “melhor” ou “muito melhor”, em comparação com 14% para o placebo, enquanto 53,4% e 65,6% dos indivíduos tratados com dapoxetina 30 mg e 60 mg, respectivamente, relataram que sua condição era pelo menos “levemente melhor”, em comparação com 28,8% para o placebo<sup>1</sup>.

### Referências Bibliográficas:

- <sup>1</sup>.Buvat, Jacques et al. “Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries.” *European urology* vol. 55,4 (2009): 957-67. doi:10.1016/j.eururo.2009.01.025
- <sup>2</sup>Kaufman, Joel M et al. “Treatment benefit of dapoxetine for premature ejaculation: results from a placebocontrolled phase III trial.” *BJU international* vol. 103,5 (2009): 651-8. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.08165.x
- <sup>3</sup>.Pryor, Jon L et al. “Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials.” *Lancet* (London, England) vol. 368,9539 (2006): 929-37. doi:10.1016/S0140-6736(06)69373-2
- <sup>4</sup>. McMahon, Chris et al. “Treatment of premature ejaculation in the Asia-Pacific region: results from a phase III double-blind, parallel-group study of dapoxetine.” *The journal of sexual medicine* vol. 7,1 Pt 1 (2010): 256-68. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01560.x

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Dados de segurança pré-clínica

Uma avaliação completa da farmacologia de segurança, toxicologia de dose repetida, toxicologia genética, carcinogenicidade, dependência/responsabilidade de abstinência, fototoxicidade e toxicologia reprodutiva do desenvolvimento da dapoxetina foi realizada em espécies pré-clínicas (camundongo, rato, coelho, cão e macaco) até as doses máximas toleradas em cada espécie. Devido à bioconversão mais rápida nas espécies pré-clínicas do que no homem, os índices de exposição farmacocinética ( $C_{\max}$  e  $AUC_{0-24\text{ h}}$ ) nas doses máximas toleradas em alguns estudos aproximaram-se dos observados no homem. No entanto, os múltiplos de dose normalizados de peso corporal foram maiores do que 100 vezes. Não foram identificados riscos de segurança clinicamente relevantes em nenhum destes estudos.

Em estudos com administração oral, a dapoxetina não foi carcinogênica para ratos quando administrada diariamente por aproximadamente dois anos em doses de até 225 mg/kg/dia, produzindo aproximadamente o dobro da exposição (AUC) observada em homens humanos com a Dose Humana Máxima Recomendada (MRHD) de 60 mg. A dapoxetina também não causou tumores em camundongos Tg.rasH2 quando administrada nas doses máximas possíveis de 100 mg/kg por 6 meses e 200 mg/kg por 4 meses. As exposições de dapoxetina no estado estacionário em ratinhos após 6 meses de administração oral de 100 mg/kg/dia foram inferiores às exposições de dose única observadas clinicamente com 60 mg. Não houve efeitos na fertilidade, desempenho reprodutivo ou morfologia dos órgãos reprodutivos em ratos machos ou fêmeas e nenhum sinal adverso de embriotoxicidade ou fetotoxicidade no rato ou coelho. Os estudos de toxicidade reprodutiva não incluíram estudos para avaliar o risco de efeitos adversos após a exposição durante o período peri-pós-natal.

### Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros Urológicos, código ATC: GO4BX14

### Mecanismo de ação

O cloridrato de dapoxetina é um potente inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) com um  $IC_{50}$  de 1,12 nM, enquanto seus principais metabólitos humanos, desmetildapoxetina ( $IC_{50} < 1,0$  nM) e didesmetildapoxetina ( $IC_{50} = 2,0$  nM) são equivalentes ou menos potentes (dapoxetina-N-óxido ( $IC_{50} = 282$  nM)).

A ejaculação humana é mediada principalmente pelo sistema nervoso simpático. A via ejacutória origina-se de um centro de reflexo espinhal, mediado pelo tronco encefálico, que é influenciado inicialmente por vários núcleos cerebrais (núcleos pré-ópticos mediais e paraventriculares).

Presume-se que o mecanismo de ação da dapoxetina na ejaculação precoce esteja ligado à inibição da recaptação neuronal da serotonina e à subsequente potencialização da ação do neurotransmissor nos receptores pré e pós-sinápticos.

No rato, a dapoxetina inibe o reflexo de expulsão ejacutório agindo em um nível supraespinhal dentro do núcleo paragigantocelular lateral (LPGi). As fibras simpáticas pós-ganglionares que inervam as vesículas seminais, os vasos deferentes, a próstata, os músculos bulbouretrais e o colo da bexiga fazem com que se contraiam de forma coordenada para atingir a ejaculação. A dapoxetina modula esse reflexo ejacutório em ratos.

### Propriedades farmacocinéticas

### **Absorção**

A dapoxetina é rapidamente absorvida com concentrações plasmáticas máximas ( $C_{\max}$ ) ocorrendo aproximadamente 1-2 horas após a ingestão de comprimidos. A biodisponibilidade absoluta é de 42% (intervalo 15-76%) e aumentos proporcionais à dose na exposição (AUC e  $C_{\max}$ ) são observados entre as dosagens de 30 e 60 mg. Após doses múltiplas, os valores de AUC para ambos dapoxetina e o metabólito ativo desmetildapoxetina (DED) aumentam cerca de 50% quando comparados com os valores de AUC de dose única.

A ingestão de uma refeição rica em gordura reduziu modestamente a  $C_{\max}$  (em 10%) e aumentou modestamente a AUC (em 12%) de dapoxetina e atrasou levemente o tempo para a dapoxetina atingir as concentrações máximas. Essas mudanças não são clinicamente significativas. Esse medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos.

### **Distribuição**

Mais de 99% da dapoxetina está ligada *in vitro* às proteínas séricas humanas. O metabólito ativo desmetildapoxetina (DED) liga-se a proteínas de 98,5%. A dapoxetina tem um volume de distribuição médio no estado estacionário de 162 L.

