# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дулоксгамма 30 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Duloxgamma 30 mg gastro-resistant capsules, hard

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 30 mg дулоксетин (като хидрохлорид) *(duloxetine (as hydrochloride).*

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: всяка капсула съдържа до 52,0 mg захароза.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива твърда капсула.

Твърди желатинови капсули размер 3, с тъмносиня капачка и бяло тяло

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Лечение на голямо депресивно разстройство.

Лечение на диабетна периферна невропатна болка.

Лечение на генерализирано тревожно разстройство.

Дулоксгамма е показан при възрастни.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

*Голямо депресивно разстройство*

Началната и препоръчителната поддържаща доза е 60 mg веднъж дневно, с или без хранене. В клинични проучвания са оценявани от гледна точка на безопасността дози над 60 mg веднъж дневно, до максимална доза от 120 mg веднъж дневно. Въпреки това, няма клинични доказателства предполагащи, че пациентите неотговорили на началната препоръчвана доза могат да имат полза от покачващо титриране на дозата.

Обикновено терапевтичен отговор се наблюдава след 2-4 седмици лечение.

За да бъде предотвратен рецидив, след консолидиране на антидепресивния отговор се препоръчва лечението да продължи няколко месеца. При пациенти, които се повлияват от лечение с дулоксетин и имат анамнеза за повторни епизоди на голяма депресия, може да се вземе под внимание по-нататъшно дългосрочно лечение с доза от 60 mg до 120 mg/дневно.

*Генерализирано тревожно разстройство*

Препоръчваната начална доза при пациенти с генерализирано тревожно разстройство е 30mg веднъж дневно с или без храна. При пациенти с незадоволителен отговор дозата трябва да се увеличи до *60 mg, което е* обичайната поддържаща доза при повечето пациенти.

При пациенти с коморбидни големи депресивни епизоди началната и поддържащата доза е 60 mg веднъж дневно (моля, вижте също препоръките за дозиране по-горе).

Дози до 120 mg дневно са показали, че са ефективни и са оценявани с оглед на безопасността при клинични проучвания. Следователно, при пациенти с незадоволителен отговор до 60 mg, увеличение до 90 mg или 120 mg може да се има предвид. Увеличението на дозата трябва да е въз основа на клиничния отговор и поносимост.

След консолидиране на отговора, се *препоръчва* да се продължи лечението за няколко месеца, за да се избегне рецидив.

*Диабетна периферна невропатна болка*

Началната и препоръчителната поддържаща доза е 60 mg веднъж дневно, със или без хранене. В клинични проучвания са оценявани от гледна точка на безопасността дози над 60 mg веднъж дневно, до максимална доза от 120 mg дневно, приложена като равно разделени приеми. Плазмената концентрация на дулоксегин проявява голяма интериндивидуална вариабилност (вж. точка 5.2). Следователно, на някои пациенти, които са отговорили незадоволително на 60 mg, може да е полезна по-голяма доза.

Отговорът към лечението трябва да бъде оценяван след 2 месеца. При пациенти с недостатъчно първоначално повлияване е малко вероятен допълнителен отговор след този период.

Терапевтичната полза трябва да бъде преоценявана регулярно (поне на всеки три месеца) (вж. точка 5.1).

*Прекъсване на лечението*

Трябва да се избягва рязко прекъсване. Когато се прекъсва лечение с Дулоксгамма, дозата трябва да бъде намалявана постепенно за период от поне една до две седмици, за да се намали риска от реакции на отнемане (вж. точка 4.4. и точка 4.8). Ако след намаляване на дозата или при прекъсване на лечението се появяват симптоми на непоносимост трябва да се има предвид подновяване на назначената преди това доза. Впоследствие, лекарят може да продължи да намалява дозата, но по- постепенно.

*Специални популации*

*Пациенти в старческа възраст*

При пациенти в старческа възраст не се препоръчва адаптиране на дозата единствено въз основа на възрастта. Въпреки това се изисква внимание когато се лекуват пациенти в старческа възраст, особено с 120 mg Дулоксгамма дневно при големи депресивни епизоди или генерализирано тревожно разстройство, за което има ограничени данни (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

*Чернодробно увреждане*

Дулоксгамма не трябва да се използва при пациенти с чернодробно заболяване, довело до чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3. и точка 5.2).

*Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена бъбречна дисфункция (креатининов клирънс 30 до 80 ml/min). Дулоксгамма не трябва да се употребява при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min; вижте точка 4.3).

*Педиатрична популация*

Дулоксетин не трябва да се употребява при деца и юноши на възраст под 18 години за лечение на голямо депресивно разстройство, поради съображения за безопасност и ефикасност (вж.точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Безопасността и ефикасността на дулоксетин за лечение на генерализирано тревожно разстройство при педиатрични пациенти на възраст 7-17 години не са установени. Достъпните понасоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2.

Безопасността и ефикасността на дулоксетин за лечение на диабетна периферна невропатна болка не са изследвани. Липсват данни.

### Начин на приложение

За перорално приложение.

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременното приложение на дулоксегин с неселективни, необратими инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) е противопоказано (вж. точка 4.5).

Чернодробно заболяване, водещо до чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Дулоксетин не трябва да се прилага в комбинация с флувоксамин, ципрофлоксацин или еноксацин (т.е. мощни CYP1A2 инхибитори), тъй като комбинирането води до повишени плазмени концентрации на дулоксетин (вж. точка 4.5).

Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) (вж. точка 4.4).

Започване на лечение с дулоксегин е противопоказано при пациенти с неконтролирана хипертония, тъй като може да изложи пациентите на потенциален риск от хипертонична криза (вж. точка *4.4 и* точка 4.8).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

*Мания и припадъци*

Дулоксегин трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за мания или с диагноза биполярно разстройство, и/или припадъци.

*Мидриаза*

Съобщавана е мидриаза, свързана с дулоксетин, затова предписването на Дулоксгамма на пациенти с повишено вътреочно налягане или такива с повишен риск от остра тясноъгълна глаукома трябва да става с внимание.

