

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дулодет 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

Дулодет 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

Dulodet 30 mg gastro-resistant hard capsules

Dulodet 60 mg gastro-resistant hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20150336/37
Разрешение №	BG/MMP-53523-7
Одобрение №	19.02.2021

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Всяка капсула съдържа 60 mg дулоксетин (*duloxetine*) (като хидрохлорид).

Помощно вещество с известно действие

Всяка капсула съдържа от 52,38 до 70,92 mg - захароза.

Всяка капсула съдържа от 104,74 до 141,83 mg - захароза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда стомашно-устойчива капсула.

Твърда желатинова капсула №3, с жълт мастилен надпис „DLX“ върху непрозрачното синьо капаче и „30 mg“ върху непрозрачното бяло тяло.

Твърда желатинова капсула №1, с бял мастилен надпис „DLX“ върху непрозрачното синьо капаче и „60 mg“ върху непрозрачното зелено тяло.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на голямо депресивно разстройство.

Лечение на диабетна периферна невропатна болка.

Лечение на генерализирано тревожно разстройство.

Дулодет е показан за употреба 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, независимо от 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, въз основа на които да се предположи, че пациентите, неповлияли се от началната препоръчителна доза, могат да имат полза от възходящо 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 обмисли по-нататъшно дългосрочно лечение с доза от 60 до 120 mg дневно.

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

Препоръчителната 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 (вижте също препоръките за дозиране по-горе). Наблюдавано е, че дози до 120 mg дневно са ефективни и те са оценявани с оглед на безопасността при клинични проучвания. Следователно, при пациенти с незадоволителен отговор към дози до 60 mg, може да се има предвид увеличение до 90 mg или 120 mg. 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, независимо от 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. Плазмените концентрации на дулоксетин проявяват голяма интериндивидуална вариабилност (вж. т. 5.2). Следователно, при някои пациенти, които са показали незадоволителен отговор към 60 mg, могат да са от полза 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 редовно /поне на всеки три месеца/ (вж. т. 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 с доза 120 mg дулоксетин дневно при големи депресивни епизоди или генерализирано тревожно разстройство, за което има ограничени данни (вж. точки 4.4 и 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Дулодет не трябва да се използва при пациенти с чернодробно заболяване, довело до чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.3. и 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). Дулодет 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 ефективност (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. Наличните 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 Дулодет, дозата трябва да бъде намалявана постепенно за период от поне една до две седмици, за да се намали рискът от реакции на отнемане (вж. точки 4.4. и 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-степенно.

#### 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 Дулодет с неселективни, необратими инхибитори на моноаминоксидазата (MAO инхибитори) е противопоказано (вж. точка 4.5).

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

Дулодет 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 Дулодет е противопоказано при пациенти с неконтролирана хипертония, тъй като може да изложи пациентите на потенциален риск от хипертонична криза (вж. точки 4.4 и 4.8).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### *Мания и припадъци*

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

#### *Мидриаза*

Съобщавани са случаи на мидриаза, свързани с дулоксетин, поради което е необходимо повишено внимание при предписването на Дулодет на пациенти с повишено вътреочно налягане или с повишен риск от остра закритоъгълна глаукома.

#### *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 хипертония. Затова при пациенти с установена хипертония и/или друго сърдечно заболяване се препоръчва проследяване на артериалното налягане, особено по време на първия месец от лечението. Дулоксетин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, чиято състояние може да се влоши от повишаване на сърдечната честота или от покачване на артериалното налягане. Дулоксетин трябва да се прилага с повишено внимание с лекарствени продукти, които могат да нарушат неговия метаболизъм. (вж. точка 4.5). При



персистиращо повишение на кръвното налягане по време на прием на дулоксетин трябва да се обърне внимание на 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). По отношение на пациенти с тежко бъбречно увреждане вижте т. 4.3. За информация по отношение на пациентите с лека до умерена бъбречна недостатъчност вижте т. 4.2.

#### *Серотонинов синдром*

Както при лечение с други серотонинергични лекарствени средства, така и при лечение с дулоксетин може да настъпи серотонинов синдром – възможно животозастрашаващо състояние, особено при едновременна употреба на други серотонинергични лекарствени средства (включително инхибиторите на обратното захващане на серотонина (SSRI) и инхибиторите на обратното захващане на серотонин/норадреналин (SNRI), 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 (например 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 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 повишаване на дозата.

