

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20150373/74
Разрешение № ВЕ/НМ Мб-5826/2
Обр. № / 22.04.2021

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуласолан 30 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
Dulasolan 30 mg gastro-resistant capsules, hard

Дуласолан 60 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
Dulasolan 60 mg gastro-resistant capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 30 mg (*duloxetine*) (като хидрохлорид).
Всяка капсула съдържа 60 mg (*duloxetine*) (като хидрохлорид).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива твърда капсула.

Твърда желатинова капсула #3, с отпечатан с мастило жълт надпис "DLX" върху непрозрачното синьо капаче и "30 mg" върху непрозрачното бяло тяло.

Твърда желатинова капсула #1, с отпечатан с мастило бял 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.

Дуласолан е показан при възрастни.
За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Голямо депресивно разстройство

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

Обикновено терапевтичен отговор се наблюдава след 2-4 седмици на 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 помисли за по-нататъшно дългосрочно лечение с доза от 60 mg до 120 mg/ден.

Генерализирано тревожно разстройство

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

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

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

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 дневно, със или без храна. В клинични проучвания са оценявани от гледна точка на безопасността дози над 60 mg веднъж дневно, до максимална доза от 120 mg дневно, приложена като равно разделени приеми.

Плазмената концентрация на дулоксетин проявява голяма интериндивидуална вариабилност (вж. точка 5.2). Следователно, при някои пациенти с недостатъчен отговор на 60 mg, по-големите дози могат да са от полза.

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

Терапевтичната полза трябва да бъде преоценявана редовно (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 само въз основа на възрастта. Въпреки това, както при всяко лекарство, трябва да се внимава, когато се лекуват пациенти в старческа възраст, особено със 120 mg дулоксетин дневно при големи депресивни епизоди или генерализирано тревожно разстройство, за което има ограничени данни (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

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

Педиатрична популация

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

Безопасността и ефикасността на дулоксетин за лечение на генерализирано тревожно разстройство при деца на възраст 7 до 17 години не са установени. Наличните налични 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 Дуласолан, дозата трябва да бъде намалявана постепенно за период от поне една до две седмици, за да се намали риска от реакции на отнемане (вж. точка 4.4. и точка 4.8). Ако след намаляване на дозата или при прекъсване на лечението се появяват симптоми на непоносимост, трябва да се има предвид подновяване на назначената преди това доза. Впоследствие, лекарят може да продължи да намалява дозата, но по-степенно.

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Едновременното приложение на Дуласолан с неселективни, необратими инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) е противопоказано (вж. точка 4.5).
- Чернодробно заболяване, водещо до чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).
- Дуласолан не трябва да се прилага в комбинация с флувоксамин, ципрофлоксацин или еноксацин (т.е. мощни CYP1A2 инхибитори), тъй като комбинацията води до повишени плазмени концентрации на дулоксетин (вж. точка 4.5).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) (вж. точка 4.4).
- Започването на лечение със Дуласолан е противопоказано при пациенти с неконтролирана хипертония, което може да изложи пациентите на потенциален риск от хипертонична криза (вж. точка 4.4 и точка 4.8)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мания и припадъци

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

Мидриаза

Съобщава се за мидриаза, свързана с дулоксетин, затова трябва да се внимава при предписване на дулоксетин на пациенти с повишено вътреочно налягане или тези с повишен риск от остра тясногълна глаукома.

Кръвно налягане и сърдечна честота

При някои пациенти дулоксетин се свързва с повишаване на кръвното налягане и клинично значима хипертония. Това може да се дължи на норадренергичния ефект на дулоксетин. Има съобщения за случаи на хипертонични кризи, особено при пациенти с преди съществуваща хипертония. Затова при пациенти с установена хипертония и/или друго сърдечно заболяване се препоръчва проследяване на кръвното налягане, особено по време на първия месец от лечението. Дулоксетин трябва да се използва внимателно при пациенти, чието състояние може да се влоши от повишаване на сърдечната честота или от повишаване на кръвното налягане. Дулоксетин трябва да се прилага внимателно и с лекарствени продукти, които могат да нарушат неговия метаболитизъм. (вж. точка 4.5). При пациенти с персистиращо повишение на кръвното налягане по време на приема на дулоксетин трябва да се обсъди понижаване на дозата или постепенно прекратяване на лечението (вж. точка 4.8). При пациенти с неконтролирана хипертония не трябва да се започва лечение с дулоксетин (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Повишени плазмени концентрации на дулоксетин са наблюдавани при пациенти с тежко бъбречно увреждане, подложени на хемодиализа (креатининов клирънс <30 ml/min). За



пациенти с тежко бъбречно увреждане вижте точка 4.3. За информацията относно пациентите с лека до умерена бъбречна недостатъчност вижте точка 4.2.