### **Biotransformação**

Estudos *in vitro* sugerem que a dapoxetina é eliminada por vários sistemas enzimáticos no fígado e rins, principalmente CYP2D6, CYP3A4 e flavina monooxigenase (FMOI). Após a dosagem oral de  $^{14}\text{C}$ -dapoxetina, a dapoxetina foi extensivamente metabolizada em vários metabólitos principalmente através das seguintes vias biotransformacionais: N-oxidação, N-desmetilação, hidroxilação naftil, glucuronidação e sulfatação. Houve evidência de metabolismo de primeira passagem pré-sistêmico após administração oral.

A dapoxetina intacta e o N-óxido da dapoxetina foram as principais frações em circulação no plasma. Os estudos de ligação e transportador *in vitro* mostram que o N-óxido da dapoxetina é inativo. Metabólitos adicionais, incluindo desmetildapoxetina e didesmetildapoxetina, respondem por menos de 3% do total de materiais relacionados à droga circulante no plasma. Os estudos de ligação *in vitro* indicam que o DED é equipotente à dapoxetina e a didesmetildapoxetina tem aproximadamente 50% da potência da dapoxetina. As exposições não ligadas (AUC e  $C_{\max}$ ) de DED são de aproximadamente 50% e 23%, respectivamente, da exposição não ligada à dapoxetina.

### **Eliminação**

Os metabólitos da dapoxetina foram eliminados principalmente na urina como conjugados. A substância ativa inalterada não foi detectada na urina. Após a administração oral, a dapoxetina tem uma meia-vida inicial (disposição) de aproximadamente 1,5 horas, com níveis plasmáticos menores que 5% das concentrações máximas 24 horas após a dose e uma meia-vida terminal de aproximadamente 19 horas. A meia-vida terminal do DED é de aproximadamente 19 horas.

### **Farmacocinética em populações especiais**

O metabólito DED contribui para o efeito farmacológico de cloridrato de dapoxetina, particularmente quando a exposição de DED é aumentada. A seguir, em algumas populações, é apresentado o aumento nos parâmetros da fração ativa. Esta é a soma da exposição não ligada da dapoxetina e DED. DED é equipotente à dapoxetina. A estimativa assume uma distribuição igual de DED para o SNC, mas não se sabe se esse é o caso.

### **Etnia**

As análises de estudos de farmacologia clínica de dose única usando 60 mg de dapoxetina não indicaram diferenças estatisticamente significativas entre caucasianos, negros, hispânicos e asiáticos. Um estudo clínico conduzido para comparar a farmacocinética da dapoxetina em japoneses e caucasianos mostrou níveis plasmáticos 10% a 20% mais elevados (AUC e concentração máxima) de dapoxetina em japoneses devido ao peso corporal mais baixo. Não se espera que a exposição levemente mais elevada tenha um efeito clínico significativo.

### **Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)**

As análises de um estudo de farmacologia clínica de dose única usando 60 mg de dapoxetina não mostraram diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos ( $C_{\max}$ ,  $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ,  $T_{\max}$ ) entre homens

idosos saudáveis e homens adultos jovens saudáveis. A eficácia e segurança não foram estabelecidas nesta população

#### **Insuficiência renal**

Um estudo de farmacologia clínica de dose única usando uma dose de 60 mg de dapoxetina foi conduzido em indivíduos com insuficiência renal leve (CrCL 50 a 80 mL/min), moderada (CrCL 30 a < 50 mL/min) e grave (CrCL < 30 mL/min) e em indivíduos com função renal normal (CrCL > 80 mL/min). Não foi observada nenhuma tendência clara para um aumento da AUC da dapoxetina com a diminuição da função renal. A AUC em indivíduos com insuficiência renal grave foi aproximadamente 2 vezes maior que a de indivíduos com função renal normal, embora existam dados limitados em pacientes com insuficiência renal grave. A farmacocinética da dapoxetina não foi avaliada em pacientes que requerem diálise renal. O uso do **EMPOZZE®** em pacientes com insuficiência renal grave não é recomendado.

#### **Insuficiência hepática**

Em pacientes com insuficiência hepática leve, a  $C_{max}$  não ligada da dapoxetina diminui 28% e a AUC não ligada permanece inalterada. A  $C_{max}$  e AUC não ligada da fração ativa (a soma da exposição não ligada da dapoxetina e desmetildapoxetina) diminuíram 30% e 5%, respectivamente. Em pacientes com insuficiência hepática moderada, a  $C_{max}$  não ligada da dapoxetina permanece essencialmente inalterada (diminuição de 3%) e a AUC não ligada aumenta 66%. A  $C_{max}$  não ligada e a AUC da fração ativa permaneceram essencialmente inalteradas e duplicaram, respectivamente.

Em pacientes com insuficiência hepática grave, a  $C_{max}$  não ligada da dapoxetina diminuiu 42%, mas a AUC não ligada aumentou aproximadamente 223%. A  $C_{max}$  e AUC da fração ativa tiveram alterações semelhantes.

O uso de **EMPOZZE®** em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh Classe B ou C) é contraindicado.

#### **Polimorfismo CYP2D6**

Em um estudo de farmacologia clínica de dose única usando 60 mg de dapoxetina, as concentrações plasmáticas em metabolizadores fracos de CYP2D6 foram maiores do que em metabolizadores extensos de CYP2D6 (aproximadamente 31% maiores para  $C_{max}$  e 36% maiores para  $AUC_{inf}$  de dapoxetina e 98% maiores para  $C_{max}$  e 161% mais alta para  $AUC_{inf}$  de desmetildapoxetina). A fração ativa de cloridrato dapoxetina pode ser aumentada em aproximadamente 46% na  $C_{max}$  e em aproximadamente 90% na AUC. Este aumento pode resultar em uma maior incidência e gravidade dos eventos adversos dependentes da dose. A segurança do cloridrato de dapoxetina em metabolizadores fracos do CYP2D6 é particularmente preocupante com a administração concomitante de outros medicamentos que podem inibir o metabolismo da dapoxetina, como inibidores moderados e potentes do CYP3A4.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Dados de segurança pré-clínica é contraindicado para pessoas que tenham hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

Condições cardíacas patológicas significativas, como:

- Insuficiência cardíaca (NYHA classe II-IV);
- Anormalidades de condução, como bloqueio AV ou síndrome do nó sinusal;
- Doença isquêmica cardíaca significativa;
- Doença valvar significativa;
- Histórico de síncope;
- Histórico de mania ou depressão grave.