#### *Жълт кантарион*

При едновременно приложение на Дулодет и растителни лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), може да има по-чести нежелани реакции.

#### *Самоубийство*

*Голямо депресивно разстройство и генерализирано тревожно разстройство:* Депресията се свързва с повишен риск от мисли за самоубийство, самонараняване и самоубийство (суицидно-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. Като цяло клиничният опит показва, че рискът от самоубийство може да се повиши през ранните етапи на възстановяване.

Други психични състояния, за които се предписва Дулодет, 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.

Известно е, че при пациентите с анамнеза за суицидно-свързани събития или пациенти, проявяващи значителна степен на суицидни мисли преди началото на лечението, има по-висок риск от суицидни мисли или суицидно поведение и те трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Метаанализ на данните от плацебо-контролираните 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 непосредствено 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 обгрижващите ги лица) трябва да бъдат подготвени за необходимостта от проследяване за поява на всяко клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и за необичайни промени в поведението и, в случай на 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*

Дулодет не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18-годишна възраст. Суицидно поведение (опити и мисли за самоубийство), и враждебност (предимно агресивност, противопоставяне и гняв) са наблюдавани в клинични проучвания по-често при деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с лекуваните с плацебо. Ако, поради клинична нужда, независимо от това се вземе решение за лечение, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на суицидни симптоми (вж. точка 5.1). В допълнение, при деца и юноши липсват дългосрочни проучвания за безопасност по отношение на растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие (вж. точка 4.8).

#### *Кръвоизлив*

Има съобщения за абнормни кръвотечения, като екхимоза, пурпура и стомашно-чревно кървене при употреба на SSRI и SNRI, включително дулоксетин. Дулоксетин може да повиши риска от послеродово кръвотечение (вж. точка 4.6). Препоръчва се повишено внимание при пациенти, приемащи антикоагуланти и/или лекарствени продукти, за които е известно, че повлияват тромбоцитната функция (напр. НСПВС или ацетилсалицилова киселина) и при пациенти с известна склонност към кървене.

#### *Хипонатриемия*

При прилагане на дулоксетин е съобщавана хипонатриемия, включително случаи със серумен натрий по-нисък от 110 mmol/l. Хипонатриемията може да се дължи на синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон. Повечето случаи на хипонатриемия са съобщавани при пациенти в старческа възраст, особено в комбинация със скорошна анамнеза за или съществуващо състояние, предразполагащо към промени във водния баланс. Необходимо е внимание при пациентите с повишен риск от хипонатриемия, като пациенти 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 23% от пациентите, приемали плацебо. Рискът от симптоми на отнемане, наблюдавани при употреба на SSRI и SNRI 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 могат да бъдат тежки. 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 случаи на приемане на цяло, тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено преминават в рамките



седмици, но при някои индивиди могат да се задържат по-дълго (2-3 месеца и повече). Поради това се препоръчва постепенно намаляване на дозата на дулоксетин при преустановяване на лечението в рамките на поне 2 седмици, в зависимост от конкретните нужди 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 е необходимо повишено внимание при лечението на пациенти в старческа възраст с максимална доза (вж. точки 4.2 и 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 спокойно. По-вероятно е това да се прояви в рамките на първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които проявят такива симптоми, повишаването на дозата може да има негативен ефект.

#### *Лекарствени продукти, съдържащи дулоксетин*

Дулоксетин се използва с различни търговски наименования за няколко показания (лечение на диабетна невропатна болка, големи депресивни епизоди, генерализирано тревожно разстройство и стрес инконтиненция на урина). Трябва да се избягва употреба на повече от един от тези продукти едновременно.

#### *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 при лечение 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, свързани с увреждане на черния дроб.

#### *Сексуална дисфункция*

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)/ инхибиторите на обратното захващане на серотонин норадреналина (SNRIs) могат да причинят симптоми на сексуална дисфункция (вж. точка 4.8). Има съобщения за дълготрайна сексуална дисфункция, при която симптомите са продължили въпреки прекъсването на SSRIs/SNRIs.

#### *Захароза*

Дулодет твърди стомашно-устойчиви капсули съдържа захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

### **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 неселективни, необратими моноаминооксидазни инхибитори (MAO инхибитори), или в рамките на поне 14 дни от прекъсване на лечението с MAO инхибитори. С оглед на полуживота на дулоксетин, е необходимо да изминат поне 5 дни след спиране на Дулодет и преди започване на MAO инхибитори (вж. точка 4.3).