*Кръвно налягане и сърдечна честота*

При някои пациенти дулоксетин се свързва с повишаване на артериалното налягане и клинично значима хипертония. Това може да се дължи на норадренергичния ефект на дулоксетин. Докладвани са случаи на хипертонични кризи, особено при пациенти със съществуваща вече хипертония. Затова при пациенти с установена хипертония и/или друго сърдечно заболяване се препоръчва проследяване на артериалното налягане, особено по време на първия месец лечение. Дулоксетин трябва да се използва с внимание при пациенти, чието състояние може да се влоши от повишаване на сърдечната честота или от покачване на артериалното налягане. Дулоксетин трябва да се прилага внимателно и с лекарствени продукти, които могат да нарушат неговия метаболизъм. (вж. точка 4.5). При пациенти с персистиращо повишение на кръвното налягане по време на приемане на дулоксетин трябва да се обсъди понижаване на дозата или постепено прекратяване на лечението (вж. точка

*Бъбречно увреждане*

Повишени плазмени концентрации на дулоксетин са наблюдавани при пациенти с тежко бъбречно увреждане, подложени на хемодиализа (креатининов клирънс <30 ml/min). За пациенти с тежко бъбречно увреждане вижте точка 4.3. За информация по отношение на пациентите с лека до умеренабъбречна недостатъчност вижте точка 4.2.

*Серотонинов синдром*

При лечение с дулоксетин може да настъпи серотонинов синдром - едно възможно животозастрашаващо състояние, особено при едновременна употреба на други серотонинергични лекарствени продукти (включително SSRIs, SNRIs, трициклични антидепресанти или триптани), с лекарствени продукти, които нарушават метаболизма на серотонина, като MAO-инхибитори, или с ангипсихотични лекарствени средства или други допаминови антагонисти, което може да повлияе на серотонинергичните невротрансмитерни системи (вж. точки 4.3 и 4.5).

Симптоми на серотониновия синдром може да са промени в психичния статус (напр., възбуда, халюцинации, кома), вегетативна нестабилност (напр., тахикардия, колебания на кръвното налягане, хипертермия), нервно-мускулни нарушения (напр., хиперрефлексия, липса на координация) и/или стомашно-чревни симптоми (напр., гадене, повръщане, диария).

Ако едновременно лечение с дулоксетин и други серотонинергични лекарствени продукти, които могат да повлияят на серотонинергичните и/или допаминергичните невротрансмитерни системи е клинично оправдано, се препоръчва внимателно наблюдение на пациентите, особено при започване на лечението и повишаването на дозата.

*Жълт кантарион*

По време на едновременното приложение на дулоксетин и растителни продукти, съдържащи жълт кантарион *(Hypericum perforatum)* може да са по-чести нежеланите реакции.

*Самоубийство*

*Голямо Депресивно Разстройство и Генерализирано Тревожно Разстройство:* Депресията се свързва с повишен риск от мисли за самоубийство, самонараняване и самоубийство (суицид-свързани събития). Рискът се запазва до настъпване на значима ремисия. Тъй като подобрението може да не настъпи по време на първите няколко седмици лечение или повече, пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно до настъпването на подобно подобрение. Общ клиничен опит е, че рискът от самоубийство може да се повиши през ранните етапи на възстановяване.

Други психични състояния, за които се предписва Дулоксгамма, може също да са свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. В допълнение, тези състояния може да са коморбидни с голямо депресивно разстройство. Следователно същите предпазни мерки, спазвани при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство, трябва да се спазват и при лечение на пациенти с други психични разстройства.

Пациенти с анамнеза за суицид-свързани събития или такива, проявяващи значителна степен на суицидни мисли преди началото на лечението, е известно да са с по-висок риск от суицидни мисли или суицидно поведение и трябва да получат внимателно наблюдение по време на лечението.

Мета-анализ от плацебо контролирани клинични изпитвания с лекарствени продукти - антидепресанти при психични нарушения показва увеличен риск от суицидно поведение при антидепресантите в сравнение с плацебо при пациенти под 25 годишна възраст.

Съобщавани са случаи на суицидни мисли и суицидно поведение по време на лечение с дулоксетин или веднага след прекратяване на лечението (вж. точка 4.8).

Медикаментозното лечение трябва да се съпътства от внимателно проследяване на пациентите и най- вече тези с висок риск, особено в началото на лечението и при промяна на дозата. Пациентите (и тези, които се грижат за пациенти) трябва да бъдат подготвени за нуждата от проследяване за поява на всяко клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и за необичайни промени в поведението и, ако има такива симптоми, незабавно да бъде потьсен лекарски съвет.

*Диабетна Периферна Невропатна Болка:* Съобщавани са отделни случаи на суицидни идеи и

суицидно поведение по време на лечение с дулоксетин или веднага след прекратяване на лечението. Относно рискови фактори за суицидност при депресия, вижте по-горе. Лекарите трябва да насърчават пациентите по всяко време да съобщават за всякакви тъжни мисли или чувства.

*Кръвоизливи*

Има съобщения за аномални кръвотечения, като екхимози, пурпура и стомашно-чревно кървене с инхибиторите на обратното захващане на серотонина (SSRIs) и инхибиторите на обратното захващане на серотонин/норадреналин (SNRIs), включително дулоксетин. Препоръчва се внимание при пациенти, приемащи антикоагуланти и/или лекарствени продукти, за които е известно че, повлияват тромбоцитната функция (напр., НСПВС или ацетилсалицилова киселина - АСК) и при пациенти с известна тенденция към кървене.

*Хипонатриемия*

При прилагане на дулоксетин е съобщавана хипонатриемия, включително случаи със серумен натрий по-нисък от 110 mmol/1. Хипонатриемията може да се дължи на синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДХ). Повечето случаи на хипонатриемия са съобщавани при пациенти в старческа възраст, особено в комбинация със скорошна анамнеза за или наличие на състояние, предразполагащо към промени във водния баланс. Необходимо е внимание при пациентите с повишен риск от хипонатриемия, като такива в старческа възраст, пациенти с цироза, дехидратирани пациенти или пациенти на лечение с диуретици.

*Преустановяване на лечението*

Симптомите на отнемане са чести при прекъсване на лечението, особено в случаите, когато прекъсването се извършва рязко (вж. точка 4.8). В клинично проучване нежелани събития наблюдавани при рязко прекъсване на лечението са докладвани при около 45% от пациентите лекувани с дулоксетин и при 23% от пациентите приемали плацебо.

