

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН 60 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди  
DULOXETINE ALVOGEN 60 mg gastro-resistant capsules, hard

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

### Помощно(и) вещества(а) с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 47 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Код Reg. №	20160069
Разрешение №	4-32587, 18-02-2016
Софтуерен №	/

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива капсула, твърда.

Непрозрачна синя/непрозрачна зелена, твърда желатинова капсула с размер "1", с надпис "158" върху тялото с бяло мастило и с надпис "A" върху капачката с бяло мастило и напълнена 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.

ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН е показан при възрастни.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

##### *Голямо депресивно разстройство*

Началната и препоръчителна поддържаща доза е 60 mg веднъж дневно със или без храна. От гледна точка на безопасността в клинични проучвания са оценявани дози над 60 mg веднъж дневно, до максимална доза от 120 mg веднъж дневно. Въпреки това, няма клинични доказателства, предполагащи, че неотговорилите на началната препоръчвана доза пациенти 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 препоръчва лечението да продължи няколко месеца. При пациенти, които се повливат 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 mg до 120 mg/дневно.

*Генерализирано тревожно разстройство*



Препоръчваната 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 коморбидно голямо депресивно разстройство началната и поддържащата доза е 60 mg веднъж дневно (моля, вижте също препоръките за дозиране по-горе).

Доказано е, че дози до 120 mg дневно са ефективни и са оценявани с оглед на безопасността при клинични изпитвания. Следователно, при пациенти с незадоволителен отговор до 60 mg, може да се обмисли увеличение до 90 mg или 120 mg. Увеличението на дозата трябва да е въз основа на клиничния отговор и поносимостта.

За да бъде предотвратен рецидив, след консолидиране на отговора се препоръчва лечението да продължи няколко месеца.

#### *Диабетна периферна невропатна болка*

Началната и препоръчителна поддържаща доза е 60 mg дневно със или без храна. От гледна точка на безопасността в клинични изпитвания са оценявани 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, някои пациенти, отговорили незадоволително на доза от 60 mg, могат да получат полза от 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, трябва да се подхожда с внимание при лечение на пациенти в старческа възраст, особено с ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН 120 mg дневно, за голям депресивен епизод, за които данните са ограничени (вж. точки 4.4 и точка 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

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

##### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена бъбречна дисфункция (креатининов клирънс от 30 до 80 ml/min). ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН не трябва да се използва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min; вж. точка 4.3).

##### *Педиатрична популация*

Дулоксетин не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години за лечение на голямо депресивно разстройство, поради съображения, свързани с безопасността и ефикасността (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 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 проучени. Липсват данни.

#### ***Прекъсване на лечението***

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

#### **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 **ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН** с неселективни, необратими инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори) е противопоказано (вж. точка 4.5).

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

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

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

Започването на лечение с **ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН** е противопоказано при пациенти с неконтролирана хипертония, което би изложило 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 гърчове**

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

##### **Мидриаза**

Съобщавана е мидриаза, свързана с дулоксетин, затова предписването на дулоксетин на пациенти с повищено вътречно налягане или такива с повишен риск от остра тясноъгълна глаукома трябва да се извършва внимателно.

##### **Измерване на 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. Съобщени са случаи на хипертонична криза при лечение с дулоксетин, особено при пациенти с установена 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 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 лекарстващи продукти, които могат да наручат неговия метаболизъм. (вж. точка 4.5). При пациенти с постоянно повищено кръвно налягане поради прием на дулоксетин трябва да се обсъди

понижаване на дозата или постепено 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

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност на хемодиализа (креатининов клирънс < 30 ml/min) се установяват повишени плазмени концентрации на дулоксетин. За пациенти с тежко бъбречно увреждане вижте точка 4.3. За пациенти с лека или умерена бъбречна дисфункция 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, потенциално животозастрашаващо състояние, особено при едновременна употреба на други серотонинергични лекарствени средства (включително SSRI, SNRI, трициклични антидепресанти или триптани), с лекарствени средства, които нарушават метаболизма на серотонина, като МАО-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), невромускулни аберации (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 повишаването на дозата.

#### Жълт кантарион

При едновременното приложение на ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН и растителни лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), нежеланите реакции може да са по-чести.