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



**Инхибитори на CYP1A2:** Тъй като CYP1A2 участва в метаболизма на дулоксетин, едновременното приложение на дулоксетин с мощни инхибитори на CYP1A2 има вероятност да доведе до по-високи концентрации на дулоксетин. Флувоксамин (100 mg веднъж дневно), мощен инхибитор на CYP1A2, намалява видимия плазмен клирънс на дулоксетин с около 77% и повишава AUC<sub>0-t</sub> 6-пъти. Затова Дулодет 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 лекарствени продукти, повлияващи ЦНС, не е системно оценяван, освен в случаите, описани в настоящата точка. Поради това се препоръчва повишено внимание, когато Дулодет 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 средства:** В редки случаи е съобщаван серотонинов синдром при пациенти, които използват SSRI/SNRI едновременно със серотонинергични лекарствени средства. Препоръчва се повишено внимание, ако Дулодет се използва едновременно със серотонинергични лекарствени средства, като SSRI, SNRI, трициклични антидепресанти, като кломипрамин или амитриптилин, MAO инхибитори, като моклобемид или линезолд, 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 съпътстващо 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 60 mg два пъти дневно с еднократна доза дезипрамин, който е субстрат на CYP2D6, AUC на дезипрамин се увеличава 3 пъти. Съвместното приложение на дулоксетин (40 mg два пъти дневно) повишава AUC в равновесно състояние 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 Дулодет се прилага едновременно с лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP2D6 (рисперидон, трициклични антидепресанти (ТЦАД), като нортриптилин, амитриптилин и имипрамин), особено ако те имат тесен терапевтичен индекс (като флекаинид, пропafenон и метопролол).

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

**Антикоагуланти и антиагреганти:** Необходимо е 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, в стационарно състояние не води до клинично значима промяна в INR спрямо изходните стойности или във фармакокинетиката на R- или S- варфарин.

#### Ефекти на други лекарствени продукти върху дулоксетин



*Антиацидни лекарства и H<sub>2</sub> антагонисти:* Съвместното приложение на дулоксетин с антиациди, съдържащи алуминий и магнезий, или на дулоксетин с фамотидин, не оказва значим ефект върху скоростта или степента на абсорбция на дулоксетин след перорално приложение на доза от 40 mg.

*Индуктори на CYP1A2:* Анализи на популационни фармакокинетични проучвания показват, че при пушачите плазмените концентрации на дулоксетин са почти 50% по-ниски в сравнение с непушачите.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно данни за употреба на дулоксетин от бременни жени. Проучвания при 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.

Въз основа на епидемиологичните данни се предполага, че употребата на SSRI по време на бременност, особено в напреднал стадий, може да повиши риска от персистираща пулмонална хипертония при новороденото (ППХН). Макар връзката на ППХН с лечението със SNRI да не е изследвана в проучвания, този потенциален риск не може да бъде изключен при дулоксетин, предвид на свързания механизъм на действие (инхибиране на обратното захващане на серотонина).

Подобно на другите серотонергични лекарствени продукти, могат да се проявят симптоми на отнемане при новородени след употреба на дулоксетин от страна на 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 рамките на няколко дни след раждането.

Данни от наблюдения предоставят доказателства за повишен риск (по-малко от 2 пъти) от послеродово кръвотечение след експозиция на дулоксетин в рамките на месец преди раждането.

Дулодет 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, видно от изследване при 6 пациентки-кърмачки, които не са кърмили своите деца. Приблизителната дневна доза за деца 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, не се препоръчва употребата на Дулодет през периода на кърмене.

##### Фертилитет

В проучвания при животни дулоксетин няма ефект върху фертилитета при мъжки животни, а ефектите при женски животни очевидно са само в дози, които причиняват токсичност за майката.

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

Не са провеждани проучвания върху способността за шофиране и работа с машини. Дулодет може да бъде свързан със седиране и замаяност. Пациентите трябва да бъдат информирани ако изпитат ефекти на седиране или замаяност, трябва да избягват потенциално опасни дейности 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 замаяност. Въпреки това, повечето от честите нежелани реакции са леки до умерено тежки, обикновено възникват в ранен етап от лечението и при по-голямата част от тях е наблюдавана тенденция да отминават дори при продължаване на терапията.