No tratamento concomitante com inibidores da monoamina oxidase (IMAO), ou nos 14 dias após a descontinuação do tratamento com um IMAO. Do mesmo modo, um IMAO não deve ser administrado nos 7 dias após a descontinuação de **EMPOZZE®**.

No tratamento concomitante com tioridazina ou no prazo de 14 dias após a descontinuação do tratamento com tioridazina. Do mesmo modo, a tioridazina não deve ser administrada nos 7 dias após a descontinuação de **EMPOZZE®**.

No tratamento concomitante com inibidores da recaptação da serotonina [inibidores seletivos da

recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina (IRSN), antidepressivos tricíclicos (TCAs)] ou outros medicamentos / fitoterápicos com efeitos serotoninérgicos [por exemplo, L-triptofano, triptanos, tramadol, linezolida, lítio, Erva de São João (*Hypericum perforatum*)] ou no prazo de 14 dias após a descontinuação do tratamento com estes medicamentos/produtos fitoterápicos. Do mesmo modo, estes medicamentos/produtos fitoterápicos não devem ser administrados nos 7 dias após a descontinuação de **EMPOZZE®**.

No tratamento concomitante de inibidores potentes do CYP3A4, como cetoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazadona, nelfinavir, atazanavir, etc.

Insuficiência hepática moderada e grave.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**EMPOZZE®** deve ser administrado apenas como tratamento sob demanda antes da atividade sexual prevista. Esse medicamento não deve ser prescrito para atrasar a ejaculação em homens que não foram diagnosticados com EP.

### Recomendações gerais

**EMPOZZE®** não deve ser prescrito a homens que não tenham sido diagnosticados com Ejaculação Precoce. A segurança não foi estabelecida e não existem dados sobre os efeitos retardadores da ejaculação em homens sem Ejaculação Precoce.

### Disfunção Sexual

Em estudos clínicos, cloridrato de dapoxetina 30 mg foi associado a uma maior incidência de eventos adversos sexuais, como disfunção erétil (2,3%) e diminuição da libido (0,5%) em comparação com placebo (1,6% e 0,3%, respectivamente). Homens com disfunção erétil clinicamente significativa e outros distúrbios sexuais foram excluídos dos estudos clínicos. Deve-se tomar cuidado ao prescrever **EMPOZZE®** a homens com outras formas de disfunção sexual, pois não se sabe se a disfunção sexual poderia piorar.

### Outras formas de disfunção sexual

Antes do tratamento, indivíduos com outras formas de disfunção sexual, incluindo disfunção erétil, devem ser cuidadosamente investigados por médicos. **EMPOZZE®** não deve ser utilizado em homens com disfunção erétil (DE) que estejam utilizando inibidores da PDE5.

### Hipotensão ortostática

Antes do início do tratamento, um exame médico cuidadoso, incluindo histórico de eventos ortostáticos, deve ser realizado pelo médico. Um teste ortostático deve ser realizado antes de iniciar a terapia (pressão arterial e pulsação, supino e em pé). Em caso de história de reação ortostática documentada ou suspeita, o tratamento com **EMPOZZE®** deve ser evitado.

Hipotensão ortostática foi relatada em ensaios clínicos. O prescritor deve aconselhar o paciente com antecedência que se ele apresentar sintomas possivelmente prodrômicos, como tontura logo após se levantar, ele deve imediatamente se deitar de forma que sua cabeça fique mais baixa do que o resto de seu corpo ou sentar-se com a cabeça entre os joelhos até os sintomas passarem. O prescritor também deve informar o paciente para não se levantar rapidamente após ficar deitado ou sentado por muito tempo.

### Suicídio/pensamentos suicidas

Antidepressivos, incluindo ISRSs, aumentaram o risco em comparação com placebo de pensamento suicida e suicídio em estudos de curto prazo em crianças e adolescentes com Transtorno Depressivo Maior e outros transtornos psiquiátricos. Os estudos de curto prazo não mostraram um aumento no risco de suicídio com antidepressivos em comparação com o placebo em adultos com mais de 24 anos. Em ensaios clínicos com **EMPOZZE®** para o tratamento da ejaculação precoce, não houve indicação clara de suicídio emergente do tratamento na avaliação de eventos adversos possivelmente relacionados com o suicídio avaliados pelo Algoritmo de Classificação de Columbia para Avaliação de Suicídio (C-CASA), Escala de Classificação de Depressão de Montgomery-Asberg ou Inventário de Depressão de Beck-II.

### Síncope

Os pacientes devem ser advertidos para evitar situações em que possam ocorrer lesões, incluindo conduzir ou utilizar máquinas perigosas, caso ocorram síncope ou os seus sintomas prodrômicos, como tonturas ou vertigens.

Sintomas possivelmente prodrômicos, como náuseas, tonturas/vertigens e sudorese, foram relatados com mais frequência entre os pacientes tratados com **EMPOZZE®** em comparação com o placebo.

Nos ensaios clínicos, os casos de síncope caracterizada como perda de consciência, com bradicardia ou parada sinusal observada em pacientes com monitores Holter, foram considerados vasovagais na etiologia e a maioria ocorreu durante as primeiras 3 horas após a dosagem, após a primeira dose, ou associada com procedimentos relacionados ao estudo no ambiente clínico (como coleta de sangue e manobras ortostáticas e medições de pressão arterial). Sintomas possivelmente prodrômicos, como náusea, tontura, vertigem, palpitações, astenia, confusão e sudorese, geralmente ocorreram nas primeiras 3 horas após a administração e frequentemente precederam a síncope. Os pacientes precisam ser informados de que podem ter síncope a qualquer momento, com ou sem sintomas prodrômicos, durante o tratamento com **EMPOZZE®**. Os prescritores devem aconselhar os pacientes sobre a importância de manter uma hidratação adequada e como reconhecer os sinais e sintomas prodrômicos para diminuir a probabilidade de lesões graves associadas a quedas devido à perda de consciência. Se o paciente apresentar sintomas possivelmente prodrômicos, deve deitar-se imediatamente de forma que sua cabeça fique mais baixa do que o resto do corpo ou sentar-se com a cabeça entre os joelhos até que os sintomas passem e ser advertido para evitar situações em que possam ocorrer lesões, incluindo a condução ou operação de máquinas perigosas, caso ocorram síncope ou outros efeitos do SNC.