Рискът от симптоми на отнемането наблюдавани при SSRTs и SRNTs може би зависи от множество фактори, включително продължителност и дозировка на лечението и степен на намаляване на дозата. Най-често наблюдаваните реакции са посочени в точка 4.8. Обикновено, симптомите са леки до умерени, въпреки, че при някои от пациентите те може да бъдат тежки по интензивност. Те обикновено възникват в рамките на първите няколко дни от преустановяване на лечението, но са докладвани и много редки случаи на такива симптоми при пациенти, пропуснали доза по невнимание. Като цяло, тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено преминават в рамките на 2 седмици, но при някои индивиди, те може да са налице по-дълго (2-3 месеца и повече), Ето защо, се препоръчва постепенно намаляване на дозата на дулоксетин при преустановяване на лечението в рамките на не по-малко от 2 седмици, в зависимост от потребностите на пациента (вж. точка 4.2).

*Пациенти в старческа възраст*

Данните за употреба на 120 mg дулоксетин при пациенти в старческа възраст с голям депресивен епизод и генерализирано тревожно разстройство са ограничени. Затова, лечението на пациенти в старческа възраст с максимална доза трябва да става с внимание (вж. точка 4.2 и точка 5.2).

*Лкатизия/психомоторно безпокойство*

Употребата на дулоксетин се свързва с развитие на акатизия, характеризираща се с субективно неприятно или изтощително безпокойство и нужда от движение, често съпроводена от неспособност за седене и стоене на едно място. Това е по-вероятно да се прояви в рамките на първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които получат тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде вредно.

*Лекарствени продукти, съдържащи дулоксетин*

Дулоксетин се използва под различни търговски марки за няколко показания (лечение на диабетна невропатна болка, голямо депресивно разтройство, генерализирано тревожно разстройство и уринна стрес инконтиненция). Трябва да се избягва употребата на повече от един от тези продукти.

*Хепатит/повишени чернодробни ензими*

Съобщавани са случаи на чернодробно увреждане, включително тежки повишения на чернодробните ензими (>10 пъти горната граница на нормата), хепатит и жълтеница, с дулоксетин (вж. точка 4.8). Повечето от тях настъпват по време на първите месеци лечение. Характерът на чернодробното увреждане е предимно хепатоцелуларен. Дулоксетин трябва да се използва с внимание при пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, свързвани с увреждане на черния дроб.

*Сексуална дисфункция*

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)/инхибиторите на обратното захващане на серотонина и норадреналина (SNRIs) могат да причинят симптоми на сексуална дисфункция (вж. точка 4.8). Има съобщения за продължителна сексуална дисфункция, при която симптомите продължават въпреки прекъсването на приема на SSRIs/SNRL

*Захароза*

Дулоксгамма стомашно-устойчиви капсули, твърди съдържат захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галакгозна малабсорбция или захаразо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.

*Педиатрична популация*

Дулоксетин не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18 годишна възраст. Суицидно поведение (суицидни опити и суицидни мисли), и враждебност (предимно агресия, опозиционно поведение и гняв) са наблюдавани в клинични проучвания по-често при деца и подрастващи лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези лекувани с плацебо. Ако, въз основа на клинична нужда, независимо от това се вземе решение за лечение, пациентите трябва внимателно да бъдат проследявани за поява на суицидни симптоми (вж. точка 5.1). В допълнение, при деца и подрастващи липсват дългосрочни проучвания за безопасност по отношение на растеж, съзряване и когнитивно и поведенческо развитие (вж. точка 4.8).

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

*Инхибитори на моно-амино оксидазата (MAO-инхибитори):* Поради риск от серотонинов синдром, дулоксетин не трябва да се използва в комбинация с неселекгивни, необратими моноаминооксидазни инхибитори (MAO-инхибитори), или в рамките на поне 14 дни от прекъсване на лечението с МАО- инхибитори. Въз основа на полуживота на дулоксетин, е необходимо да изминат поне 5 дни след спиране на Дулоксгамма и преди започване на MAO-инхибитори (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва едновременното приложение на дулоксетин със селективните, обратими МАО- инхибитори, като моклобемид (вж. точка 4.4). Антибиотикът линезолид е обратим неселективен

МАО-инхибитор и не трябва да се дава на пациенти, лекувани с дулоксетин (вж. точка 4.4).

*Инхибитори на CYP1A2:* Тъй като CYP1А2 е включен в метаболизма на дулоксетин, едновременното приложение на дулоксетин с мощни инхибитори на CYP1А2 е вероятно да доведе да по-високи концентрации на дулоксетин. Флувоксамин (100 mg веднъж дневно), мощен инхибитор на CYP1А2, намалява привидния плазмен клирънс на дулоксетин с около 77% и повишава AUCO-t 6 пъти. Затова дулоксетин не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP1А2 като флувоксамин (вж. точка 4.3).

*Лекарствени продукти, действащи върху ЦНС:* Рискът от употреба на дулоксетин в комбинация с други повлияващи ЦНС лекарствени продукти не е системно оценяван, освен в случаите, описани в тази точка. Следователно се препоръчва повишено внимание, когато дулоксетин се приема в комбинация с други централно действащи лекарствени продукти или вещества, включително алкохол и седативни лекарствени продукти (напр. безнодиазепини, морфиномиметици, антипсихотици, фенобарбитал, седативни антихистамини).

*Серотонинергични лекарствени продукти:* В редки случаи е съобщаван серотонинов синдром при пациенти, които използват SSRIs/SNRIs едновременно със серотонинергични лекарствени средства. Препоръчва се внимание, ако дулоксегин се използва едновременно със серотонинергични лекарствени средства, като SSRIs, SNRIs, трициклични антидепресанти, като кломипрамин или амитриптилин, MAO-инхибитори, като моклобемид или линезолид, жълт кантарион (Hypericum perforatum) или триптани, трамадол, петидин и триптофан (вж. точка 4.4).

*Ефект на дулоксетин върху други лекарствени продукти*

*Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP1A2:* Фармакокинетиката на теофилин. субстрат на CYP1A2 не се повлиява значително от съвместното приложение с дулоксетин (60 mg два пъти дневно).