### б. Резюме на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

В таблица 1 са показани нежеланите реакции, наблюдавани при спонтанно съобщаване и в плацебо-контролирани клинични проучвания.

Таблица 1: Нежелани реакции

Оценка на честотата: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  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 тежест.

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 ендокринната система</i>				
			Хипотиреоидизъм	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>				
	Намален апетит	Хипергликемия (съобщавана най-вече при пациенти с диабет)	Дехидратация Хипонатриемия СНАДС <sup>6</sup>	
<i>Психични нарушения</i>				
	Безсъние Възбуда Намалено либидо Тревожност Абнормен оргазъм Патологични сънища	Суицидна идеация <sup>5,7</sup> Нарушение на съня Бруксизъм Дезориентация Апатия	Суицидно поведение <sup>5,7</sup> Мания Халюцинации Агресивност и гняв <sup>4</sup>	
<i>Нарушения на нервната система</i>				
Главоболие Сомнолентност	Замаяност Летаргия Тремор Парестезия	Миоклония Акатизия <sup>7</sup> Нервност Нарушение на вниманието	Серотонинов синдром <sup>6</sup> Конвулсии <sup>1</sup> Психомоторно безпокойство <sup>6</sup>	



		Дисгеузия Дискинезия Синдром на непокойните крака Нарушение на съня	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, предимно предсърдно мъждене		
<i>Съдови нарушения</i>				
	Повишено кръвно налягане <sup>3</sup> Зачервяване	Синкоп <sup>2</sup> Хипертония <sup>3,7</sup> Ортостатична хипотония <sup>2</sup> Периферна студенина	Хипертонична криза <sup>3,6</sup>	
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>				
	Прозяване	Напрежение в гърлото Епистаксис	Интерстициална белодробна болест <sup>10</sup> , Еозинофилна пневмония <sup>6</sup>	
<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 Микроскопски колит <sup>9</sup>	
<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>	
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>				
	Засилено потене Обрив	Нощно изпотяване Уртикария Контактен дерматит Студена пот Реакции на фоточувствителност Повишена склонност към	Синдром на Стивънс-Джонсън <sup>6</sup> Ангионевротичен оток <sup>6</sup>	Кожен васкулит



		кръвонасядане		
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>				
	Мускулно-скелетна болка Мускулен спазъм	Мускулно напрежение Потрепване на мускулите	Тризмус	
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>				
	Дизурия Често уриниране	Задръжка на урина Затруднено уриниране Ноктурия 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 Послеродово кръвотечение <sup>6</sup>	
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>				
	Припадъци <sup>8</sup> Умора	Болка в гърдите <sup>7</sup> Патологични усещания Чувство за студ Жажда Втрисане Неразположение Чувство за топлина Нарушения в походката		
<i>Изследвания</i>				
	Понижение на теглото	Покачване на теглото Повишение на креатин фосфокиназата в кръвта Повишение на калия в кръвта	Увеличаване на холестерола в кръвта	

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

2 Съобщавани са случаи на ортостатична хипотония и синкоп, особено в началото на лечението.

3 Вижте точка 4.4.

4 Съобщавани са случаи на агресивност и гняв, особено в началото или след прекъсване на лечението.

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

6 Честотата е изчислена от нежеланите реакции, съобщени при постмаркетинговото наблюдение; не се наблюдава в плацебо-контролирани клинични изпитвания.

7 Не е статистически сигнификантно различна от плацебо.

8 Припадъците са по-чести при пациенти в старческа възраст (възраст  $\geq 65$  години).

9 Оценката на честотата се основава на данни от всички клинични проучвания.



<sup>10</sup>Честотата е изчислена въз основа на плацебо-контролирани клинични изпитвания.

#### *в. Описание на избрани нежелани лекарствени реакции*

Прекратяването на дулоксетин (особено, когато е внезапно) често води до симптоми на отнемане. Замайност, 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 световъртеж са най-често съобщаваните нежелани реакции.