Серотонинов синдром

Както при други серотонинергични лекарствени средства, така и при лечение с дулоксетин може да се появи серотонинов синдром – едно потенциално животозастрашаващо състояние, особено при едновременна употреба с други серотонинергични лекарствени средства (включително SSRI, SNRI, трициклически 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). Симптомите на серотонинов синдром могат да включват промени в менталния статус (напр., възбуда, халюцинации, кома), вегетативна нестабилност (напр., тахикардия, колебания на кръвното налягане, хипертермия), нервно-мускулни нарушения (напр., хиперрефлексия, липса на координация) и/или стомашно-чревни симптоми (напр., гадене, повръщане, диария). Ако едновременно лечение с дулоксетин и други серотонинергични лекарствени средства, които могат да повлияят на серотонинергичните и/или допаминергичните невротрансмитерни системи, е клинично оправдано, се препоръчва внимателно наблюдение на пациентите, особено при започване на лечението и повишаването на дозата.

Жълт кантарион

По време на едновременното приложение на Дуласолан и растителни препарати, 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 суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Рискът се запазва до настъпване на значима ремисия. Тъй като може да не настъпи подобрение по време на първите няколко седмици или повече от лечението, пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно до настъпване на такова подобрение. Общ клиничен опит е, че рискът от самоубийство може да се повиши през ранните етапи на възстановяване.

Други психични състояния, за които се предписва Дуласолан, 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 пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство или такива, проявяващи значителна степен на суицидни мисли преди началото на лечението, са с по-висок риск от суицидни мисли или суицидно поведение и трябва да се проследяват внимателно по време на лечението. Един мета-анализ от плацебо контролирани клинични изпитвания с лекарствени продукти - антидепресанти при психични нарушения показва увеличен риск от суицидно поведение при антидепресантите в сравнение с плацебо при пациенти под 25 годишна възраст.

Съобщава се за случаи на суицидни мисли и суицидно поведение по време на лечение с дулоксетин или скоро след прекратяване на лечението (вж. точка 4.8).

Медикаментозното лечение трябва да се съпътства от внимателно наблюдение на пациентите и най-вече тези с висок риск, особено в началото на лечението и след промяна на дозата.

Пациентите (и тези, които се грижат за пациенти) трябва да бъдат подготвени за необходимостта от проследяване за поява на някакво клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и за необичайни промени в поведението и, ако има такива симптоми, незабавно да се посъветват с лекар.

Диабетна периферна невропатна болка: Както при други лекарствени продукти с подобно фармакологично действие (антидепресанти) се съобщава за отделни случаи на суицидни идеи и суицидно поведение по време на терапия с дулоксетин или скоро след прекратяване на лечението. Относно рисковите фактори за суицидност при депресия, вижте по-горе.



Лекарите трябва да насърчават пациентите по всяко време да съобщават за всякакви тъжни мисли или чувства.

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

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

Кръвоизливи

Има съобщения за абнормно кървене, като екхимози, пурпура и стомашно-чревни кръвоизливи при употреба на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина/норадреналина (serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI), включително дулоксетин. Дулоксетин може да повиши риска от постпартална хеморагия (вижте точка 4.6). Препоръчва се да се внимава при пациенти, приемащи антикоагуланти и/или лекарствени продукти, за които е известно, че повлияват тромبوцитната функция (напр., НСПВС или ацетилсалицилова киселина (АСК)), и при пациенти с известна тенденция към кървене.

Хипонатриемия

При приложение на дулоксетин се съобщава за 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 (СНАДХ). Повечето случаи на хипонатриемия са съобщавани при пациенти в старческа възраст, особено в комбинация със скорошна анамнеза за или наличие на състояние, предразполагащо към промени във водния баланс. Необходимо е внимание при пациенти с повишен риск от хипонатриемия; като такива в старческа възраст, пациенти с цироза, дехидратирани пациенти или пациенти на лечение с диуретици.