#### **Pacientes com fatores de risco cardiovascular**

Os indivíduos com doença cardiovascular subjacente foram excluídos dos ensaios clínicos de Fase 3. O risco de resultados cardiovasculares adversos da síncope (síncope cardíaca e síncope por outras causas) é aumentado em pacientes com doença cardiovascular estrutural subjacente (por exemplo, obstrução de fluxo documentada, doença cardíaca valvular, estenose carotídea e doença arterial coronariana). Não há dados suficientes para determinar se esse risco aumentado se estende à síncope vasovagal em pacientes com doença cardiovascular subjacente.

#### **Uso com drogas recreativas**

Os pacientes devem ser aconselhados a não usar **EMPOZZE®** em combinação com drogas recreativas. Drogas recreativas com atividade serotoninérgica, como cetamina, metilenodioximetanfetamina (MDMA) e dietilamida do ácido lisérgico (LSD), podem causar reações potencialmente graves se combinadas com **EMPOZZE®**. Essas reações incluem, entre outros, arritmia, hipertermia e síndrome da serotonina. O uso de **EMPOZZE®** com drogas recreativas com propriedades sedativas, como narcóticos e benzodiazepínicos, pode aumentar ainda mais a sonolência e as tonturas.

#### **Etanol**

Os pacientes devem ser aconselhados a não usar **EMPOZZE®** em combinação com álcool.

A combinação de álcool com dapoxetina pode aumentar os efeitos neurocognitivos relacionados ao álcool e também pode aumentar os eventos adversos neurocardiogênicos, como síncope, aumentando assim o risco de lesão acidental; portanto, os pacientes devem ser aconselhados a evitar o álcool enquanto tomam **EMPOZZE®**.

#### **Medicamentos com propriedades vasodilatadoras**

**EMPOZZE®** deve ser prescrito com cuidado a pacientes que tomam medicamentos com propriedades vasodilatadoras (como antagonistas dos receptores alfa adrenérgicos e nitratos) devido à possível redução da tolerância ortostática.

#### **Inibidores moderados de CYP3A4**

Recomenda-se precaução em pacientes tomando inibidores moderados do CYP3A4 e a dose é restrita a 30 mg. A dose de **EMPOZZE®** é restrita a 30 mg quando usado concomitantemente com inibidores moderados de CYP3A4, como eritromicina, claritromicina, fluconazol, amprenavir, fosamprenavir, aprepitanto, verapamil, diltiazem e outros, e recomenda-se cautela.

#### **Inibidores potentes de CYP2D6**



Aconselha-se cautela se aumentar a dose para 60 mg em pacientes que tomam inibidores potentes do CYP2D6 ou se aumentar a dose para 60 mg em pacientes com genótipo de metabolizador fraco do CYP2D6, pois isso pode aumentar os níveis de exposição, o que pode resultar em uma maior incidência e gravidade dos eventos adversos dependentes da dose.

### **Mania**

**EMPOZZE®** não deve ser utilizado em pacientes com história de mania/hipomania ou doença bipolar e deve ser descontinuado em qualquer paciente que desenvolva sintomas destas doenças.

### **Convulsão**

Devido ao potencial dos ISRSs para reduzir o limiar convulsivo, **EMPOZZE®** deve ser descontinuado em qualquer paciente que desenvolva convulsões e evitado em pacientes com epilepsia instável. Pacientes com epilepsia controlada devem ser monitorados cuidadosamente.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas**

**EMPOZZE®** tem influência leve ou moderada na capacidade de dirigir e utilizar máquinas. Tonturas, distúrbios da atenção, síncope, visão turva e sonolência foram relatados em indivíduos recebendo dapoxetina em ensaios clínicos. Portanto, os pacientes devem ser avisados para evitar situações que possam resultar em ferimentos, incluindo dirigir ou operar máquinas perigosas.

A combinação de álcool com dapoxetina pode aumentar os efeitos neurocognitivos relacionados ao álcool e também pode aumentar os eventos adversos neurocardiogênicos, como síncope, aumentando assim o risco de lesão acidental; portanto, os pacientes devem ser aconselhados a evitar o álcool enquanto tomam **EMPOZZE®**.

### **Fertilidade, gravidez e aleitamento**

**EMPOZZE®** (cloridrato de dapoxetina) não é indicado para uso por mulheres.

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que diz respeito à fertilidade, gravidez ou desenvolvimento embrionário/fetal.

Não se sabe se a dapoxetina ou seus metabólitos são excretados no leite humano.

### **População pediátrica**

**EMPOZZE®** não deve ser utilizado em indivíduos com menos de 18 anos de idade.

### **Uso em Idosos**

A segurança e eficácia de cloridrato de dapoxetina não foram estabelecidas em indivíduos com 65 anos ou mais e os dados disponíveis nesta população são limitados. O uso de **EMPOZZE®** não é indicado para indivíduos com 65 anos ou mais.

### **Depressão e/ou distúrbios psiquiátricos**

Homens com sinais e sintomas de depressão subjacentes devem ser avaliados antes do tratamento com **EMPOZZE®** para descartar distúrbios depressivos não diagnosticados. O tratamento concomitante de **EMPOZZE®** com antidepressivos, incluindo ISRSs e IRSNs, está contraindicado. A descontinuação do tratamento para a depressão ou ansiedade em curso para iniciar **EMPOZZE®** para o tratamento da EP não é recomendada. **EMPOZZE®** não está indicado para distúrbios psiquiátricos e não deve ser utilizado em homens com estes distúrbios, como esquizofrenia, ou em pessoas que sofram de depressão comórbida, uma vez que o agravamento dos sintomas associados à depressão não pode ser excluído. Isso pode ser o resultado de um distúrbio psiquiátrico subjacente ou pode ser o resultado da terapia com medicamentos. Os médicos devem encorajar os pacientes a relatarem quaisquer pensamentos ou sentimentos angustiantes a qualquer momento e se surgirem sinais e sintomas de depressão durante o tratamento, **EMPOZZE®** deve ser descontinuado.