Общо - и за SSRI, и за SNRI, 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 се направи постепенно спиране чрез намаляване на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

През 12-седмичната остра фаза на три клинични проучвания с дулоксетин при пациенти с диабетна невропатна болка е наблюдавано слабо, но статистически значимо повишение в кръвната глюкоза на гладно при пациентите на лечение с дулоксетин. Стойността на HbA1c е стабилна и при пациентите, лекувани с дулоксетин, и при пациентите на плацебо. През фазата на продължение на тези проучвания, с времетраене до 52 седмици, е наблюдавано повишение на HbA1c и в групата на дулоксетин, и в групата на рутинна терапия, но средното повишение е с 0,3% по-голямо в групата на лечение с дулоксетин. Наблюдавано е леко повишение в кръвната глюкоза на гладно и на общия холестерол при пациентите, лекувани с дулоксетин, докато тези лабораторни резултати показват леко намаление в групата на рутинна терапия. Коригираният спрямо сърдечната честота QT интервал при пациентите, лекувани с дулоксетин, не се различава от наблюдавания при пациентите, лекувани с плацебо. Не са наблюдавани клинично значими разлики по отношение стойностите на QT, PR, QRS или QTcB между пациентите, лекувани с дулоксетин и тези с плацебо.

#### *г. Педиатрична популация*

Общо 509 педиатрични пациенти 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 при 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 проявяват склонност към възстановяване на очакваното си изходно тегло в перцентила на базата на популационните данни от връстниците, съответно 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 по националната система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.ipda.bg](http://www.ipda.bg)

#### **4.9 Предозиране**



Съобщавани са случаи на предозирание, самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти, с дози дулоксетин от 5400 mg. Има няколко смъртни случаи, основно при смесено предозирание, но също така с дулоксетин, приложен самостоятелно в доза от приблизително 1000 mg. Признаците и симптомите на предозирание (дулоксетин, приложен 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 поддържа проходимостта на дихателните пътища. Препоръчва се проследяване на сърдечните и жизнените показатели, заедно с подходящи симптоматични и поддържащи мерки. Стомашна промивка може да е показана, ако се извърши възможно най-скоро след поглъщането или при симптоматични пациенти. Активният въглен може да има благоприятен ефект 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 серотонина (5-HT) и норадреналина (NA). Той инхибира в малка степен обратното захващане на допамина, без значим афинитет към хистаминергичните, допаминергични, холинергични и адренергични рецептори. Дулоксетин дозозависимо повишава екстрацелуларните нива на серотонина и норнорадреналин в различни мозъчни области при животни.

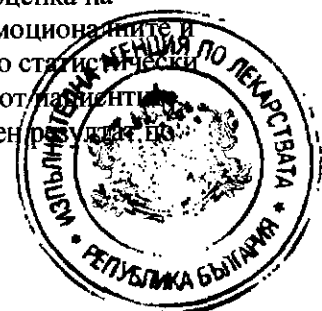
#### Фармакодинамични ефекти

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 проучван 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 в три от трите рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, с фиксирана доза проучвания в остра фаза при възрастни амбулаторни пациенти с голямо депресивно разстройство. Като цяло, 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 голямо депресивно разстройство. Дулоксетин е показал статистически действително предимство спрямо плацебо, проследено чрез подобрене на общия резултат по 17-точковата Скала на Хамилтън за оценка на депресията (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D) (включително и на емоционалните и 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 (изходен резултат по 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 в продължение на още 6 месеца. Прилагането на дулоксетин 60 mg веднъж дневно показва статистическо 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, лекувани 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 ( $\geq 65$  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 в старческа възраст, 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 скалата за тревожност на Хамилтън (Hamilton Anxiety Scale, HAM-A) и скор за общо функционално разстройство по скалата за инвалидност на Шийхан (Sheehan Disability Scale, SDS). Степените на повлияване и ремисия са също по-високи при дулоксетин, в сравнение с плацебо. Дулоксетин е показал сравними резултати за ефикасност с тези на венлафаксин от гледна точка подобрене на общия скор 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 следващите 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 поради това 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 в 2 рандомизирани, 12-седмични, двойно-слепи, плацебо-контролирани, с фиксирана доза проучвания при възрастни (на възраст 22-88 години) 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 подобрене 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 спрямо 40% при плацебо. Съответните цифри за поне 50% редукция на болката са съответно 50% и 26%. Степента на клиничен отговор (50% или повече подобрене 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.