Преустановяване на лечението

Симптомите на отнемане при прекъсване на лечението са чести, особено ако прекъсването е рязко (вж. точка 4.8). В клинични проучвания, нежелани реакции, наблюдавани при рязко прекъсване на лечението са се появили при около 45% от пациентите лекувани с дулоксетин и при 23% от пациентите приемали плацебо. Рискът от симптоми на отнемане, наблюдавани при SSRI и SNRI може да зависи от множество фактори, включително продължителността на лечението и дозировката, и от степента на намаляване на дозата. Най-често наблюдаваните реакции са посочени в точка 4.8. Обикновено тези симптомите са леки до умерени, въпреки, че при някои пациенти те могат да бъдат тежки по интензивност. Обикновено възникват в рамките на първите няколко дни от преустановяване на лечението, но има много редки съобщения за такива симптоми при пациенти, пропуснали доза по невнимание. Като цяло, тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено отзвучават в рамките на 2 седмици, но при някои индивиди, те могат да са продължителни (2-3 месеца и повече). Ето защо, се препоръчва постепенно намаляване на дозата на дулоксетин при преустановяване на лечението за период не по-малък от 2 седмици, в зависимост от потребностите на пациента (вж. точка 4.2).

Пациенти в старческа възраст

Данните за употреба на 120 mg дулоксетин при пациенти в старческа възраст с голямо депресивно разстройство и генерализирано тревожно разстройство са ограничени. За това трябва да се внимава при лечение на пациенти в старческа възраст с максимална доза (вж. точка 4.2 и точка 5.2).



Акатизия/психомоторно безпокойство

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

Лекарствени продукти, съдържащи дулоксетин

Дулоксетин се използва под различни търговски марки за няколко показания (лечение 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

Съобщава се за случай 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 на лечение. Характерът на чернодробното увреждане е предимно хепатоцелуларен. Дулоксетин трябва да се използва внимателно при пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, свързани с чернодробно увреждане.

Сексуална дисфункция

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

Захароза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

Инхибитори на CYP1A2: Тъй като CYP1A2 е включен в метаболизма на дулоксетин, има вероятност едновременната употреба на дулоксетин с мощни инхибитори на CYP1A2 да доведе до по-високи концентрации на дулоксетин. Флувоксамин (100 mg веднъж дневно), мощен инхибитор на CYP1A2, намалява привидния плазмен клирънс на дулоксетин с около 77% и повишава AUC_{0-t} 6 пъти. Затова Дуласолан не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP1A2 като флувоксамин (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти, действащи върху ЦНС: Рискът от употреба на дулоксетин в комбинация с други повлияващи ЦНС лекарствени продукти не е системно оценяван. Освен в случаите, описани в тази точка. Следователно, препоръчва се повишено внимание, когато Дуласолан се приема в комбинация с други централно действащи лекарствени продукти или



вещества, включително алкохол и седативни лекарствени продукти (напр. бензодиазепини, морфиномиметици, антипсихотици, фенобарбитал, седативни антихистамини).

Серотонинергични лекарствени средства: В редки случаи се съобщава за серотонинов синдром при пациенти, употребяващи SSRI/SNRI едновременно със серотонинергични лекарствени средства. Препоръчва се да се внимава при употреба на Дуласолан едновременно със серотонинергични лекарствени средства, като SSRI, SNRI, трициклични антидепресанти, като кломипрамин или амитриптилин, MAO-инхибитори, като моклобемид или линезолид, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или триптани, трамадол, петидин и триптофан (вж. точка 4.4).

Ефект на дулоксетин върху други лекарствени продукти

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

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

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

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

Ефекти на други лекарствени продукти върху дулоксетин

Антиацидни средства 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 перорална доза от 40 mg.

Индуктори на CYP1A2: Популационни фармакокинетични анализи показват, че пушачите имат почти 50% по-ниски плазмени концентрации на дулоксетин, в сравнение с непушачите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при нива на системна експозиция (AUC) на дулоксетин по-ниски от максималната клинична експозиция (вж. точка 4.2).



Две големи обсервационни проучвания (едно от САЩ, включващо 2500 бременни, с експозиция на дулоксетин през първия триместър, и едно от ЕС, включващо 1500 бременни, с експозиция на дулоксетин през първия триместър) не предполагат общ повишен риск от големи вродени малформации. Анализът на конкретни малформации, като сърдечни малформации, показва неубедителни резултати.

В проучването от ЕС е направена връзка между експозицията на дулоксетин на майката по време на напреднала бременност (по всяко време от 20-та гестационна седмица до раждането) с повишен риск от преждевременно раждане (по-малко от 2 пъти, което приблизително съответства на 6 допълнителни преждевременни раждания на 100 жени, на терапия с дулоксетин в напреднала бременност). По-голямата част е възникнала между 35 и 36 гестационна седмица. Тази връзка не е наблюдавана в проучването от САЩ.

Американски 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.

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

Подобно на другите серотонергични лекарствени продукти, могат да се появят симптоми на отнемане при новородени след употреба на дулоксетин от майката при приближаване на термина. Симптомите на отнемане, наблюдавани при дулоксетин, може да включват хипотония, тремор, нервност, затруднения в храненето, респираторен дистрес и гърчове. Повечето случаи са наблюдавани или при раждането, или в течение на няколко дни след раждането.