### **Hemorragia**

Houve relatos de anormalidades hemorrágicas com ISRSs. Aconselha-se cuidado em pacientes que tomam **EMPOZZE®**, particularmente em uso concomitante com medicamentos conhecidos por afetar a função plaquetária (por exemplo, antipsicóticos atípicos e fenotiazinas, ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não esteroides [AINEs], agentes antiplaquetários) ou anticoagulantes (por exemplo, varfarina), bem como em pacientes com história de hemorragia ou distúrbios da coagulação.

### **Insuficiência renal**

**EMPOZZE®** não é recomendado para utilização em pacientes com insuficiência renal grave e recomenda-se precaução em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada.

### **Insuficiência Hepática**

**EMPOZZE®** é contraindicado para uso em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh Classe B ou C) e recomenda-se cautela em pacientes com insuficiência hepática leve.

### **Efeitos de abstinência**

Foi relatado que a descontinuação abrupta de ISRSs administrados cronicamente usados para tratar distúrbios depressivos crônicos resultou nos seguintes sintomas: humor disfórico, irritabilidade, agitação, tontura, distúrbios sensoriais (por exemplo, parestesias, como sensações de choque elétrico), ansiedade, confusão, dor de cabeça, letargia, labilidade emocional, insônia e hipomania.

Um ensaio clínico duplo-cego em indivíduos com EP projetado para avaliar os efeitos de abstinência de 62 dias de dosagem diária ou conforme necessário com a dosagem de 60 mg de **EMPOZZE®** mostrou sintomas de abstinência leves com uma incidência levemente maior de insônia e tonturas em indivíduos mudados para placebo após a dosagem diária.

### **Distúrbios oculares**

O uso de **EMPOZZE®** tem sido associado a efeitos oculares, como midríase e dor ocular. **EMPOZZE®** deve ser utilizado com precaução em pacientes com pressão intraocular elevada ou em risco de glaucoma de ângulo fechado.

### **Intolerância à lactose**

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, a deficiência de lactase total ou má absorção de glicose-galactose, não devem tomar este medicamento.

**EMPOZZE® contém lactose.**

**Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

**Atenção: Contém os corantes óxido de ferro preto, óxido de ferro amarelo e dióxido de titânio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interação com outros medicamentos e outras formas de interação**

#### **Interações farmacodinâmicas**

##### **Potencial para interação com inibidores da monoamina oxidase**

Em pacientes recebendo um ISRS em combinação com um inibidor da monoamina oxidase (IMAO), houve relatos de reações graves, às vezes fatais, incluindo hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas de sinais vitais e alterações do estado mental que incluem agitação extrema progredindo para delírio e coma. Essas reações também foram relatadas em pacientes que interromperam recentemente um ISRS e iniciaram um IMAO. Alguns casos apresentaram características semelhantes à síndrome neuroléptica maligna. Os dados em animais sobre os efeitos do uso combinado de um ISRS e IMAO sugerem que esses medicamentos podem agir sinergicamente para elevar a pressão arterial e evocar excitação comportamental. Portanto, **EMPOZZE®** não deve ser usado em combinação com um IMAO ou nos 14 dias após a descontinuação do tratamento com um IMAO. Do mesmo modo, um IMAO não deve ser administrado nos 7 dias após a descontinuação de **EMPOZZE®**.

##### **Potencial para interação com tioridazina**

A administração de tioridazina por si só produz prolongamento do intervalo QTc, que está associado a arritmias ventriculares graves. Medicamentos como **EMPOZZE®**, que inibem a isoenzima CYP2D6, parecem inibir o metabolismo da tioridazina e espera-se que os níveis elevados resultantes de tioridazina aumentem o prolongamento do intervalo QTc. **EMPOZZE®** não deve ser usado em combinação com tioridazina ou nos 14 dias após a descontinuação do tratamento com tioridazina. Do mesmo modo, a tioridazina não deve ser administrada nos 7 dias após a descontinuação de **EMPOZZE®**.

### **Produtos medicinais/fitoterápicos com efeitos serotoninérgicos**

Tal como acontece com outros ISRSs, a coadministração com medicamentos/fitoterápicos serotoninérgicos (incluindo IMAOs, L-triptofano, triptanos, tramadol, linezolida, ISRSs, IRSNs, lítio e preparações de Erva de São João (*Hypericum perforatum*)) pode levar a uma incidência de efeitos associados à serotonina. **EMPOZZE®** não deve ser usado em combinação com outros ISRSs, IMAOs ou outros medicamentos/produtos fitoterápicos serotoninérgicos ou em 14 dias após a descontinuação do tratamento com esses medicamentos/produtos fitoterápicos. Do mesmo modo, estes medicamentos/produtos fitoterápicos não devem ser administrados nos 7 dias após a descontinuação de **EMPOZZE®**.

### **Medicamentos ativos do SNC**

O uso de **EMPOZZE®** em combinação com medicamentos ativos do SNC (por exemplo, antiepilépticos, antidepressivos, antipsicóticos, ansiolíticos, hipnóticos sedativos) não foi avaliado sistematicamente em pacientes com ejaculação precoce. Consequentemente, recomenda-se precaução caso seja necessária a administração concomitante de **EMPOZZE®** com esses medicamentos.

### **Interações farmacocinéticas**

#### **Efeitos de medicamentos coadministrados na farmacocinética da dapoxetina**

Estudos *in vitro* em fígado, rim e microssomas intestinais humanos indicam que a dapoxetina é metabolizada principalmente por CYP2D6, CYP3A4 e flavina monooxigenase 1 (FMO1). Portanto, os inibidores dessas enzimas podem reduzir a depuração da dapoxetina.

#### **Inibidores de CYP3A4**

Inibidores potentes do CYP3A4. A administração de cetoconazol (200 mg duas vezes ao dia durante 7 dias) aumentou a  $C_{max}$  e  $AUC_{inf}$  de dapoxetina (dose única de 60 mg) em 35% e 99%, respectivamente. Considerando a contribuição da dapoxetina não ligada e da desmetildapoxetina, a  $C_{max}$  da fração ativa pode ser aumentada em aproximadamente 25% e a AUC da fração ativa pode ser duplicada se tomada com inibidores potentes do CYP3A4.