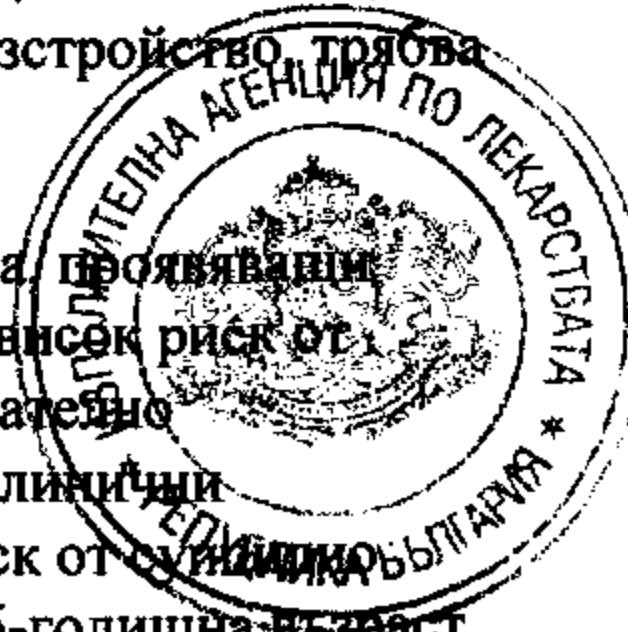
#### Самоубийство

##### *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 е възможно подобрене да не настъпи през първите няколко седмици или повече от лечението, пациентите трябва да бъдат проследявани до настъпването на подобно подобрене. Общ клиничен опит с всички антидепресанти е, че рисъкът от самоубийство може да се повиши през ранните етапи на възстановяване.

Други психични заболявания, за които се предписва ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН, може също да са асоциирани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. В допълнение тези заболявания 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 пациенти с анамнеза за суицидно-свързани събития или такива проявления, значителна степен на суицидни мисли преди началото на лечението, са с по-висок рисък от появя на суицидни мисли или суицидно поведение и трябва да получат внимателно наблюдение по време на лечението. Мета-анализ от плацебо контролирани клинични изпитвания с антидепресанти при психични нарушения показва повишен рисък 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 неговото прекратяване (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 промени на дозата.

Пациентите (и болногледачите) трябва да бъдат подгответи за нуждата от наблюдение за поява на всяко клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и за необичайни промени в поведението и ако има такива симптоми трябва незабавно да потърсят консултация с лекар.

#### *Диабетна периферна невропатна болка*

Както с други лекарствени продукти с подобно фармакологично действие (антидепресанти) са съобщавани отделни случаи на суицидна идеация и суицидно поведение по време на лечение с дулоксетин или веднага след неговото прекратяване. Относно рисковите фактори за суицидност при депресия, вижте по-горе. Лекарите трябва да настърчават пациентите да съобщават по всяко време за всякакви тъжни мисли или чувства.

#### *Употреба при деца и юноши под 8-годишна възраст*

ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18-годишна възраст. В клинични изпитвания суицидно поведение (суицидни опити и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, опозиционно поведение и гняв) са наблюдавани по-често при деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези, лекувани с плацебо. Ако, въз основа на клинична нужда, независимо от това се вземе решение за лечение, пациентът трябва да бъде внимателно проследяван за поява на суицидни симптоми (вж. точка 5.1). В допълнение, при деца и юноши липсват дългосрочни проучвания за безопасността по отношение на растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие (вж. точка 4.8).

#### Кръвоизливи

Има съобщения за нарушения в кръвосъсирването, като ехимози, пурпura и стомашно-чревен кръвоизлив със селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) и инхибиторите на обратното захващане на серотонин/норадреналин (SNRI), включително дулоксетин. Препоръчва се внимание при пациенти, приемащи антикоагуланти и/или лекарствени продукти, за които е известно че, повлияват тромбоцитната функция (напр., NSAID или ацетилсалицилова киселина - ASA) и при пациенти с известна тенденция към кървене.

#### Хипонатриемия

При прилагане на ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН е съобщавана хипонатриемия, включително случаи, при които стойностите на серумния натрий са по-ниски от 110 mmol/l.

Хипонатриемията може да се дължи на синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH). Повечето случаи на хипонатриемия са съобщавани при пациенти в старческа възраст, особено в комбинация със скорошна анамнеза за или наличие на състояние, предразполагащо към промени във водния баланс. Необходимо е внимание при пациентите с повишен риск от хипонатриемия, като такива в старческа възраст, пациенти с цироза, дехидратирани пациенти или пациенти на лечение с диуретици.

#### Прекъсване на лечението

Симптомите на отнемане са чести при прекъсване на лечението, особено в случаите, когато прекъсването се извършва рязко (вж. точка 4.8). В клинични изпитвания нежелани събития, наблюдавани при рязко прекъсване на лечението, са съобщени при около 45% от пациентите лекувани с дулоксетин и при 23% от тези, приемали плацебо. Възможно е рисът от симптоми на отнемането, наблюдавани при SSRI и SNRI, да зависи от множество фактори, включително продължителността и дозировката на лечението и степента на намаляване на дозата. Най-често съобщаваните реакции са посочени в точка 4.8. Обикновено тези симптоми са леки до умерени по тежест, при някои от пациентите обаче те може да бъдат тежки по интензивност. Тези обикновено възникват в рамките на първите няколко дни от преустановяване на лечението, но са съобщавани и редки случаи на такива симптоми при пациенти, пропуснали доза по

невнимание. Като цяло тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено отшумяват в рамките на 2 седмици, но при някои индивиди те може да са продължителни (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 употребата на 120 mg дулоксетин при пациенти в старческа възраст с голям депресивен епизод са ограничени. Затова, лечението на пациенти в старческа възраст с максималната доза трябва да става с внимание (вж. точка 4.2 и точка 5.2).