Дуласолан трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода. Жените трябва да бъдат съветвани да информират техния лекар, ако забременеят, или планират бременност по време на лечението.

Кърмене

Дулоксетин се отделя в много малка степен в кърмата на базата на проучване на 6 пациентки с лактация, които не са кърмили децата си. Измерената дневна доза на бебетата, 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 Дуласолан по време на кърмене не се препоръчва.

Фертилитет

В проучвания при животни дулоксетин не е показал ефект върху фертилитета при мъже, а ефекти при жени са наблюдавани са само при матерно-токсични дози.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност

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



б. Резюме на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани от спонтанни съобщения и при плацебо-контролирани клинични изпитвания .

Таблица 1: Нежелани реакции

Оценка по честота: 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 сериозност.

Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
<i>Инфекции и инфестации</i>				
		Ларингит		
<i>Нарушения на имунната система</i>				
			Анафилактична реакция Нарушения, свързани със свръхчувствителност	
<i>Нарушения на ендокринната система</i>				
			Хипотиреозидизъм	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>				
	Намален апетит	Хипергликемия (докладвана особено при пациенти-диабетици)	Дехидратация Хипонатриемия СНАДХ (синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон) ⁶	
<i>Психични нарушения</i>				
	Инсомния Възбуда Намалено либидо Тревожност Абнормен оргазъм Абнормни сънища	Суицидна идеация ^{5,7} Нарушение на съня Бруксизъм Дезориентация Апатия	Суицидно поведение ^{5,7} Мания Халюцинации Враждебност и гняв ⁴	
<i>Нарушения на нервната система</i>				
Главоболие Сомнолентност	Замаяност Летаргия Тремор Парестезия	Миоклония Акатизия ⁷ Нервност Нарушение на вниманието Дисгеузия Дискинезия Синдром на неспокойните крака Лошо качество на съня	Серотонинов синдром ⁶ Конвулсии ¹ Психомоторно безпокойство ⁶ Екстрапирамидни симптоми ⁶	
<i>Нарушения на очите</i>				



	Замъглено зрение	Мидриаза Нарушение на зрението	Глаукома	
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>				
	Шум в ушите ¹	Вертиго Болка в ухото		
<i>Сърдечни нарушения</i>				
	Палпитации	Тахикардия Надкамерна аритмия, главно предсърдно мъждене		
<i>Съдови нарушения</i>				
	Повишено кръвно налягане ³ Зачервяване	Синкоп ² Хипертония ^{3,7} Ортостатична хипотония ² Периферна студенина	Хипертонична криза ^{3,6}	
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>				
	Прозяване	Напрежение в гърлото Епистаксис	Интерстициална белодробна болест ¹⁰ Еозинофилна пневмония ¹¹	
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>				
Гадене Сухота в устата	Констипация Диария Коремна болка Повръщане Диспепсия Флатуленция	Стомашно-чревен кръвоизлив ⁷ Гастроентерит Оригване Гастрит Дисфагия	Стоматит Хематохезия Лош дъх от устата Микроскопски колит ⁹	
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>				
		Хепатит ³ Повишени чернодробни ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза) Остро чернодробно увреждане	Чернодробна недостатъчност ⁶ Жълтеница ⁶	
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>				
	Увеличено изпотяване Обрив	Нощно изпотяване Уртикария Контактен дерматит Студена пот Реакции на фоточувствителност Засилена тенденция към поява на хематоми	Синдром на Stevens-Johnson ⁶ Ангио-невротичен оток ⁶	Кожен васкулит



<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	Задържане 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 Постпартална хеморагия ⁶	
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>				
	Припадъци ⁸ Умора	Болка в гърдите ⁷ Абнормни усещания Чувство за студ Жажда Втрисане Неразположение Чувство за топлина Нарушения в походката		
<i>Изследвания</i>				
	Понижение на теглото	Покачване на теглото Повишение на креатин фосфокиназата в кръвта Повишение на калия в кръвта	Увеличаване на холестерола в кръвта	

¹ Случай на конвулсии и случай на шум в ушите са съобщавани също след прекъсване на лечението.

² Случай на ортостатична хипотония и синкоп са съобщавани особено в началото на лечението.

³ Вижте точка 4.4.

⁴ Случай на враждебност и гняв са съобщавани особено в началото или след прекъсване на лечението.

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

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

⁷ Не е статистически сигнификантно различна от плацебо.



