

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дулокси 30 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Дулокси 60 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Duloxi 30 mg gastro-resistant capsules, hard

Duloxi 60 mg gastro-resistant capsules, hard

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160109/110
Разрешение №	ВГ/ММ Мр-52589-90
Одобрение №	08. 12. 2020

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда стомашно-устойчива капсула от 30 mg съдържа 30 mg дулоксетин (като хидрохлорид) (*duloxetine (as hydrochloride)*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка капсула съдържа 24,625 mg захароза.

Всяка твърда стомашно-устойчива капсула от 60 mg съдържа 60 mg дулоксетин (като хидрохлорид) (*duloxetine (as hydrochloride)*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка капсула съдържа 49,250 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива твърда капсула

**Дулокси 30 mg стомашно-устойчиви твърди капсули**

Твърди желатинови капсули размер „3“ с непрозрачно синьо капаче/непрозрачно бяло тяло, с надпис „Н“ върху капачката и „191“ върху тялото, шампован със златисто жълто мастило, пълни с бели до почти бели на цвят пелети.

**Дулокси 60 mg стомашно-устойчиви твърди капсули**

Твърди желатинови капсули размер размер „1“ с непрозрачно синьо капаче/непрозрачно зелено тяло, с надпис „Н“ върху капачката и „192“ върху тялото, шампован с бяло мастило, пълни с бели до почти бели на цвят пелети.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на голямо депресивно разстройство.

Лечение на диабетна периферна невропатна болка.

Лечение на генерализирано тревожно разстройство.

Дулокси 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, със или без храна. 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*

Препоръчаната начална доза при пациенти с генерализирано тревожно разстройство е 30 mg веднъж дневно със 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 храна. 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. Плазмените концентрации на дулоксетин проявяват голяма интериндивидуална вариабилност (вж. точка 5.2). Следователно, на някои пациенти, които са отговорили незадоволително на 60 mg, могат да са полезни по-големи дози.

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).

### Специални популации

#### *Пациенти в старческа възраст*

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



#### *Чернодробно увреждане*

Дулоксетин 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 30-80 ml/min). Дулоксетин не трябва да се употребява при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min, вж. 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 понастоящем 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.

#### *Прекъсване на лечението*

Трябва да се избягва рязко прекъсване. Когато се прекъсва лечение с дулоксетин, 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 постепенно.

#### Начин на приложение

За перорално приложение.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Едновременното приложение на дулоксетин 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 със дулоксетин 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*

Дулоксетин трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за мания, биполарно разстройство, и/или припадъци.



### *Мидриза*

Съобщавана е мидриза, свързана с дулоксетин, затова предписването на Дулокси на пациенти с повишено вътреочно налягане или такива с повишен риск от остра тясногълзна 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 на 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 присмане на дулоксетин трябва да се обсъди понижаване на дозата или постепенно прекратяване на лечението (вж. точка 4.8). При пациенти с неконтролирана хипертония не трябва да се започва лечение с дулоксетин (вж. точка 4.3).

### *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 умерена бъбречна недостатъчност вижте точка 4.2.

### *Серотонинов синдром*

Както при лечение с други серотонинергични лекарствени средства, така и при лечение с дулоксетин може да настъпи серотонинов синдром - едно възможно животозастрашаващо състояние, особено при едновременна употреба на други серотонинергични лекарствени средства (включително SSRIs, SNRIs, трициклични антидепресанти или триптани), с лекарствени средства, които нарушават метаболизма на серотонина, като MAO-инхибитори, или с антипсихотични 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), нервни-мускулни нарушения (напр. хипер-рефлексия, липса на координация) и/или стомашно-чревни симптоми (напр. гадене, повръщане, диария).

Ако едновременно лечение с дулоксетин и други серотонинергични лекарствени средства, 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 лекарствени 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, самопараняване 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 седмични лечения или по-късно, пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно до настъпването на подобро по-късно.



Общ клиничен опит е, че рискът от самоубийство може да се повиши през ранните етапи на възстановяване.

Други психични състояния, за които се предписва дулоксетин, 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 потърсен лекарски съвет.

#### *Диабетна периферна невропатна болка*

Както с други лекарствени продукти с подобно фармакологично действие (антидепресанти) са съобщавани 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.

#### *Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст*

Дулоксетин не трябва да се използва за лечение на деца и подрастващи 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).

#### *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 с лабораторно натрий по-нисък от 110 mmol/l. Хипонатриемията може да се дължи на синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДС). Повечето случаи на хипонатриемия са съобщавани при пациенти в старческа възраст, особено в комбинация със скоронна 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 SSRIs и SNRIs 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 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).