#### Акатизия/психомоторно беспокойство

Употребата на дулоксетин се свързва с развитието на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощително беспокойство 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 получат тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде вредно.

#### Лекарствени продукти, съдържащи дулоксетин

Дулоксетин се използва под различни търговски марки за няколко показания (лечението на диабетна невропатна болка, голямо депресивно разстройство, 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 от лечението. 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.

#### Захароза

**ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН** твърди стомашно-устойчиви капсули съдържат захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захаразо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

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

#### Инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори)

Поради рисък от серотонинов синдром, дулоксетин не трябва да се използва в комбинация с неселективни необратими моноаминооксидазни инхибитори (МАО-инхибитори) или в рамките на поне 14 дни от прекъсване на лечението с МАО-инхибитори. Въз основа на полуживота на дулоксетин е необходимо да изминат поне 5 дни след спиране на **ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН** и преди започване на приема на МАО-инхибитор (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва едновременната употреба на **ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН** със селективни обратими МАО-инхибитори, като моклобемид (вж. точка 4.4). Антибиотикът линезолид е обратим неселективен МАО-инхибитор и не трябва да се дава на пациенти, лекувани с **ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН** (вж. точка 4.4).

#### Инхибитори на CYP1A2

Тъй като CYP1A2 е включен в метаболизма на дулоксетин, съществува вероятност, че едновременното приложение на дулоксетин с мощни инхибитори на CYP1A2 да доведе до не-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-t</sub> 6 пъти. Затова ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP1A2 като флуоксамин (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 повищено внимание, когато ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН се приема в комбинация с други централно действащи лекарствени продукти или вещества, включително алкохол и седативни лекарствени продукти (напр.ベンゾдиазепини, морфиномиметици, антипсихотици, фенобарбитал, седативни антихистамини).

#### Серотонинергични лекарствени средства

В редки случаи е съобщавано за появата на серотонинов синдром при пациенти, приемащи SSRI/SNRI едновременно със серотонинергични лекарствени средства. Препоръчва се повищено внимание, ако ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН се използва едновременно със серотонинергични лекарствени средства като SSRI, SNRI, трициклични антидепресанти, като кломипрамин или амитриптилин, МАО-инхибитори, като моклобемид или линезолид, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или триптани, трамадол, петидин и триптофан (вж. точка 4.4).

#### Ефект на дулоксетин върху други лекарствени продукти

##### *Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP1A2*

Фармакокинетиката на теофилин, субстрат на CYP1A2, не се повлиява значимо 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, CYP2D6 субстрат, AUC на дезипрамин се увеличава 3 пъти. Съвместното приложение на дулоксетин (40 mg два пъти дневно) повишира равновесната 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 повищено внимание, ако ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН 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 флексанид, пропафенон 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.

##### *Антикоагулантни и антиагрегантни средства*

Изиска се повищено внимание, когато дулоксетин се комбинира с перорални антикоагулантни или антиагрегантни средства поради потенциален 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. Едновременното прилагане на дулоксетин и варфарин на здрави доброволци, като част от клинично фармакологично проучване, при стационарно състояние обаче не води до клинично значима промяна в INR спрямо изходното ниво или във фармакокинетиката на Ка или S-варфарин.

#### Ефекти на други лекарствени продукти върху дулоксетин



### *Антиацидни лекарства и H2 антагонисти*

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

### *Индуктори на CYP1A2*

Популационни фармакокинетични анализи показват, че пушачите имат почти 50% по-виски плазмени концентрации на дулоксетин, в сравнение с непушачите.

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

### Фертилитет

Дулоксетин няма ефект върху фертилитета при мъжете, а ефектите при жените са наблюдавани само при дози, които причиняват токсичност за майката.

### Бременност

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

Потенциалният рисък при хора не е известен.

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

Подобно на другите серотонинергични лекарствени продукти, могат да се проявят симптоми на отнемане при новородените след употреба на дулоксетин от майката близко до термина. Симптомите на отнемане, наблюдавани при дулоксетин, може да включват хипотония, трепор, нервност, затруднения в храненето, респираторен дистрес и гърчове. Повечето случаи са наблюдавани или при раждането, или в рамките на няколко дни след раждането.

**ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН** трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалните ползи оправдават потенциалния рисък за плода. Жените трябва да бъдат съветвани да информират лекаря си, ако забременеят или планират забременяване по време на лечението.

### Кърмене

Въз основа на проучване, включващо 6 пациентки с лактация, които не са кърмили своите деца, е установено, че дулоксетин се отделя в млякото на кърмещите жени много слабо. Изчислената доза за кърмачето 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 **ДУЛОКСЕТИН АЛВОГЕН** по време на кърмене не се препоръчва.

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

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

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**



### а. Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти, лекувани с дулоксетин са гадене, главоболие, сухота в устата, сънливост и замайване. Повечето от честите нежелани реакции обаче са леки до умерени по тежест, те обикновено започват в началото на лечението и по-голяма част от тях са с тенденция да отзоят, дори, когато терапията бъде продължена.

### б. Кратко изложение на нежеланите реакции в табличен формат

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани при спонтанно съобщаване и при плацебо-контролирани клинични изпитвания (включващи общо 9 454 пациенти, от които 5 703, лекувани с дулоксетин и 3 751 на плацебо) при депресия, генерализирано тревожно разстройство и диабетна невропатна болка.

*Таблица 1: Нежелани лекарствени 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 лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта им.

<i>MedDRA SOC</i>	<i>Честота</i>	<i>Нежелана лекарствена реакция</i>
Инфекции и инфекции	Нечести	Ларингит
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактична реакция Хиперкинетично разстройство
Нарушения на ендокринната система	Редки	Хипотиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Понижен апетит
	Нечести	Хипергликемия (съобщена особено при пациенти с диабет)
	Редки	Дехидратация Хипонатриемия SIADH <sup>6</sup>
Психични нарушения	Чести	Инсомния Ажитираност Намалено либидо Тревожност Абнормен оргазъм Абнормни сънища
	Нечести	Суицидна идеация <sup>5,7</sup> , Нарушение на съня Бруксизъм Дезориентация Апатия
	Редки	Самоубийствено поведение <sup>5,7</sup> , Мания Халюцинации Агресия и насилие
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие Сънливост
	Чести	Замайване Летаргия



		Тремор Парестезия
	Нечести	Миоклонус Акатизия <sup>7</sup> Нервност Нарушение на вниманието Дисгеузия Дискинезия Синдром на неспокойните крака Лошо качество на съня
	Редки	Серотонинов синдром <sup>6</sup> Конвулсия <sup>1</sup> Психомоторно беспокойство <sup>6</sup> Екстрапирамидни симптоми <sup>6</sup>
Нарушения на очите	Чести	Замъглено виждане
	Нечести	Мидриаза Нарушение на зрението
	Редки	Глаукома
Нарушения на ухoto и лабиринта	Чести	Шум в ушите <sup>1</sup>
	Нечести	Вертиго Болка в ухoto
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации
	Нечести	Тахикардия Надкамерна аритмия, главно предсърдно мъждене
Съдови нарушения	Чести	Повишено кръвно налягане <sup>3</sup> Зачервяване
	Нечести	Синкоп <sup>2</sup> Хипертония <sup>3,7</sup> Ортостатична хипотония <sup>7</sup> Периферна студенина
	Редки	Хипертонична криза <sup>3,6</sup>
Респираторни, гръден и медиастинални нарушения	Чести	Прозяване
	Нечести	Напрежение в гърлото Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене Сухота в устата
	Чести	Констипация Диария Коремна болка Повръщане Диспепсия Флатуленция
	Нечести	Стомашно-чревни кръвоизлив <sup>7</sup> Гастроентерит <sup>7</sup> Оригване Гастрит



		<b>Дисфагия</b>
	<b>Редки</b>	Стоматит Хематохезия Лош дъх от устата
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	<b>Нечести</b>	Хепатит <sup>3</sup> Повищени чернодробни ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза) Остро чернодробно увреждане
	<b>Редки</b>	Чернодробна недостатъчност <sup>6</sup> Жълтеница <sup>6</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	<b>Чести</b>	Засилено потене Обрив
	<b>Нечести</b>	Нощно изпотяване Уртикария Контактен дерматит Студена пот Реакции на фоточувствителност Засилена тенденция за поява на хематоми
	<b>Редки</b>	Синдром на Stevens-Johnson <sup>6</sup> Ангионевротичен оток <sup>6</sup>
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	<b>Чести</b>	Мускулно-скелетна болка Мускулен спазъм
	<b>Нечести</b>	Мускулно напрежение Потрепване на мускулите
	<b>Редки</b>	Тризмус
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	<b>Чести</b>	Дизурия Често уриниране
	<b>Нечести</b>	Задържане на урина Затруднено уриниране Никтурия Полиурия Намалена диуреза
	<b>Редки</b>	Променен мирис на урината
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>	<b>Чести</b>	Еректилна дисфункция Нарушение на еякуляцията Забавена еякуляция
	<b>Нечести</b>	Гинекологично кървене Менструални нарушения Сексуална дисфункция Болка в тестисите
	<b>Редки</b>	Менопаузални симптоми Галакторея Хиперпролактинемия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	<b>Чести</b>	Припадъци <sup>8</sup> Умора
	<b>Нечести</b>	Болка в гърдите Абнормни усещания Чувство за стул Жажда