Os aumentos na  $C_{max}$  e AUC da fração ativa podem ser acentuadamente aumentados em uma parte da população que não possui uma enzima CYP2D6 funcional, ou seja, metabolizadores fracos de CYP2D6, ou em combinação com inibidores potentes de CYP2D6.

Portanto, o uso concomitante de **EMPOZZE®** e inibidores potentes do CYP3A4, como cetoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazodona, nelfinavir e atazanavir, está contraindicado. O suco de toranja também é um inibidor potente do CYP3A4 e deve ser evitado nas 24 horas antes de tomar **EMPOZZE®**.

Inibidores moderados de CYP3A4. O tratamento concomitante com inibidores moderados do CYP3A4 (por exemplo, eritromicina, claritromicina, fluconazol, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamil, diltiazem) também pode dar origem a um aumento significativo da exposição de dapoxetina e desmetildapoxetina, especialmente em metabolizadores fracos de CYP2D6. A dose máxima de dapoxetina deve ser 30 mg se a dapoxetina for combinada com qualquer um destes medicamentos (vide seções 4.2, 4.4 e abaixo).

Essas duas medidas se aplicam a todos os pacientes, a menos que tenha sido verificado que o paciente é um metabolizador extenso do CYP2D6 por genotipagem ou fenotipagem. Em pacientes com metabolizadores extensos do CYP2D6, recomenda-se uma dose máxima de 30 mg se a dapoxetina for combinada com um inibidor potente do CYP3A4 e cautela se a dapoxetina em doses de 60 mg for administrada concomitantemente com um inibidor moderado do CYP3A4.

#### **Inibidores potentes de CYP2D6**

A  $C_{max}$  e  $AUC_{inf}$  da dapoxetina (dose única de 60 mg) aumentaram 50% e 88%, respectivamente, na presença de fluoxetina (60 mg/dia por 7 dias). Considerando a contribuição da dapoxetina não ligada e da desmetildapoxetina, a  $C_{max}$  da fração ativa pode ser aumentada em aproximadamente 50% e a AUC da fração ativa pode ser dobrada se tomada com inibidores potentes do CYP2D6. Estes aumentos na  $C_{max}$  e AUC da fração ativa são semelhantes aos esperados para metabolizadores fracos do CYP2D6 e podem resultar em uma maior incidência e gravidade dos eventos adversos dependentes da dose.

#### **Inibidores de PDE5**

**EMPOZZE®** não deve ser utilizado em pacientes usando inibidores da PDE5 devido à possível redução da tolerância ortostática. A farmacocinética da dapoxetina (60 mg) em combinação com tadalafila (20 mg) e sildenafil (100 mg) foi avaliada em um estudo cruzado de dose única. Tadalafil não afetou a farmacocinética da dapoxetina. O sildenafil causou leves alterações na farmacocinética da dapoxetina (aumento de 22% na AUC<sub>inf</sub> e aumento de 4% na C<sub>max</sub>), que não são esperados que seja clinicamente significativo.

O uso concomitante de **EMPOZZE®** com inibidores da PDE5 pode resultar em hipotensão ortostática. A eficácia e segurança de **EMPOZZE®** em pacientes com ejaculação precoce e disfunção erétil tratados concomitantemente com **EMPOZZE®** e inibidores PDE5 não foram estabelecidas.

#### **Efeitos da dapoxetina na farmacocinética de medicamentos coadministrados Tansulosina**

A administração concomitante de doses únicas ou múltiplas de 30 mg ou 60 mg de dapoxetina em pacientes recebendo doses diárias de tansulosina não resultou em alterações na farmacocinética da tansulosina. A adição de dapoxetina à tansulosina não resultou em uma mudança no perfil ortostático e não houve diferenças nos efeitos ortostáticos entre a tansulosina combinada com 30 ou 60 mg de dapoxetina e tansulosina sozinha; no entanto, **EMPOZZE®** deve ser prescrito com cuidado em pacientes que utilizem antagonistas dos receptores alfa adrenérgicos devido à possível redução da tolerância ortostática.

#### **Medicamentos metabolizados pelo CYP2D6**

Doses múltiplas de dapoxetina (60 mg/dia por 6 dias) seguidas por uma dose única de 50 mg de desipramina aumentaram a C<sub>max</sub> média e AUC<sub>inf</sub> de desipramina em aproximadamente 11% e 19%, respectivamente, em comparação com a desipramina administrada sozinha. A dapoxetina pode originar um aumento semelhante nas concentrações plasmáticas de outros medicamentos metabolizados pelo CYP2D6. É provável que a relevância clínica seja pequena.

#### **Medicamentos metabolizados pelo CYP3A4**

Doses múltiplas de dapoxetina (60 mg/dia por 6 dias) diminuíram a AUC<sub>inf</sub> do midazolam (dose única de 8 mg) em aproximadamente 20% (faixa de -60 a +18%). A relevância clínica do efeito sobre o midazolam é provavelmente pequena na maioria dos pacientes. O aumento da atividade do CYP3A pode ser de relevância clínica em alguns indivíduos tratados concomitantemente com um medicamento metabolizado principalmente pelo CYP3A e com uma janela terapêutica estreita.

#### **Medicamentos metabolizados pelo CYP2C19**

Doses múltiplas de dapoxetina (60 mg/dia durante 6 dias) não inibiram o metabolismo de uma dose única de 40 mg de omeprazol. É improvável que a dapoxetina afete a farmacocinética de outros substratos do CYP2C19.

#### **Medicamentos metabolizados pelo CYP2C9**

Doses múltiplas de dapoxetina (60 mg/dia por 6 dias) não afetaram a farmacocinética ou farmacodinâmica de uma dose única de 5 mg de glibenclamida. É improvável que a dapoxetina afete a farmacocinética de outros substratos do CYP2C9.