*Лекарствени продукти метаболизирани от CYP2D6:* Дулоксетин е умерен инхибитор на CYP2D6. Когато дулоксетин се прилага в доза от 60 mg два пъти дневно с единична доза дезипрамин, който е CYP2D6 субстрат, AUC на дезипрамин се увеличава 3 пъти. Съвместното приложение на дулоксетин (40 mg два пъти дневно) повишава стационарната AUC на толтеродин (2 mg два пъти дневно) с 71 %, но не повлиява фармакокинетиката на неговия активен 5-хидроксил метаболит и не се препоръчва адаптиране на дозата. Препоръчва се повишено повишено внимание, ако дулоксетин се прилага едновременно с лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP2D6 (риспердон, трициклични антидепресанти [ТЦАД] като нортриптилин, амитриптилин и имипрамин) особено, ако те имат тесен терпевтичен индекс (като флекаинид, пропафенон и метопролол).

*Перорални контрацептиви и други стероидни лекарствени продукти:* Резултатите от *in vitro* проучвания показват, че дулоксетин не индуцира каталитичната активност на CYP3A. Специфични *in vivo* проучвания за леарствени взаимодействия не са провеждани.

*Антикоагуланти и антиагреганти:* Изисква се повишено внимание, когато дулоксетин се комбинира с перорални атникоагуланти или антиагреганти поради потенциално повишен риск от кървене, което може да се обясни с фармакодинамично взаимодействие. Освен това е съобщавано повишаване на стойностите на 1NR когато на пациенти, лекувани с варфарин, се прилага едновременно дулоксетин. Все пак, едновременното прилагане на дулоксетин и варфарин на здрави доброволци, като част от клинично фармакологично проучване, при стационарно състояние не води до клинично значима промяна в INR спрямо изходното ниво или във фармакокинетиката на R- или S- варфарин

*Ефекти на други лекарствени продукти върху дулоксетин*

*Антиацидни лекарства и Н2 антагонисти:* Съвместното приложение на дулоксетин с антиациди, съдържащи алуминий и магнезий, или на дулоксетин с фамотидин, няма значим ефект върху скоростта или степента на резорбция на дулоксетин след приложение на доза от 40 mg перорално.

*Индуктори на CYP1A2:* Анализи на популационни фармакокинетични проучвания показват, че пушачите имат почти 50% по-ниски плазмени коцентрации на дулоксетин, в сравнение с непушачите.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Фертилитет

Дулоксетин няма ефект върху фертилитета при мъже, а ефектите при жени очевидно са само в дози, които причиняват токсичност за майката.

### Бременност

Няма адекватни данни за употребата на дулоксетин от бременни жени. Проучвания с животни показват репродуктивна токсичност при нива на системна експозиция (AUC) на дулоксетин по-ниски от максималната клинична експозиция (вж. точка 5.3).

Потенциалният риск за хора не е известен.

Епидемиологичните данни предполагат, че употребата на SSRIs по време на бременност, особено в напреднала бременност, може да повиши риска от персистираща пулмонална хипертония при новороденото (ППХН). Макар в никакви проучвания да не е изследвана връзката na ППХН с лечението със SNRI, този потенциален риск не може да бъде изключен при дулоксетин, вземайки под

внимание свързания механизъм на действие (инхибиране на обратното захващане на серотонин).

Могат да се проявят симптоми на отнемане при новородени след употреба на дулоксетин от майката близко до термина. Симптомите на отнемане, наблюдавани при дулоксетин, може да включват хипотония, тремор, нервност, затруднения в храненето, респираторен дистрес и гърчове. Повечето случаи са наблюдавани или при раждането, или в течение на няколко дни след раждането.

Дулоксгамма трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода. Жените трябва да бъдат съветвани да информират лекаря си, ако забременеят, или планират забременяване по време на лечението.

### Кърмене

Дулоксетин се отделя в много малка степен в кърмата на базата на изследване на *6* пациентки с лактация, които не са кърмили своите деца. Приблизителната детска дневна доза на база mg/kg е приблизително 0,14% от дозата на майката (вж. точка 5.2). Тъй като безопасността на дулоксетин при бебета не е установена, употребата на Дулоксгамма по време на кърмене не се препоръчва.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са извършвани проучвания върху способността за шофиране и работа с машини. Дулоксетин може да бъде свързан със седиране и замаяност. Пациентите трябва да бъдат уведомявани, че ако изпитват седиране или замаяност, трябва да избягват потенциално рискови работи като шофиране или работа с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

а *Резюме на профила на безопасност*

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти, лекувани с дулоксетин, са гадене, главоболие, сухота в устата, сомнолентност и замайване. Въпреки това, повечето от честите нежелани реакции са леки до умерени; те обикновено започват рано по време на лечението, и по- голяма част са с тенденция да отминат дори, когато терапията бъде продължена.

б.*Резюме на нежеланите лекарствени реакции, представено в таблица*

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани при спонтанно съобщаване и при плацебо- контролирани клинични проучвания.