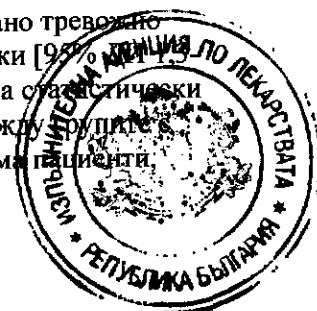
При отворено, дългосрочно неконтролирано проучване намалението на болката при пациенти, повлияни от 8-седмично остро лечение с дулоксетин 60 mg еднократно дневно, се запазва в продължение на още 6 месеца, както е оценено с промяната по Краткия въпросник за оценка на болката (Brief Pain Inventory, BPI)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

#### Педиатрична популация

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

Проведени са две рандомизирани, двойно-слепи, 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 (с 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 Ревизираната скала за оценка на депресията при деца (Children's Depression Rating Scale-Revised, CDRS-R) от изходното ниво до крайната цел. 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 период 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 (коригираната според експозицията честота на суицидно поведение е 0,039 събития на пациент за година при дулоксетин и 0,026 при 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, двойно-сляпо, 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 подобрене на симптомите на генерализирано тревожно разстройство чрез PARS (средна разлика между дулоксетин и плацебо 2,7 точки [95% CI 1,7, 3,7]), след 10 седмици на лечение. Поддържане на ефекта не е оценявано. Няма статистически значима разлика в прекъсването на проучването поради нежелани събития между 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).

Проведено е едно проучване при педиатрични пациенти със синдром на ювенилна първична фибромиалгия (juvenile primary fibromyalgia syndrome, JPFS), в което групата, лекувана с дулоксетин, не е отделена от групата, получаваща плацебо, за оценка на измерителя за първична ефикасност. Затова липсват данни за ефикасност в тази популация педиатрични пациенти. Рандомизираното, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово проучване на дулоксетин е проведено при 184 юноши на възраст от 13 до 18 години (средна възраст - 15,53 години) с JPFS. Проучването включва 13-седмичен двойно-сляп период, през който пациентите са рандомизирани да получават дулоксетин 30 mg/60 mg или плацебо всеки ден. Дулоксетин не показва ефикасност по отношение на намаляването на болката, измерена чрез измерителя на първичния резултат на крайната точка - среден скор за болка по Brief Pain Inventory (BPI): средната промяна на най-малките квадрати (LS - least squares) от изходната стойност на средния скор за болка по BPI на 13-та седмица е -0,97 в групата, получаваща плацебо, в сравнение с -1,62 в групата, получаваща дулоксетин 30/60 mg ( $p = 0,052$ ). Резултатите за безопасност от това проучване са в съответствие с известния профил на безопасност на дулоксетин.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с дулоксетин при всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на голяма 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. Той 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, тютюнопушенето и състоянието на метаболизиращата система CYP2D6.

### Абсорбция

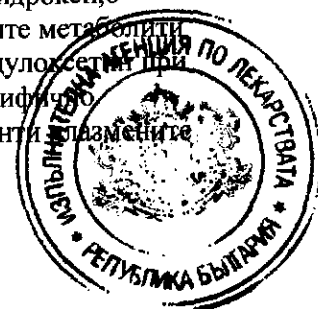
Дулоксетин се резорбира добре след перорално приложение, като  $C_{max}$  настъпва 6 часа след прилагане. Абсолютната орална бионаличност на дулоксетин варира от 32% до 80% (средно 50%). Храната удължава времето за достигане на върхова концентрация от 6 на 10 часа и слабо намалява степента на абсорбция (приблизително 11%). Тези промени нямат клинична значимост.

### Разпределение

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

### Биотрансформация

Дулоксетин се метаболизира екстензивно, а метаболитите са елиминират основно с урината. Цитохромите P450-2D6 и 1A2 катализират образуването на двата основни метаболита - глюкоронидов конюгат на 4-хидрокси дулоксетин и сулфатен конюгат на 5-хидрокси, 6-метокси дулоксетин. Въз основа на данните от *in vitro* проучвания, циркулиращите метаболити на дулоксетин се считат фармакологично неактивни. Фармакокинетиката на дулоксетин при пациенти, които са лоши метаболитори по отношение на CYP2D6 не е специфично проучвана. Въз основа на ограничени данни се предполага, че при тези пациенти плазмените нива на дулоксетин са по-високи.





### Елиминация

Елиминационният полуживот на дулоксетин варира от 8 до 17 часа (средно 12 часа). След интравенозно приложение, плазменият клирънс на дулоксетин варира от 22 l/час до 46 l/час (средно 36 l/час). След перорално приложение установеният плазмен клирънс на дулоксетин варира от 33 до 261 l/час (средно 101 l/час).