#### **Varfarina e medicamentos que afetam a coagulação e/ou a função plaquetária**

Não há dados avaliando o efeito do uso crônico de varfarina com dapoxetina; portanto, recomenda-se precaução quando a dapoxetina é usada em pacientes que tomam varfarina cronicamente. Em um estudo farmacocinético, a dapoxetina (60 mg/dia durante 6 dias) não afetou a farmacocinética ou farmacodinâmica (PT ou INR) da varfarina após uma dose única de 25 mg.

Tem havido notificações de anomalias hemorrágicas com ISRSs.

#### **Etanol**

A coadministração de uma dose única de etanol, 0,5 g/kg (aproximadamente 2 bebidas), não afetou a farmacocinética da dapoxetina (dose única de 60 mg); no entanto, a dapoxetina em combinação com etanol aumentou a sonolência e diminuiu significativamente o estado de alerta autoavaliado. Medidas farmacodinâmicas de comprometimento cognitivo (Velocidade de Vigilância de Dígitos, Teste de Substituição de Símbolos de Dígitos) também mostraram um efeito aditivo quando a dapoxetina foi coadministrada com etanol. O uso concomitante de álcool e dapoxetina aumenta a chance ou a gravidade

das reações adversas, como tontura, sonolência, reflexos lentos ou alteração do julgamento. A combinação de álcool com dapoxetina pode aumentar esses efeitos relacionados ao álcool e também pode aumentar os eventos adversos neurocardiogênicos, como síncope, aumentando assim o risco de lesão acidental; portanto, os pacientes devem ser aconselhados a evitar o álcool enquanto tomam **EMPOZZE®**.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento como prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido de 30 mg na cor cinza claro, circular, biconvexo e liso. Comprimido revestido de 60 mg na cor cinza, circular biconvexo e liso.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Homens adultos (com idade entre 18 e 64 anos)

A dose inicial recomendada para todos os pacientes é de 30 mg, administrada conforme necessário aproximadamente 1 a 3 horas antes da atividade sexual. O tratamento com **EMPOZZE®** não deve ser iniciado com a dose de 60 mg.

**EMPOZZE®** não se destina a uma utilização diária contínua. **EMPOZZE®** só deve ser tomado quando há previsão de atividade sexual. **EMPOZZE®** não deve ser tomado mais frequentemente do que uma vez a cada 24 horas.

Se a resposta individual a 30 mg for insuficiente e o paciente não tiver experimentado reações adversas moderadas ou graves ou sintomas prodrômicos sugestivos de síncope, a dose pode ser aumentada para uma dose máxima recomendada de 60 mg tomada conforme necessário aproximadamente 1 a 3 horas antes da atividade sexual. A incidência e gravidade dos eventos adversos são maiores com a dose de 60 mg.

Se o paciente teve reações ortostáticas na dose inicial, não deve ser realizado nenhum aumento da dose para 60 mg.

Uma avaliação cuidadosa do risco/benefício individual de **EMPOZZE®** deve ser realizada pelo médico após as primeiras quatro semanas de tratamento (ou pelo menos após 6 doses de tratamento) para determinar se continuar o tratamento com **EMPOZZE®** é apropriado.

Os dados relativos à eficácia e segurança de **EMPOZZE®** para além de 24 semanas são limitados. A necessidade clínica de continuar e a relação risco/benefício do tratamento com **EMPOZZE®** devem ser reavaliadas pelo menos a cada seis meses.

### **Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)**

A eficácia e segurança de **EMPOZZE®** não foram estabelecidas em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos e seu uso não é indicado para esses pacientes.

### **População pediátrica**

Não existe utilização relevante de **EMPOZZE®** nesta população na indicação de ejaculação precoce.

**EMPOZZE®** não deve ser usado em indivíduos com menos de 18 anos de idade.

### **Pacientes com insuficiência renal**

Não é necessário ajuste de dose, porém, é recomendado cuidado em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. **EMPOZZE®** não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência renal grave. 1 (vide seções 4.4 e 5.2).

### **Pacientes com insuficiência hepática**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve. **EMPOZZE®** é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Classe B e C de Child-Pugh).

#### **Metabolizadores fracos de CYP2D6 conhecidos ou pacientes tratados com inibidores potentes de CYP2D6**

Aconselha-se precaução ao aumentar a dose para 60 mg em pacientes com genótipo metabolizador CYP2D6 fraco ou em pacientes tratados concomitantemente com inibidores potentes do CYP2D6.

#### **Pacientes tratados com inibidores moderados ou potentes do CYP3A4**

O uso concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 está contraindicado. A dose deve ser restrita a 30 mg em pacientes tratados concomitantemente com inibidores moderados do CYP3A4 e recomenda-se precaução.

#### **Método de administração**

Para uso oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros para evitar o gosto amargo. Recomenda-se que os comprimidos sejam tomados com pelo menos um copo cheio de água. **EMPOZZE®** pode ser tomado com ou sem alimentos.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

#### **Resumo do perfil de segurança**

Síncope e hipotensão ortostática foram notificadas em ensaios clínicos.

As seguintes reações adversas medicamentosas foram relatadas durante os ensaios clínicos de Fase 3 mais comumente e estavam relacionadas à dose: náusea (11,0% e 22,2% nos grupos de 30 mg e 60 mg prn dapoxetina, respectivamente), tontura (5,8% e 10,9%), dor de cabeça (5,6% e 8,8%), diarreia (3,5% e 6,9%), insônia (2,1% e 3,9%) e fadiga (2,0% e 4,1%). Os eventos adversos mais comuns que levaram à descontinuação foram náuseas (2,2% dos indivíduos tratados com cloridrato de dapoxetina) e tonturas (1,2% dos indivíduos tratados com cloridrato de dapoxetina).

#### **Lista tabulada de reações adversas**

A segurança de cloridrato de dapoxetina foi avaliada em 4224 indivíduos com ejaculação precoce que participaram de cinco ensaios clínicos duplo-cegos controlados por placebo. Dos 4224 indivíduos, 1616 receberam 30 mg de cloridrato de dapoxetina conforme necessário e 2608 receberam 60 mg, conforme necessário ou uma vez ao dia.

A **Tabela 3** apresenta as reações adversas notificadas.