		Втискане Неразположение Чувство за топлина Нарушения в походката
Изследвания	Чести	Понижение на теглото
	Нечести	Увеличаване на теглото Повишение на креатин фосфокиназата в кръвта Повишение на калия в кръвта
	Редки	Увеличаване на холестерола в кръвта

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

<sup>2</sup> Случаи на ортостатична хипотония и синкоп са съобщавани особено в началото на лечението.

<sup>3</sup> Вижте точка 4.4.

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

<sup>5</sup> Съобщавани са случаи на суицидни мисли и суицидно поведение по време на лечение с дулоксетин или веднага след неговото прекратяване (вж. точка 4.8).

<sup>6</sup> Оценена е честота на нежелани реакции, съобщени при контрола след пускането на пазара; не са наблюдавани в плацебо-контролирани клинични изпитвания.

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

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

#### Описание на избрани нежелани реакции

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

Общо, за SSRI и SNRI, тези събития са леки до умерени по тежест и самоограничаващи се, но при някои пациенти те може да са тежки и/или продължителни. Затова, когато не се налага повече лечение с дулоксетин се препоръчва да бъде извършено постепенно спиране, чрез намаляване на дозата (вж. точки 4.2 и точка 4.4).

През 12-седмичната остра фаза на три клинични изпитвания с дулоксетин при пациенти с диабетна невропатна болка е наблюдавано слабо, но статистически значимо повишение в нивата на кръвната глюкоза на гладно, при пациентите на лечение с дулоксетин. Нивото на HbA1c е стабилно както при пациентите, лекувани с дулоксетин, така и при тези, лекувани с плацебо. През фазата на разширяване на тези проучвания, продължила до 52 седмици, повишение на нивото на HbA1c е имало както в групата, лекувана с дулоксетин, така и в групата на рутинна терапия, но средното повишение е с 0,3% по-голямо в групата на лечение с дулоксетин. Налице е леко повишение в нивата на кръвната глюкоза на гладно и на общия холестерол при пациентите, лекувани с дулоксетин, докато в групата на рутинна терапия лабораторни изследвания показват незначително понижение.

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 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 в клинични изпитвания. Като цяло профилът на нежеланите лекарствени реакции на дулоксетин при деца и юноши е подобен на този, наблюдаван при възрастни.

При общо 467 педиатрични пациенти, които първоначално са рандомизирани да получават дулоксетин в клинични изпитвания, към 10-та седмица настъпва средно намаление на теглото от 0,1 kg в сравнение със средно увеличение от 0,9 kg при 353 пациенти, получаващи плацебо. След това в течение на четири- до шест-месечен период на разширяване, пациентите средно имат склонност към възстановяване на техния очакван персентил за тегло на изходно ниво на базата на популационните данни от върстниците, подбрани 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 до 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/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 28903417, 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. Наблюдавани са няколко смъртни случаи, основно при смесено предозиране, но също така с дулоксетин, приложен самостоятелно в доза от приблизително 1 000 mg. Признаките и симптомите на предозиране (при дулоксетин, приложен самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти) включват сънливост, кома, серотонинов синдром, гърчове, повръщане и тахикардия.

Не е известен специфичен антидот на дулоксетин, но ако настъпи серотонинов синдром може да се обмисли специфично лечение (като с ципрохептадин и/или температурен контрол). Дихателните пътища трябва да се поддържат свободни. 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 погълдането или при пациенти със симптоми. Активният въглен може да е полезен за ограничаване на резорбцията. Дулоксетин има голям обем на разпределение и форсированата диуреза, хемоперфузия и обменна перфузия е малко вероятно да са от полза.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: други антидепресанти, ATC код: N06AX21

#### Механизъм на действие

Дулоксетин е комбиниран инхибитор на обратното захващане на серотонина (5-HT<sub>IA</sub>) и норадреналина (NA). Той слабо инхибира обратното захващане на допамина, без значим афинитет към хистаминергичните, допаминергични, холинергични и адренергични рецептори.



Дулоксетин предизвиква дозо-зависимо повишаване на екстракелуларните нива на серотонина и норадреналин в различни мозъчни области при животните.