#### *Акатизия/психомоторно безпокойство*

Употребата на дулоксетин се свързва с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно, неприятно или изтощително безпокойство и нужда от често движение, 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 получават 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, големи депресивни епизоди, 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 тежко повишение 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.

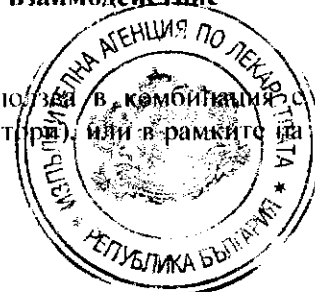
#### *Захароза*

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

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

#### *Инхибитори на моноамино оксидазата (MAO-инхибитори)*

Поради риск от серотонинов синдром, дулоксетин не трябва да се използва в комбинация с неселективни, необратими моноаминооксидазни инхибитори (MAO-инхибитори), или в рамките на



поне 14 дни от прекъсване на лечението с MAO-инхибитори. Въз основа на полуживота на дулоксетин, е необходимо да изминат поне 5 дни след спиране на дулоксетин и преди започване на MAO-инхибитори (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва едновременното приложение на дулоксетин със селективни обратими MAO-инхибитори, като моклобемид (вж. точка 4.4). Антибиотикът линезолид е обратим неселективен MAO-инхибитор и не трябва да се дава на пациенти, лекувани с дулоксетин (вж. точка 4.4).

#### *Инхибитори на CYP1A2*

Тъй като CYP1A2 е включен в метаболизма на дулоксетин, едновременното приложение на дулоксетин с мощни инхибитори на CYP1A2 е вероятно да доведе до по-високи концентрации на дулоксетин. Флувоксамин (100 mg веднъж дневно), мощен инхибитор на CYP1A2, намалява привидния плазмен клирънс на дулоксетин с около 77% и повишава AUC<sub>0-24</sub> 6 пъти. Затова дулоксетин не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP1A2 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. бензодиазепини, морфиномиметици, антипсихотици, фенобарбитал, седативни антихистамини).

#### *Серотонинергични лекарствени средства*

В редки случаи е съобщаван серотонинов синдром при пациенти, които използват SSRIs/SNRIs едновременно със серотонинергични лекарствени средства. Препоръчва се внимание, ако дулоксетин 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*

В клинично проучване, 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) със 71%, но не повлиява фармакокинетиката на неговия активен 5-хидроксил метаболит и не се препоръчва адаптиране на дозата. Препоръчва се повишено внимание, ако дулоксетин се прилага едновременно с лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP2D6 (риспердон, трициклични антидепресанти [TCA], TCA] като нортриптилин, амитриптилин и имипрамин), особено ако те имат тесен терапевтичен индекс (като флекаинид, пропafenон и метопролол).

##### *Перорални контрацептиви и други стероидни препарати*

Резултатите от *in vitro* проучвания показват, че дулоксетин не индуцира каталитичната активност на CYP3A. Специфични *in vivo* проучвания за лекарствени взаимодействия не са провеждани.





#### *Антикоагуланти и антиагреганти*

Изисква се повишено внимание, когато дулоксетин се комбинира с перорални антикоагуланти или антиагреганти поради потенциално повишен риск от кървене, което може да се обясни с фармакодинамично взаимодействие. Освен това е съобщавано повишаване на стойностите на INR 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 H<sub>2</sub> антигонисти*

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 концентрации 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 употреба 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.

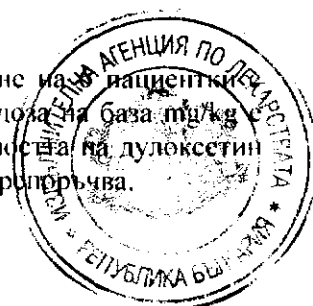
Епидемиологичните данни предполагат, че употребата на SSRI's по време на бременност, особено в напреднала бременност, може да повиши риска от персистираща пулмонална хипертония при новороденото (ППХН). Макар в никакви проучвания да не е изследвана връзката на ППХН с лечението със SNRI, този потенциален риск не може да бъде изключен при дулоксетин, вземайки под внимание свързания механизъм на действие (инхибиране на обратното захващане на серотонин).

Подобно на другите серотонергични лекарствени продукти, могат да се проявят симптоми на отнемане при новородени след употреба на дулоксетин от майката близо 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.