*Таблица I: Нежелани реакции*

Оценка на честота: Много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Много чести** | **Чести** | **Нечести** | **Редки** | **Много редки** |
| *Инфекции и инфестации* |
|  |  | Ларингит |  |  |
| *Нарушения на имунната система* |
|  |  |  | Анафилактична реакция Нарушения, свързани със свръхчувствите лност |  |
| *Нарушения на ендокринната система* |
|  |  |  | Хипотиреоидизъм |  |
| *Нарушения на метаболизма и храненето* |
|  | Намален апетит | Хипергликемия(докладвана особено при пациенти диабетици) | ДехидратацияХипонатриемия СНАДХ6 (синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон) |  |
| *Психични нарушения* |
|  | Инсомния Възбуда Намалено либидо Тревожност Абнормен оргазъм Ярки сънища | Суицидна идеация5,7 Нарушение на съня Бруксизъм Дезориентация Апатия | Суицидно поведение5,7 Мания Халюцинации Враждебност и гняв4 |  |
| *Нарушения на нервната система* |
| ГлавоболиеСомнолентност | Замаяност Летаргия Тремор Парестезия | Миоклония Акатизия7 Нервност Нарушение на вниманието Дисгеузия Дискинезия Синдром на неспокойните кракаЛошо качество на съня | Серотонинов синдром6 Конвулсии1 Психомоторно безпокойство6 Екстрапирамидни симптоми6 |  |
| *Нарушения на очите* |
|  | Замъглено виждане | Мидриаза Нарушение на зрението | Глаукома |  |
| *Нарушения на ухото и лабиринта* |
|  | Шум в ушите1 | ВертигоБолка в ухото |  |  |
| *Сърдечни нарушения* |
|  | Палпитации | Тахикардия Надкамерна аритмия, главно предсърдно мъждене |  |  |
| *Съдови нарушения* |
|  | Повишено кръвно налягане3 Зачервяване | Синкоп2Хипертония3,7 Ортостатична хипотония2 Периферна студенина | Хипертонична криза3,6 |  |
| *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения* |
|  | Прозяване | Напрежение в гърлото Бпистаксис | Интерстициална9 белодробна болестЕозинофилна10 пневмония |  |
| *Стомашно-чревни нарушения* |
| ГаденеСухота в устата | Констипация Диария Коремна болка Повръщане Диспепсия Флатуленция | Стомашно-чревен кръвоизлив7 Гастроентерит Оригване Гастрит Дисфагия | Стоматит Хематохезия Лош дъх от устата |  |
| *Хепато-билиарни нарушения* |
|  |  | Хепатит3 Повишени чернодробни ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза) Остро чернодробно увреждане | Чернодробна недостатъчност6 Жълтеница6 |  |
| *Нарушения на кожата и подкожната тъкан* |
|  | Засилено потене Обрив | Нощно изпотяване Уртикария Контактен дерматит Студена пот Реакции на фоточувствителност Засилена тенденция за поява на хематоми | Синдром на Stevens-Johnson6 Ангионевротичен оток6 | Кожен васкулит |
| *Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан* |
|  | Мускулно- скелетна болка Мускулен спазъм | Мускулно напрежение Потрепване на мускули | Тризмус |  |
| *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища* |
|  | Дизурия Често уриниране | Задържане на урина Затруднено уриниране Никтурия Полиурия Намалена диуреза | Променен мирис на урината |  |
| *Нарушения на възпроизводителната система и гърдата* |
|  | Еректилна дисфункция Нарушение на еякулацията Забавенаеякулация | Гинекологично кървене Менструалнинарушения Сексуална дисфункция Болка в тестисите | Менопаузални симптоми ГалактореяХиперпролакти- немия |  |
| *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение* |
|  | Припадъци8Умора | Болка в гърдите7 Абнормни усещания Чувство за студ Жажда Втрисане Неразположение Чувство за топлина Нарушения в походката |  |  |
| *Изследвания* |
|  | Понижение на теглото | Покачване на теглото Повишение на креатин фосфокиназата в кръвта Повишение на калия в кръвта | Увеличаване на холестерола в кръвта |  |

1Случаи на конвулсии и случаи на шум в ушите са съобщавани също след прекъсване на лечението.

2Случаи на ортостатична хипотония и синкоп са съобщавани особено в началото на лечението,

3*Вижте* точка 4.4.

4Случаи на враждебност и гняв са съобщавани особено в началото или след прекъсване на лечението,

5 Случаи на суицидна идеация и суицидно поведение са съобщавани по време на лечение с дулоксетин или скоро след прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

6Оценена честота на нежелани реакции, съобщени при постмаркетинговото наблюдение; не са наблюдавани в плацебо-контролирани клинични проучвания.

7Не е статистически сигнификантно различна от плацебо.

8 Припадъците са по-чести при пациенти в старческа възраст (възраст >65 години)

9Честотата е изчислена въз основа на плацебо-контролирани клинични изпитвания 10Честотата е изчислена от нежеланите реакции, съобщени при постмаркетинговото наблюдение; не се наблюдава в плацебо-контролирани клинични изпитвания.

в. *Описание на избрани нежелани лекарствени реакции*

Прекратяването на дулоксетин (особено когато е внезапно) често води до симптоми на отнемане. Замайване, сензорни нарушения (включително парестезия или усещания, подобни на преминаване на електрически ток, особено в областта на главата), нарушения в съня (включително безсъние и интензивно сънуване), умора, сомнолентност, възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, главоболие, миалгия, раздразнителност, диария, хиперхидроза и вергиго са най-често съобщаваните нежелани реакции.

Общо, и за SSRIs и за SNRIs, тези събития са леки до умерени и самоограничаващи се, въпреки че при някои пациенти те може да са тежки и/или продължителни. Затова се препоръчва, когато не се налага повече лечение с дулоксетин да бъде извършено постепенно спиране, чрез намялване на дозата (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

През 12-седмичната остра фаза на три клинични проучвания с дулоксетин при пациенти с диабетна невропатна болка е наблюдавано малко, но статистически значимо повишение в кръвната глюкоза на гладно, при пациентите на лечение с дулоксетин. HbA1c е стабилен и при пациентите лекувани с дулоксетин, и при пациентите лекувани с плацебо. През фазата на удължаване на тези проучвания, продължила до 52 седмици, е налично повишение на HbA1c и в групата на дулоксетин и в групата на рутинна терапия, но средното повишение е 0,3% по-голямо в групата на лечение с дулоксетин.

Налично е леко повишение в кръвната глюкоза на гладно и на общия холестерол при пациентите лекувани с дулоксетин, докато тези лабораторни изследвания показват леко намаление в групата на рутинна терапия.

Коригираният спрямо сърдечната честота QT интервал при пациентите, лекувани с дулоксетин, не се различава от този, наблюдаван при пациентите, лекувани с плацебо. Не са наблюдавани клинично значими разлики за *QT,* PR, QRS или QTcB измерванията между пациентите, лекуваните с дулоксетин и тези лекуваните с плацебо.

*г. Педиатрична популация*

Общо 509 пациенти деца на възраст от 7 до 17 години с голямо депресивно разстройство и 241 педиатрични пациенти на възраст от 7 до 17 години с генерализирано тревожно разстройство са лекувани с дулоксетин в клинични проучвания. Като цяло профилът на нежеланите лекарствени реакции на дулоксетин при деца и юноши е подобен на този, наблюдаван при възрастни.

Общо 467 педиатрични пациенти, които първоначално са рандомизирани да получават дулоксетин в клинични проучвания, изпитват средно намаление на теглото 0,1 kg към 10-та седмица в сравнение с 0,9 kg средно увеличение при 353 пациенти, получаващи плацебо. След това в течение на четири­месечен до шест-месечен период на продължение, пациентите средно имат склонност към възстановяване на очакваното си изходно тегло в перцентила на базата на популационните данни от връстниците, съответни по възраст и пол.