#### 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 низходящите инхибиторни пътища на болката в 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 критериите на DSM IV за голяма депресия.

Ефикасността на дулоксетин при препоръчителната доза от 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 на непосредствените ефекти на лекарствения продукт при възрастни амбулаторни пациенти с голямо депресивно разстройство.

Дулоксетин показва статистическо превъзходство спрямо плацебо, измерено чрез подобреие на общия резултат по 17-точковата скала на Hamilton за оценка на депресията (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D) (включително на емоционалните и соматични симптоми на депресията). Степените на повлияване и ремисия са също статистически значимо по-високи при дулоксетин, в сравнение с плацебо. Само малка част от пациентите, включени в основни клинични изпитвания, са били с тежка депресия (изходно ниво HAM-D > 25).

В проучване за предотвратяване на рецидив, пациентите повлияли се от 12-седмично остро открыто лечение с дулоксетин 60 mg веднъж дневно, са рандомизирани да получават или дулоксетин 60 mg веднъж дневно или плацебо за още 6 месеца. Прилагането на дулоксетин 60 mg веднъж дневно показва статистически значимо превъзходство в сравнение с плацебо ( $p = 0,004$ ), по отношение на първичния показател за изхода, профилактиката на рецидив на депресия, измерена чрез времето до поява на рецидива. Честотата на рецидивите по време на 6-месечния двойно-сляп период на проследяване е 17% и 29% съответно за дулоксетин и плацебо.

По време на 52-седмичното плацебо-контролирано двойно-сляпо лечение лекуваните с дулоксетин пациенти с рецидив на голямо депресивно разстройство имат значително по-дълъг безсимптомен период ( $p < 0,001$ ) в сравнение с пациентите, рандомизирани да получават плацебо. Всички пациенти преди това 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 специално оценен в проучване, което показва статистически значима разлика в намаляването на резултата по скалата HAMD17 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-младите възрастни пациенти. Данните за пациенти в старческа възраст, изложени на максималната доза (120 mg/дневно), обаче са ограничени и затова се препоръчва повищено внимание при лечение на тази група.



### *Генерализирано тревожно разстройство*

Дулоксетин показва статистически значимо превъзходство спрямо плацебо при пет от петте проучвания, включващи четири рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания на непосредствените ефекти на лекарствения продукт и проучване за профилактика на рецидив при възрастни пациенти с генерализирано тревожно разстройство.

Дулоксетин показва статистически значимо превъзходство спрямо плацебо, измерено чрез подобрене на общия резултат по скалата на Hamilton за оценка на тревожността (Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)) и резултата по скалата за инвалидност на Sheehan (Sheehan Disability Scale (SDS)) за оценка на общото функционално разстройство. Степените на повлияване и ремисия са също по-високи при дулоксетин в сравнение с плацебо. Дулоксетин показва сравними резултати за ефикасността с тези на венлафаксин от гледна точка на подобрения 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 в доза от 60 mg до 120 mg веднъж дневно показва статистически значимо превъзходство в сравнение с плацебо ( $p < 0,001$ ) при профилактиката на рецидив, измерено чрез времето до поява на рецидив. Честотата на поява на рецидив през 6-месечния период на 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 проучване, което показва статистически значимо подобрене в общия резултат по HAM-A за пациентите, лекувани с дулоксетин, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо.

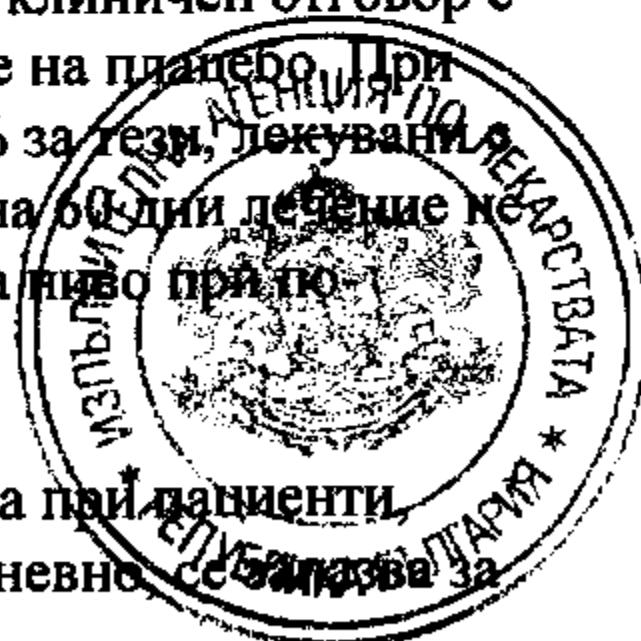
Ефикасността и безопасността на дулоксетин 30-120 mg веднъж дневно при пациенти в старческа възраст с генерализирано тревожно разстройство са подобни на наблюдаваните в проучвания при по-млади възрастни пациенти. Данните за пациенти в старческа възраст, изложени на максималната доза (120 mg дневно), обаче са ограничени и затова се препоръчва повишено внимание при използването на тази доза в групата пациенти 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 (22 до 88 години) с диабетна невропатна болка в продължение поне на 6 месеца. Пациентите, отговарящи на диагностичните критерии за голямо депресивно разстройство, са изключени от тези изпитвания. Първичният показател за изхода е седмичната средна стойност на 24-часовата средна 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. При някои пациенти ефектът е видим през първата седмица на лечение. Разликата в средното подобрене между двете рамена на активно лечение не е значителна. Съобщено е поне 30% намаляване на болката при приблизително 65% от лекуваните с дулоксетин пациенти спрямо 40% за плацебо. Съответните цифри за поне 50% намаление на болката са респективно 50% и 26%. Степените на клиничен отговор (50% или повече подобрене на болката) са анализирани според това дали пациентът изпитва сънливост по време на лечението или не. За пациентите, които не изпитват сънливост, клиничен отговор е наблюдаван при 47% от получаващите дулоксетин и при 27% от пациентите на плацебо. При пациентите, които изпитват сънливост, степента на клиничен отговор е 60% за тези, лекувани с дулоксетин и 30% за получаващите плацебо. Пациентите, които в рамките на 60 дни лечение не показват намаляване на болката от 30%, е малко вероятно да достигнат това ниво при по-нататъшно лечение.