Дулокси трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалните ползи оправдават 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 пациенти 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 Дулокси 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. Дулокси може да бъде свързан със седирание и замаяност. Пациентите трябва да бъдат уведомявани, че ако изпитват седирание 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 замаяване. 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 (включващи общо 9 454 пациенти, 5 703 на дулоксетин и 3 751 на плацебо) с депресия, генерализирано тревожно разстройство и диабетна невротична болка.

##### Таблица 1: 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
<i>Инфекции и инфестации</i>				
		Ларингит		
<i>Нарушения на имунната система</i>				
			Анафилактична реакция Нарушения, свързани със свръхчувствителност	
<i>Нарушения на ендокрината система</i>				
			Хипотиреоидизъм	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>				
	Намален апетит	Хипергликемия (докладвана особено при пациенти-диабетици)	Дехидратация Хипонатриемия СНАДС <sup>6</sup>	
<i>Психични нарушения</i>				
	Инсомния Възбуда Намалено либидо Тревожност Абнормен оргазъм Ярки сънища	Суицидна идеация <sup>5,7</sup> Нарушение на съня Бруксизъм Дезориентация Апатия	Суицидно поведение <sup>5,7</sup> Мания Халюцинации Враждебност и гняв	



Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
<i>Нарушения на нервната система</i>				
Главоболие Сомнолентност	Замаяност Летаргия Тремор Парестезия	Миоклония Акатизия <sup>7</sup> Нервност Нарушение на вниманието Дисгеузия Дискинезия Синдром на неспокойните крака Лошо качество на съня	Серотонинов синдром <sup>6</sup> Конвулсии <sup>1</sup> Психомоторно безпокойство <sup>6</sup> Екстрапирамидни симптоми <sup>6</sup>	
<i>Нарушения на очите</i>				
	Замъглено виждане	Мидриаза Нарушение на зрението	Глаукома	
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>				
	Шум в ушите <sup>1</sup>	Вертиго Болка в ухото		
<i>Сърдечни нарушения</i>				
	Палпитации	Тахикардия Надкамерна аритмия Главно предсърдно мъждене		
<i>Съдови нарушения</i>				
	Повишено кръвно налягане <sup>3</sup> Зачервяване	Синкоп <sup>7</sup> Хипертония <sup>3,7</sup> Ортостатична хипотония <sup>2</sup> Студени крайници	Хипертонична криза <sup>3,6</sup>	
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>				
	Прозяване	Напрежение в гърлото Епистаксис		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>				
Гадене Сухота в устата	Констипация Диария Коремна болка Повръщане Диспепсия Метеоризъм	Стомашно-чревен кръвоизлив <sup>7</sup> Гастроентерит Оригване Гастрит Дисфагия	Стоматит Хематохезия Лош дъх от устата	
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>				
		Хепатит <sup>3</sup> Повишени чернодробни ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза) Остро чернодробно увреждане	Чернодробна недостатъчност <sup>6</sup> Жълтеница <sup>6</sup>	



Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>				
	Засилено потене Обрив	Нощно изпотяване Уртикария Контактен дерматит Студена пот Реакции на фоточувствителност Засилена тенденция за поява на хематоми	Синдром на Stevens-Johnson <sup>6</sup> Ангионевротичен оток <sup>6</sup>	
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>				
	Мускулно-скелетна болка Мускулен спазъм	Мускулно напрежение Потрепване на мускули	Тризмус	
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>				
	Дизурия Често уриниране	Задържане на урина Затруднено уриниране Никтурия Полиурия Намалена диуреза	Променен мирис на урината	
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>				
	Еректилна дисфункция Нарушение на еякулацията Забавена еякулация	Гинекологично кървене Менструални нарушения Сексуална дисфункция Болка в тестисите	Менопаузални симптоми Галакторея Хиперпролактинемия	
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>				
	Припадъци <sup>8</sup> Умора	Болка в гърдите <sup>7</sup> Абнормни усещания Чувство за студ Жажда Втрисане Неразположение Чувство за топлина Нарушения в походката		
<i>Изследвания</i>				
	Понижение на теглото	Покачване на теглото Повишение на креатинфосфокиназа в кръвта Повишение на калия в кръвта	Увеличаване на холестерола в кръвта	

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

<sup>2</sup> Случаи на ортоестатична хипотония и синкоп са съобщавани особено в началото на лечението. Вижте точка 4.3.

<sup>4</sup> Случаи на враждебност и гняв са съобщавани особено в началото или след прекъсване на лечението.

<sup>5</sup> Случаи на суицидална идеация и суицидно поведение са съобщавани по време на лечение с дълбоки седативи и скоро след прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).



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

<sup>7</sup> Не е статистически сигнификантно различна от плацебо.