В проучвания с продължителност до 9 месеца при пациентите от педиатричната популация, лекувани с дулоксетин, се наблюдава общо средно намаление от 1% на перцентила за ръст (намаление от 2% при деца (7-11 години) и увеличение с 0,3% при юноши (12-17 години)) (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

**България**

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. .Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.:+359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

Съобщавани са случаи на предозиране, самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти, с дози дулоксетин от 5 400 mg. Има няколко смъртни случаи, основно при смесено предозиране, но също така с дулоксетин самостоятелно в доза от приблизително 1 000 mg. Белезите и симптомите на предозиране (дулоксетин самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти) включват сомнолентност, кома, серотонинов синдром, припадъци, повръщане и тахикардия.

Не е известен специфичен антидот на дулоксетин, но ако настъпи серотонинов синдром може да се има предвид специфично лечение (като с ципрохептадин и/или температурен контрол). Трябва да се поддържат свободни дихателните пътища. Препоръчва се проследяване на сърдечните и жизнени показатели, заедно с подходящи симптоматични и поддържащи мерки. Стомашна промивка може да е показана, ако се извърши възможно най-скоро след поглъщането или при пациенти със симпотми.Активният въглен може да полезен за ограничаване на резорбцията. Дулоксетин има голям обем на разпределение и форсираната диуреза, хемоперфузия и обменна перфузия е малко вероятно да са от полза.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психоаналептици; Други антидепресанти, АТС код: N06AX21

Механизъм на действие

Дулоксетин е комбиниран инхибитор на обратното захващане на серотонин (5-НТ) и норадреналин (NA). Той слабо инхибира обратното захващане на допамина, без значим афинитет към хистаминергичните, допаминергични, холинергични и адренергични рецептори. Дулоксетин доза- зависимо повишава екстрацелуларните нива на серотонина и норнорадреналин в различни

мозъчни области при животни.

Фармакодинамични ефекти

Дулоксетин нормализира прага на болката при няколко предклинични модела на невропатна и възпалителна болка и смекчава поведението при болка в модел на персистираща болка. Счита се, че инхибиращото болката действие на дулоксетин е резултат от потенциирането на десцендентните инхибиторни болкови пътища на централната нервна система.

Клинична ефикасност и безопасност

*Голямо депресивно разстройство:* Дулоксетин е изучаван в клинични програми, включващи 3 158 пациенти (експозиция от 1 285 пациенто-години) отговарящи на DMS-IV критериите за голяма депресия. Ефикасността на дулоксетин при препоръчителна дневна доза 60 mg веднъж дневно е показана при три от трите рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани, с фиксирана доза проучвания в остра фаза при възрастни амбулаторни пациенти с голям депресивен епизод. Общо, ефикасността на дулоксетин е демонстрирана при дневна доза между 60 и 120 mg в общо пет от седемте рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани, с фиксирана доза проучвания в остра фаза при възрастни амбулаторни пациенти с голям депресивен епизод.

Дулоксетин показа статистическо предимство спрямо плацебо, проследено чрез подобрение на общия резултат по 17 точковата Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (включително и на емоционалните и на соматичните симптоми на депресия). Степента на отговор и ремисия са също статистически значимо по-високи при дулоксетин, в сравнение с плацебо. Само малка част от пациенти включени в пилотни клинични проучвания са били с тежка депресия (изходно ниво НАМ- D>25).

В проучване за предотвратяване на рецидив, пациентите, повлияли се от 12-седмично открито, остро лечение с дулоксетин 60 mg веднъж дневно, са рандомизирани или на дулоксетин 60 mg веднъж дневно или на плацебо за още 6 месеца. Прилагането на дулоксетин 60 mg веднъж дневно показа статистическо значимо предимство в сравнение с плацебо (р=0,004), по отношение на измерването за първичен изход, профилактиката на рецидив на депресия, измерена чрез времето до рецидива. Честотата на рецидивите по време на 6-месечния двойно-сляп период на проследяване е 17% и 29%, съответно, за дулоксетин и за плацебо.

По време на 52-седмичното плацебо контролирано двойно-сляпо лечение лекуваните с дулоксетин пациенти с рецидив на голямо депресивно разстройство имат сигнификантно по-дълъг безсимптомен период (р<0,001) в сравнение с пациентите, рандомизирани на плацебо. Всички пациенти предварително са се повлияли от дулоксетин по време на отворено лечение с дулоксетин (28 до 34 седмици) при доза от 60 до 120 mg/дневно. По време на 52-сед мичната плацебо контролирана двойно-сляпа фаза на лечение 14,4% от пациентите, лекувани с дулоксетин, и 33,1% от пациентите, третирани с плацебо, преживяват повторна поява на симптомите си на депресия (p<0,001).

Ефектът от прилагането на дулоксетин 60 mg веднъж дневно при пациенти с депресия в старческа

възраст (≥65 години) е оценен специфично в проучване, показващо статистически значима разлика в намаляването на HAMD17 резултата за пациентите, лекувани с дулоксетин, в сравнение с плацебо. Поносимостта на дулоксетин 60 mg веднъж дневно при пациенти в старческа възраст е сравнима с тази, наблюдавана при по-млади възрастни пациенти. Данните, обаче, за пациенти изложени на максималната доза (120 mg дневно) са ограничени и затова се препоръчва повишено внимание при лечение на тази популация.

*Генерализирано Тревожно Разстройство:* Дулоксетин показа статистически значимо предимство спрямо плацебо при пет от пет проучвания, включващи четири рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани остри проучвания и проучване за профилактика на рецидив при възрастни с генерализирано тревожно разстройство.

Дулоксетин показа статистически значимо предимство спрямо плацебо, измерено чрез подобрение на общия скор по скала за тревожност на Hamilton (Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)) и скора за общо функционално разстройство по скала за инвалидност на Sheehan (Sheehan Disability Scale (SDS)). Степените на повлияване и ремисия са също по-високи при дулоксетин в сравнение с плацебо. Дулоксетин показва сравними резултати за ефикасност с тези на венлафаксин от гледна точка подобрение на общия скор по НАМ-А.

При проучване за профилактика на рецидив пациентите, повлияващи се от 6-месечно остро открито лечение с дулоксетин, са рандомизирани да получават или дулоксетин, или плацебо за последващите 6 месеца. Дулоксетин 60 mg до 120 mg веднъж дневно показва статистически значимо предимство в сравнение с плацебо (р < 0,001) при профилактиката на рецидив, измерено чрез времето до поява на рецидив. Честотата на рецидив през 6-месечния период на последващото двойно-сляпо проследяване е 14% при дулоксетин и 42% при плацебо.