В отворено дългосрочно неконтролирано проучване намалението на болката при пациенти, повлияли се от 8-седмично остро лечение с дулоксетин 60 mg еднократно дневно, създава за



още 6 месеца, както е оценено чрез промяна в точките за 24-часовата средна болка по скалата за кратка оценка на болката (Brief Pain Inventory - BPI).

#### *Педиатрична популация*

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

Проведени са две рандомизирани, двойно-слепи, паралелни клинични изпитвания 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- и активно- (флуоксетин) контролирана остра фаза, последвана от шестмесечен период на разширяване на активно контролираното лечение. Нито групата, лекувана с дулоксетин (30-120 mg), нито групата, получавала активна контрола (флуоксетин 20-40 mg) статистически се различават от плацебо по отношение на промяната от изходното ниво до крайната точка в общия резултат по ревизираната скала за оценка на депресията при деца (Children's Depression Rating Scale-Revised, CDRS-R). 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 проучването, 6 от 333 пациенти, първоначално рандомизирани да получават дулоксетин, и 3 от 225 пациенти, първоначално рандомизирани да получават флуоксетин, проявяват суицидно поведение (коригираната спрямо експозицията честота на суицидно поведение е 0,039 събития на пациент на година за дулоксетин и 0,026 за флуоксетин). Освен това по време на приема на дулоксетин един пациент, който е преминал от плацебо на лечение с дулоксетин, е проявил суицидно поведение.

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 272 пациенти на възраст от 7 до 17 години с генерализирано тревожно разстройство. Проучването включва 10-седмична плацебо-контролирана остра фаза, последвана от 18-седмичен период на разширяване 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 подобреие на симптомите на генерализираното тревожно разстройство, както е оценено с помощта на скалата за тежест на генерализирано тревожно разстройство PARS (2,7 точки средна разлика между дулоксетин и плацебо [95% ДИ 1,3 - 4,0]), след 10 седмици на лечение. Поддържането на ефекта не е оценявано. Няма статистически значима разлика в прекъсването поради нежелани събития между групите, лекувани с дулоксетин и плацебо, в течение на 10-седмичната фаза на остро лечение. Двама пациенти, които след острата фаза са прехвърлени от плацебо на дулоксетин, изпитват суицидно поведение, докато приемат дулоксетин по време на фазата на разширяване. 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 информация относно употреба в педиатрията.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Дулоксетин се прилага като самостоятелен енантиомер. Дулоксетин се метаболизира предимно от оксидативни ензими (CYP1A2 и полиморфния CYP2D6), последвано от конюгиране. Фармакокинетиката на дулоксетин показва голяма вариабилност между отделните индивиди (общо 50-60%), дължаща се в известна степен на пола, възрастта, статуса на тютюнопушене и състоянието на метаболизиращата система CYP2D6.

#### Абсорбция



Дулоксетин се резорбира добре след перорално приложение с  $C_{max}$ , настъпваща 6 часа след дозиране. Абсолютната орална бионаличност на дулоксетин варира от 32% до 80% (средно 50%). Храната удължава времето за достигане на върховите концентрации от 6 на 10 часа и тя маргинално намалява степента на резорбция (приблизително 11%). Тези промени нямат никаква клинична значимост.