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

#### ***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 вертиго 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 намаляване 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 пациенти от педиатричната популация, 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 четири-месечен до шест-месечен период на продължение, пациентите средно имат склонност към възстановяване на очакваното си изходно тегло в персентила 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 персентила 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 (дозата/риск) за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщава всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в 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 случая, 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 симптоми. Активният въглен може да е 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: 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 дозозависимо повишава екстрацелуларните нива на серотонина и норадреналин 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 потенцирането 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 показва статистическо предимство спрямо плацебо, проследено чрез подобрение на общия резултат по 17 точковата Hamilton Depression Rating Scale (HAM-17) (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 пациентите, включени в пилотни клинични проучвания, са били с тежка депресия (изходно ниво HAM-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 показва статистически значимо предимство в сравнение с плацебо ( $p=0.004$ ), 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 ( $p<0,001$ ) 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-седмичната 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 HAM-D 17 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 е показал 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 е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо, измерено чрез подобрене на общия скор по скала за тревожност на Hamilton (Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)) и скор 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 подобрене на общия резултат по HAM-A.

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 е показал статистически значимо предимство в сравнение с плацебо ( $p<0.001$ ) 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 подобрене в общия резултат за HAM-A 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 (22-88-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 наблюдаван 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, не проявяващи 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 72 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 подобрене 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 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 информацията 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 тютюнопушачи и състоянието на метаболизиращата система CYP2D6.

### Абсорбция

Дулоксетин се резорбира добре след перорално приложение с  $C_{max}$  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 1A2 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 метаболитатори 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, плазменният клирънс на дулоксетин варира от 22 l/час до 46 l/час (средно 36 l/час). След перорална доза установеният плазмен клирънс на дулоксетин варира от 33 до 261 l/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 полуживотът 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  $C_{max}$  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 B) 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, а 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 µg/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-моделиран анализ 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 на диапазона 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, получаващи дулоксетин (45 mg/kg/дневно) преди, както и при инфосване време на ранна бременност, са показали намаление на консумацията на храна от майката и Сиа телесното тегло, нарушаване на естралния цикъл, намалени показатели за брой 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.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Съдържание на капсулата:

Захарни сфери  
Хипромелоза  
Кросповидон  
Захароза  
Талк  
Карбоксиметилетил целулоза  
Повидон  
Изопропилов алкохол  
Опадрай бяло YS-1-7003

#### Състав на опадрай бяло YS-1-7003

Титанов диоксид (E171)  
HPMC 2910/ Хипромелоза 3сР (E464)  
HPMC 2910/Хипромелоза 6сР (E464)  
Макрогол/PEG 400 (E1521)  
Полисорбат 80 (E433)

#### Състав на капсулната обвивка:

##### За 30 mg:

Титанов диоксид (E171)  
FD & C Синьо 2 (E132)  
Желатин  
SLS

##### Златистожълто печатно мастило (Tek Print™ SB-3002):

Шеллак  
Дехидратиран алкохол  
Изопропилов алкохол  
Бутилов алкохол  
Пропиленгликол  
Амониев хидроксид  
Жълт железен оксид (E172)



**За 60 mg:**

Титанов диоксид E171

FD & C Синьо 2 E132

Жълт железен оксид (E172)

Желатин

SLS

*Бяло печатно мастило (Tek Print TMSW-0012):*

Шеллак (E 904)

Дехидратиран алкохол

Изопропилов алкохол

Бутилов алкохол

Пропиленгликол

Амониев хидроксид

Калиев хидроксид

Титанов диоксид (E171)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

3 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер от алуминиево фолио (Alu-Alu).

Дулокси 30 mg стомашно-устойчиви твърди капсули се отпуска в опаковки по 28 капсули, съдържащи 4 блистера x 7 капсули.

Дулокси 60 mg стомашно-устойчиви твърди капсули се отпуска в опаковки по 30 капсули, съдържащи 3 блистера x 10 капсули.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ФАРМАКОНС АД

бул. „Пейо К. Яворов“ № 44, ет. I

София 1164

България



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дулокси 30 mg стомашно-устойчиви твърди капсули  
Reg. №: 20160109

Дулокси 60 mg стомашно-устойчиви твърди капсули  
Reg. №: 20160110

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

Дулокси 30 mg стомашно-устойчиви твърди капсули  
Дата на първо разрешаване: 04/04/2016  
Дата на последно подновяване:

Дулокси 60 mg стомашно-устойчиви твърди капсули  
Дата на първо разрешаване: 04/04/2016  
Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

10/2020