Ефикасността на дулоксетин 30-120 mg (гъвкаво дозиране) веднъж дневно при пациенти в старческа възраст (>65 години) с генерализирано тревожно разстройство е оценена в едно проучване, което показва статистически значимо подобрение в общия резултат за НАМ-А за пациентите, лекувани с дулоксетин, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Ефикасността и безопасността на дулоксетин 30-120 mg веднъж дневно при пациенти в старческа възраст с генерализирано тревожно разстройство са подобни на наблюдаваните в проучвания при по-млади възрастни пациенти. Въпреки това данните за пациенти в старческа възраст, изложени на максималната доза (120 mg дневно), са ограничени и по този начин се препоръчва повишено внимание при използването на тази доза при популацията в старческа възраст.

*Диабетна Периферна Невропатна Болка:* Ефикасността на дулоксетин за лечение на диабетна невропатна болка е установена при 2 рандомизирани, 12-седмични, двойно-слепи, плацебо контролирани, с фиксирана доза проучвания при възрастни (22- до 88-годишни) с диабетна невропатна болка в продължение поне на 6 месеца. Пациентите, отговарящи на критериите за голямо депресивно разстройство, са изключени от тези проучвания. Измерител на първичния изход е седмичната средна стойност на 24-часовата болка, която е отразявана в ежедневен дневник на пациентите по 11-точковата скала на Likert.

В двете проучвания, дулоксетин 60 mg веднъж дневно и 60 mg два пъти дневно значително намалява болката, в сравнение с плацебо. Ефектът при някои пациенти е видим през първите седмици на лечение. Разликата в средното подобрение между двете рамена на активно лечение не е значителна. Отбелязано е поне 30% съобщавано намаляване на болката при приблизително 65% от лекуваните с дулоксетин пациенти срещу 40% за плацебо. Съответните цифри за поне 50% редукция на болката са съответно 50% и 26%. Степента на клиничен отговор (50% или повече подобрение на болката) е анализирана според това дали пациентът е проявил сомнолентност по време на лечението или не. За пациентите, които не са проявили сомнолентност е наблюдван клиничен отговор при 47% от пациентите, получаващи дулоксетин и 27% от пациентите на плацебо. Степента на клиничен отговор при пациентите проявили сомнолентност е 60% на дулоксетин и 30% на плацебо. Пациентите,непроявяващи редукция на болката от 30% в рамките на 60 дни лечение е малко вероятно да достигнат това ниво при по-нататъшно лечение.

При отворено дългосрочно неконтролирано проучване намалението на болката при пациенти, повлияни от 8-седмично остро лечение с дулоксетин 60 mg еднократно дневно, се запазва за още 6 месеца, както е оценено с промяната по скалата за кратка оценка на болката (Brief Pain Inventory (BPI)) на 24-часовия среден брой точки за болка.

Педиатрична популация

Дулоксетин не е изследван при пациенти под 7-годишна възраст.

Проведени са две рандомизирани, двойнослепи, паралелни клинични проучвания при 800 педиатрични пациенти на възраст от 7 до 17 години с голямо депресивно разстройство (вж. точка 4.2). Тези две проучвания включват 10-седмична плацебо-контролирана и активно-контролирана (флуоксетин) остра фаза, последвана от шестмесечен период на продължение на активно контролирано лечение. Нито групата, лекувана с дулоксетин (30-120 mg), нито групата с активна контрола (флуоксетин 20-40 mg) статистически се различават от плацебо по отношение на промяната в общите резултати по скалата Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) от изходния до крайния момент. Прекъсване на лечението поради нежелани събития е по-често при пациентите, приемащи дулоксетин, в сравнение с тези, лекувани с флуоксетин, в повечето случаи поради гадене. По време на 10-седмичния период на активно лечение е съобщавано за суицидно поведение (дулоксетин 0/333 [0%], флуоксетин 2/225 [0,9%], плацебо 1/220 [0,5% ]). През целия 36-седмичен курс на изследването, 6 от 333 пациенти, които първоначално са рандомизирани да получават дулоксетин, и 3 от 225 пациенти, които първоначално са рандомизирани да получават флуоксетин, проявяват суицидно поведение (експозиция-коригираната честота на суицидно поведение е 0,039 събития на пациент на година за дулоксетин, и 0,026 за флуоксетин). Освен това, един пациент, който е преминал от плацебо на лечение с дулоксетин, е имал суицидно поведение по време на приема на дулоксетин.

Проведено е рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано проучване при 272 пациенти от педиатричната популация на възраст 7-17 години с генерализирано тревожно разстройство. Проучването включва 10-седмична плацебо контролирана остра фаза, последвана от 18-седмичен период на продължение на лечението. В това проучване е използвана гъвкава схема на дозиране, за да се даде възможност за бавно повишаване на дозата от 30 mg веднъж дневно до по-високи дози (максимум 120 mg веднъж дневно). Лечението с дулоксетин показва статистически значимо по- голямо подобрение на симптомите на генерализираното тревожно разстройство, както е оценено с помощта на скалата за тежест на генерализирано тревожно разстройство PARS (средна разлика между дулоксетин и плацебо 2,7 точки [95% ДИ 1,3-4,0]), след 10 седмици на лечение. Поддържането на ефекта не е оценявано. Няма статистически значима разлика в прекъсването на проучването поради нежелани събития между групите с дулоксетин и плацебо в течение на 10-седмичната фаза на остро лечение. Двама пациенти, които са прехвърлени от плацебо към дулоксетин след острата фаза, изпитват суицидно поведение, докато приемат дулоксетин по време на фазата на продължение. Не е направено заключение относно цялостното съотношение полза/риск в тази възрастова група (вж. също точки 4.2 и 4.8).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с референтен лекарствен продукт, съдържащ дулоксетин при всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на голямо депресивно разстройство, диабетна невропатна болка и генерализирано тревожно разстройство. Вижте точка 4.2 за информация относно употребата при деца.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Дулоксетин се прилага като самостоятелен енантиомер. Дулоксетин се метаболизира предимно от оксидативни ензими (CYP1A2 и полиморфния CYP2D6), последвано от конюгиране.

Фармакокинетиката на дулоксетин показва голяма вариабилност между отделните индивиди (общо 50-60%), дължаща се в известна степен на пола, възрастта, статуса на тютюнопушене и състоянието на метаболизиращата система CYP2D6.