### *Специални популации*

**Пол:** Между мъже и жени са установени фармакокинетични разлики (видимият плазмен клирънс е приблизително 50% по-нисък при жени). Въз основа на припокриване по отношение на клирънса, свързаните с пола фармакокинетични разлики не оправдават препоръката за използване на по-ниска доза при пациенти от женски пол.

**Възраст:** Установени са фармакокинетични разлики между по-млади и по-възрастни жени ( $\geq 65$  години) (повишение на AUC с около 25% и около 25% по-дълъг полуживот при жените 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 се провежда с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 4.4).

**Бъбречно увреждане:** При пациентите с бъбречно заболяване в краен стадий на диализа (ESRD) имат стойностите на  $C_{max}$  и AUC за дулоксетин са 2 пъти по-високи в сравнение със здрави индивиди. При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност данните за фармакокинетиката на дулоксетин са ограничени.

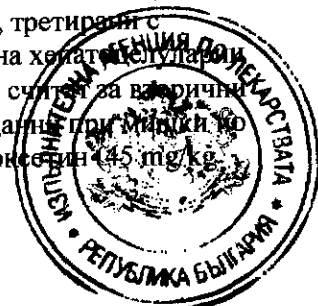
**Чернодробно увреждане:** Умерено чернодробно заболяване (клас В по Child Pugh) засяга фармакокинетиката на дулоксетин. В сравнение със здрави индивиди, при пациенти с умерено чернодробно заболяване видимият плазмен клирънс на дулоксетин е 79% по-нисък, видимият терминален полуживот е 2,3 пъти по-дълъг,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

**Кърмещи майки:** Диспозицията на дулоксетин е проучена при 6 кърмещи жени, при които са изминали най-малко 12 седмици след раждането. Дулоксетин се открива в кърмата, а равновесните концентрации в кърмата са около една-четвърт от тези в плазмата. Количеството дулоксетин в кърмата е приблизително 7 микрограма дневно при прием на 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 данни от 3 проучвания. Предвидените в модела плазмени концентрации на дулоксетин в равновесно състояние при педиатрични пациенти в повечето случаи са в границите на диапазона на концентрациите, наблюдавани 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. При женски мишки, третирани с дулоксетин в продължение на 2 години, е наблюдавана повишена честота на хепатоцелуларни аденоми и карциноми само при високите дози (144 mg/kg дневно), но те се считат за варианти на чернодробната микрозомална ензимна индукция. Значимостта на тези данни при мишки по отношение на хората не е известна. При женски плъхове, третирани с дулоксетин (45 mg/kg



дневно) преди и при съвкупление, и през ранния етап на бременността е наблюдавано намаление на консумацията на храна от страна на 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 сърдечносъдови 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 консумацията 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, при което не са наблюдавани нежелани ефекти е определено на 20 mg/kg дневно.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### - Съдържание на капсулата:

- захарни сфери,
- царевично нишесте
- съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат (1:1) 30-процентна дисперсия (Eudragit L30D55)
- хипромелоза
- захароза
- колоиден безводен силициев диоксид
- талк
- триетилов цитрат
- Plasacryl T20 (глицерил моностеарат, триетилов цитрат, полисорбат 80 и вода)

#### - Тяло на капсулата:

- капсули от 30 mg:
  - титанов диоксид (E171)
  - желатин
  - FD&C синьо 2
  - вода
- капсули от 60 mg:
  - титанов диоксид (E171)
  - желатин
  - FD&C синьо 2
  - жълт железен оксид (E172)
  - вода

#### - Зелено мастило:

- шеллак
- пропиленгликол
- калиев хидроксид
- черен железен оксид (E172)
- жълт железен оксид (E172)

#### - Бяло мастило:

- шеллак
- пропиленгликол
- повидон



○ 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 PVC/ PCTFE прозрачно алуминиево фолио.

Дулодет 30 mg твърда стомашно-устойчива капсула се предлага в опаковки от 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98 и 100 капсули.

Дулодет 60 mg твърда стомашно-устойчива капсула се предлага в опаковки от 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98 и 100 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.  
Унгария

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

Дулодет 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули: Рег.№: 20150336  
Дулодет 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули: Рег.№: 20150337

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 19.10.2015 г.  
Дата на последно подновяване:

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември, 2019 г.