<b>Tabela 3: Frequência de Reações Adversas (MedDRA)</b>				
<b>Classe de Órgão do Sistema</b>	<b>Muito comum (&gt;1/10)</b>	<b>Comum (&gt;1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Incomum (&gt;1/1000 a &lt; 1/100)</b>	<b>Raro (&gt;1/10000 a &lt; 1/1000)</b>
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	-	Ansiedade, Agitação, Inquietação, Insônia, Sonhos anormais, Libido diminuída	Depressão, Humor deprimido, Humor eufórico, Humor alterado, Nervosismo, Indiferença, Apatia, Estado confusional, Desorientação, Pensamento anormal, Hipervigilância, Distúrbio do sono, Insônia inicial, Insônia média, Pesadelo, Bruxismo, Perda de libido, Anorgasmia	-

<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	Tontura, Dor de cabeça	Sonolência, Perturbação da atenção, Tremor, Parestesia	Síncope, Síncope vasovagal, Tontura postural, Acatisia, Disgeusia, Hipersonia, Letargia, Sedação, Nível de consciência deprimido	Tontura por esforço, Início súbito de sono
<b>Distúrbios oculares</b>	-	Visão turva	Midríase, dor nos olhos, Distúrbio visual	-
<b>Distúrbios do ouvido e do labirinto</b>	-	Zumbido	Vertigem	-
<b>Distúrbios cardíacos</b>	-	-	Parada sinusal, Bradicardia sinusal, Taquicardia	-
<b>Distúrbios vasculares</b>	-	Rubor	Hipotensão, Hipertensão sistólica, Fogachos	-
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>	-	Congestão nasal, Bocejamento	-	-
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	Náusea	Diarreia, Vômito, Constipação, Dor abdominal, Dor abdominal superior, Dispepsia, Flatulência, Desconforto estomacal, Distensão abdominal, Boca seca	Desconforto abdominal, Desconforto epigástrico	Urgência de defecação
<b>Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo</b>	-	Hiperidrose	Prurido, Suor frio	-
<b>Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário</b>	-	Disfunção erétil	Falha de ejaculação, Distúrbio orgásmico masculino, Parestesia do sexo masculino	-
<b>Distúrbios gerais e condições no sítio de administração</b>	-	Fadiga, Irritabilidade	Astenia, Sensação de calor, Sensação de nervosismo, Sensação anormal, Sensação de embriaguez	-
<b>Investigações</b>	-	Aumento da pressão arterial	Aumento da frequência cardíaca, Aumento da pressão arterial diastólica, Aumento da pressão arterial ortostática	-

As reações adversas medicamentosas relatadas no ensaio de extensão aberto de longo prazo de 9 meses foram consistentes com as relatadas nos estudos duplo-cegos e nenhuma reação adversa adicional foi relatada.

### **Descrição das reações adversas selecionadas**

Síncope caracterizada como perda de consciência, com bradicardia ou parada sinusal observada em pacientes usando monitores Holter, foi relatada em ensaios clínicos e é considerada relacionada ao medicamento. A maioria dos casos ocorreu durante as primeiras 3 horas após a administração, após a primeira dose ou associada a procedimentos relacionados ao estudo no ambiente clínico (como coleta de sangue e manobras ortostáticas e medições de pressão arterial). Os sintomas prodrômicos frequentemente precedem a síncope.

A ocorrência de síncope e possivelmente sintomas prodrômicos parece dependente da dose, conforme demonstrado pela maior incidência entre pacientes tratados com doses mais altas do que as recomendadas em estudos clínicos de Fase 3.

Foi notificada hipotensão ortostática em ensaios clínicos. A frequência da síncope caracterizada como perda de consciência no programa de desenvolvimento clínico de cloridrato de dapoxetina variou dependendo da população estudada e variou de 0,06% (30 mg) a 0,23% (60 mg) para indivíduos inscritos nos ensaios clínicos de Fase 3 controlados por placebo para 0,64% (todas as doses combinadas) para estudos de Fase 1 com voluntários saudáveis sem EP.

### **Outras populações especiais**

Aconselha-se precaução se aumentar a dose para 60 mg em pacientes tomando inibidores potentes do CYP2D6 ou se aumentar a dose para 60 mg em pacientes com genótipo CYP2D6 fraco do metabolizador.

### **Efeitos de abstinência**

Foi relatado que a descontinuação abrupta de ISRSs administrados cronicamente usados para tratar distúrbios depressivos crônicos resultou nos seguintes sintomas: humor disfórico, irritabilidade, agitação, tontura, distúrbios sensoriais (por exemplo, parestesias, como sensações de choque elétrico), ansiedade, confusão, dor de cabeça, letargia, labilidade emocional, insônia e hipomania.

Os resultados de um estudo de segurança mostraram uma incidência levemente maior de sintomas de abstinência de insônia leve ou moderada e tonturas em indivíduos que mudaram para o placebo após 62 dias de administração diária.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

Nenhum caso de superdosagem foi relatado.

Não ocorreram eventos adversos inesperados em um estudo de farmacologia clínica de cloridrato de dapoxetina com doses diárias até 240 mg (duas doses de 120 mg administradas com 3 horas de intervalo). Em geral, os sintomas de superdosagem com ISRSs incluem reações adversas mediadas pela serotonina, como sonolência, distúrbios gastrointestinais, como náuseas e vômitos, taquicardia, tremor, agitação e tonturas.

Em casos de superdosagem, devem ser adotadas medidas de suporte padrão conforme necessário. Devido à alta ligação às proteínas e ao grande volume de distribuição do cloridrato de dapoxetina, diurese forçada, diálise, hemoperfusão e troca de transfusão são improváveis de trazer benefícios. Não são conhecidos antídotos específicos para esse medicamento.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **III - DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.0235.1443

Registrado e produzido por: **EMS S/A**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65



INDÚSTRIA BRASILEIRA

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA**

**SAC: 0800 019 19 14**



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/09/2024.**

**bula-prof-008587-EMS-v0**

### Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
N/A	N/A	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/12/2021	8428545/21-1	10775 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO COM MESMO(S) IFA(S) DE MEDICAMENTO NOVO JÁ REGISTRADO	16/09/2024	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP / VPS	Comprimido revestido de 30 mg e 60 mg. Embalagem contendo 1, 3, 6 ou 9 unidades.