*Абсорбция:* Дулоксетин се резорбира добре след перорално приложение с Стах настъпваща 6 часа след дозиране. Абсолютната орална бионаличност на дулоксетин варира от 32% до 80% (средно 50%). Храната удължава времето за достигане на върхови концентрации от 6 на 10 часа и тя маргинално намалява степента на резорбция (приблизително 11%). Тези промени не са с някаква клинична значимост.

*Разпределение:* Дулоксетин е приблизително 96% свързан с човешките плазмени протеини. Дулоксетин се свързва и с албумин и с алфа-1 киселия гликопротеин. Протеинното свързване не се повлиява от бъбречно или чернодробно увреждане.

*Биотрансформация:* Дулоксетин се метаболизира екстензивно и метаболитите са екскретират основно с урината. Цитохромите P450-2D6 и 1А2 катализират образуването на два основни метаболита глюкоронид конюгат на 4-хидрокси дулоксетин и сулфатен конюгат на 5-хидрокси,6- метокси дулоксетин. Въз основа на *in vitro* проучвания, циркулиращите метаболити на дулоксетин се считат фармакологично неактивни. Фармакокинетиката на дулоксетин при пациенти, които са лоши метаболизатори по отношение на CYP2D6 не е специфично изучавана. Ограничени данни предполагат, че при тези пациенти плазмените нива на дулоксетин са по-високи.

*Елиминиране:* Елиминационният полуживот на дулоксетин варира от 8 до 17 часа (средно 12 часа). След интравенозна доза, плазменият клирънс на дулоксетин варира от 22 1/час до 461/час (средно 36 1/час). След перорална доза установеният плазмен клирънс на дулоксетин варира от 33 до 261 1/час (средно 101 l/час).

*Специални популации:*

*Пол:* Между мъже и жени са идентифицирани фармакокинетични разлики (аперентният плазмен клирънс е приблизително 50% по-нисък при жени). Въз основа на припокриване по отношение на клирънса, основаните на пола фармакокинетични разлики не оправдават препоръката за използване на по-ниска доза при жени пациенти.

*Възраст:* Идентифицирани са фармакокинетични разлики между по-млади и по-възрастни жени (≥65 години) (повишение на AUC с около 25%, а полуживотьт е около 25% по-дълъг при тези в старческа възраст), въпреки че степента на тези промени не е достатъчна, за да се обоснове промяна на дозата. Като обща препоръка, лечението в старческа възраст трябва да става с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 4.4).

*Бъбречно увреждане:* Пациентите в крайна фаза на бъбречна недостатъчност на диализа имат 2 пъти по-високи стойности на Сmax и AUC за дулоксетин, в сравнение с здрави лица. При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност фармакокинетичните данни за дулоксетин са ограничени.

*Чернодробно увреждане:* Умерено чернодробно заболяване (Child Pugh клас В) засяга фармакокинетиката на дулоксетин. В сравнение със здрави лица, при пациенти с умерено чернодробно заболяване установеният плазмен клирънс на дулоксетин е 79% по-нисък, установеният терминален полуживот е 2,3 пъти по-дълъг, a AUC е 3,7 пъти по-висока. Фармакокинетиката на дулоксетин и неговите метаболити не е изучавана при пациенти с лека или тежка чернодробна недостатъчност.

*Кърмещи майки:* Диспозицията на дулоксетин е изучавана при 6 кърмещи жени, които са били поне 12 седмици след раждане. Дулоксетин се открива в кърмата, и стационарните концентрации в майчиното мляко са около една-четвърт от тези в плазмата. Количеството дулоксетин в кърмата е приблизително 7 pg/дневно при дозиране с 40 mg два пъти дневно. Кърменето не повлиява фармакокинетиката на дулоксетин.

*Педиатрична популация:* Фармакокинетичните свойства на дулоксетин при педиатрични пациенти на възраст от 7 до 17 години с голямо депресивно разстройство след перорално прилагане в схема на дозиране 20 до 120 mg веднъж дневно са характеризирани с помощта на популационно-моделирананализ на базата на данни от 3 проучвания. Предвидените от модела плазмени концентрации на

дулоксетин в стационарно състояние при пациенти-деца в повечето случаи са в границите надиапазона на концентрациите, наблюдаван при възрастни пациенти.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Дулоксетин не е генотоксичен при стандартен набор от тестове, а при плъхове не е карциногенен. При проучване за карциногенност при плъхове са наблюдавани многоядрени клетки в черния дроб при отсъствие на други хистопатологични промени. Механизмът, който е в основата им и клиничната значимост са неизвестни. Женски мишки получавали дулоксетин за 2 години имат повишена честота на хепатоцелуларни аденоми и карциноми само при високите дози (144 mg/kg/дневно), но те са считат като вторични на чернодробната микрозомална ензимна индукция. Значимостта на тези данни при мишки по отношение на хората не е известна. Женски плъхове, получавали дулоксетин (45 mg/kg/дневно) преди и при съвокупление и по време на ранна бременност, са показали намаление на консумацията на храна от майката и на телесното тегло, нарушаване на цикъла на разгонване, намалени показатели за броя живородени и преживяемостта на потомството, и забавен растеж на потомството при нива на системна експозиция, които в най-добрия случай са приблизително до максималната клинична експозиция (AUC). В проучване за ембриотоксичност при зайци са наблюдавани по-висока честота на сърдечно-съдови и скелетни малформации при нива на системна експозиция под максималната клинична експозиция (AUC). Не са наблюдавани малформации в друго проучване, за изпитване на по-високи дози на различна сол на дулоксетин. При пренатални/постнатални токсикологични проучвания при плъхове, дулоксетин индуцира нежелани поведенчески ефекти в поколението при експозиция под максималната клинична експозиция (AUC).

Проучвания при млади плъхове показват преходни ефекти върху невроповеденческите реакции, както и значително намаляване на телесното тегло и консумирането на храна; индукция на чернодробните ензими; и хепатоцелуларна вакуолизация при 45 mg/kg/дневно. Общият профил на токсичност на дулоксетин при млади плъхове е подобен на този при възрастни плъхове. Нивото на липса на нежелани ефекти е определено, че е 20 mg/kg/дневно.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Worwag Pharma GmbH & Co. KG

Flugfeld-Allee 24

71034 Boblingen

Германия

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20150359

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 Октомври 2015 г.

Дата на последно подновяване:26 Май 2020г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2021