#### Разпределение

Дулоксетин е приблизително 96% свързан с човешките плазмени протеини. Дулоксетин се свързва 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 се екскретират основно с урината. Цитохромите P450-2D6 и 1A2 катализират образуването на двата основни метаболита глюкорониден конюгат на 4-хидрокси дулоксетин и сулфатен конюгат на 5-хидрокси, 6-метокси дулоксетин. Въз основа на *in vitro* проучвания, циркулиращите метаболити на дулоксетин се считат фармакологично неактивни. Фармакокинетиката на дулоксетин при пациенти, които са лоши метаболизатори по отношение на CYP2D6, не е специфично изследвана. Ограничени данни предполагат, че при тези пациенти плазмените нива на дулоксетин са по-високи.

#### Елиминиране

Елиминационният полуживот на дулоксетин варира от 8 до 17 часа (средно 12 часа). След интравенозна доза плазменият клирънс на дулоксетин варира от 22 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 мъжете и жените са идентифицирани фармакокинетични разлики (привидният плазмен клирънс е приблизително 50% по-нисък при жените). Въз основа на припокриване по отношение на клирънса, основаните на пола фармакокинетични разлики не оправдават препоръката за използване на по-ниска доза при пациенти от женски пол.

##### Възраст

Идентифицирани са фармакокинетични разлики между по-младите и по-възрастните жени ( $\geq 65$  години) (повишение на AUC с около 25% и около 25% по-дълъг полуживот при тези в старческа възраст), въпреки че степента на тези промени не е достатъчна, за да се обосноват промени на дозата. Като обща препоръка, лечението в старческа възраст трябва да се провежда с повищено внимание (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

##### Бъбречно увреждане

Пациентите в крайна фаза на бъбречна недостатъчност (ESRD) на диализа имат 2 пъти по-високи стойности на  $C_{max}$  и AUC на дулоксетин, в сравнение със здравите лица.

Фармакокинетичните данни за дулоксетин са ограничени при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане.

##### Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на дулоксетин се повлиява от умерено чернодробно заболяване (Child Pugh). В сравнение със здрави лица, при пациенти с умерено чернодробно заболяване привидният плазмен клирънс на дулоксетин е 79% по-нисък, привидният 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, които са родили преди поне 12 седмици. 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/ден 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 приложение в схема на дозиране от 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 педиатрични пациенти 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 и не е канцерогенен при плъхове. При проучване за канцерогенност при плъхове в черния дроб са наблюдавани многоядрени клетки при отсъствие на други хистопатологични промени. Механизмът, който е в основата им, и клиничната значимост са неизвестни. Женски мишки, получаващи дулоксетин за 2 години, имат повищена честота на хепатоцелуларни аденоци и карциноми само при високите дози (144 mg/kg/ден), но са считани като вторични на чернодробната микрозомална ензимна индукция. Не е известна значимостта на тези данни при мишките по отношение на хората. Женски плъхове, получаващи дулоксетин (45 mg/kg/дневно) преди и при съвокупление и по време на ранна бременност, са показвали намаление на консумацията на храна от майката и на телесното тегло, нарушаване на цикъла на разгонване, намалени показатели за броя живородени и преживяемостта на потомството, и забавен растеж на потомството при нива на системна експозиция, които в най-добрия случай са приблизително до максималната клинична експозиция (AUC). В проучване за ембриотоксичност при зайци са наблюдавани по-висока честота на сърдечно-съдови и скелетни малформации при нива на системна експозиция под максималната клинична експозиция (AUC). Не са наблюдавани малформации в друго проучване, за изпитване на по-висока доза на различна сол на дулоксетин. При пренатални/постнатални токсикологични проучвания при плъхове, дулоксетин индуцира нежелани поведенчески ефекти в поколението при експозиции 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. Общийят профил на токсичността на дулоксетин при млади плъхове е подобен на този при възрастни плъхове. Определено е, че нивото на липса на нежелани ефекти е 20 mg/kg/дневно.

### **Оценка на риска за околната среда (ERA)**

Няма вероятност използването на ДУЛОКСЕТИН АВОГЕН в съответствие с продуктовата информация да доведе до неприемливо въздействие върху околната среда.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Съдържание на капсулата:*

Захарни сфери

Хипромелоза

Талк



*Обвивка на капсулата*

Захароза

Хипромелоза

Талк

Хипромелозен фталат

Триетил цитрат

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

3 години.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от Alu-Alu или опаковки със слой Alu/PVC-Aclar.

*Вид опаковка:* Опаковки по 7, 28, 30 или 98 твърди стомашно-устойчиви капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Alvogen IPCo S.à.r.l

5, rue Heienhaff, L-1736 Senningerberg

Люксембург

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

Регистрационен номер:

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

{ММ/ГГГГ}

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/ГГГГ}