⁸ Припадъците са по-чести при пациенти в старческа възраст (на възраст ≥ 65 години).

⁹ Прогнозираната честота се базира на всички данни от клиничните изпитвания.

¹⁰ Честотата е изчислена въз основа на плацебо-контролирани клинични изпитвания

¹¹ Честотата е изчислена от нежеланите реакции, съобщени при постмаркетинговото наблюдение; не се наблюдава при плацебо-контролирани клинични изпитвания

в. Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

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

Общо, за SSRI и 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 повече не се налага лечение с дулоксетин, да се направи постепенно спиране на лекарството 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 малко, но статистически значимо повишение в кръвната глюкоза на гладно при пациентите на лечение с дулоксетин. HbA1c е стабилен и при пациентите лекувани с дулоксетин, и при пациентите лекувани с плацебо. През фазата на продължение на тези проучвания с продължителност до 52 седмици, е имало повишение на HbA1c и в групата на дулоксетин и в групата на рутинна терапия, но средното повишение е 0,3% по-голямо в групата на лечение с дулоксетин. Имало е и леко повишение в кръвната глюкоза на гладно и на общия холестерол при пациентите лекувани с дулоксетин, докато тези лабораторни изследвания показват леко намаление в групата на рутинна терапия.

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

г. Педиатрична популация

Общо 509 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 проучвания. Като цяло профилът на нежеланите лекарствени реакции на дулоксетин при деца и юноши е подобен на този, наблюдаван при възрастни.

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

В проучвания с продължителност до 9 месеца при педиатрични пациенти, 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 се продължи наблюдението на съотношението между полза и риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

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

Не е известен специфичен антидот на дулоксетин, но ако настъпи серотонинов синдром може да се има предвид специфично лечение (като с ципрохептадин и/или температурен контрол), Трябва да се поддържат свободни дихателните пътища. Препоръчва се проследяване на сърдечните и жизнени показатели, заедно с подходящи симптоматични и поддържащи мерки. Стомашна промивка може да е показана, ако се направи възможно най-скоро след поглъщането или при пациенти със симптоми. Активният въглен може да е от полза за ограничаване на резорбцията. Дулоксетин има голям обем на разпределение и форсираната диуреза, хемоперфузията и обменната 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 слабо инхибира обратното захващане на допамина, без значим афинитет към хистаминергичните, допаминергичните, холинергичните и адренергичните рецептори. Дулоксетин доза-зависимо повишава екстрацелуларните нива на серотонина и норадреналина 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 препоръчителната доза 60 mg веднъж дневно е демонстрирана при три от трите рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани, с фиксирана доза проучвания в остра фаза при възрастни амбулаторни пациенти с голямо депресивно разстройство. Общо, ефикасността на дулоксетин е демонстрирана при дневни дози 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 статистическо предимство спрямо плацебо, измерено чрез подобрене на общия скор по 17 точковата скала на Hamilton за оценка на депресията (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D) (включително и на емоционалните и на соматичните симптоми на депресия). Степента на отговор и ремисия са също статистически значимо по-високи при дулоксетин в сравнение с плацебо. Само малка част от пациентите, включени в пилотни клинични проучвания са били с тежка депресия (изходно ниво HAM-D > 25). В едно проучване за предотвратяване на рецидив, пациентите, повлияли се от 12-седмично открито лечение в острата фаза с дулоксетин 60 mg веднъж дневно, са рандомизирани или на



дулоксетин 60 mg веднъж дневно или на плацебо за още 6 месеца. Прилагането на дулоксетин 60 mg веднъж дневно показва статистическо значимо предимство в сравнение с плацебо ($p=0,004$) по отношение на показателя първичен резултат, профилактиката на рецидив на депресия, измерен чрез времето до поява на рецидив. 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 рецидивиращо голямо депресивно разстройство имат значително по-дълъг безсимптомен период ($p<0,001$) в сравнение с пациентите, рандомизирани на плацебо. Всички пациенти преди това са били повлияни от лечение с дулоксетин по време на открито лечение с дулоксетин (28 до 34 седмици) при доза от 60 до 120 mg/ден. По време на 52-седмичната плацебо контролирана двойно-сляпа фаза на лечение при 14,4% от пациентите, лекувани с дулоксетин, и 33,1% от пациентите, третиран с плацебо, симптомите на депресия са се появили отново ($p<0,001$).

Ефектът от прилагането на дулоксетин 60 mg веднъж дневно при пациенти с депресия в старческа възраст (≥ 65 години) е оценен специфично в проучване, показващо статистически значима разлика в намаляването на скората по HAM-D17 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 показва статистически значимо предимство спрямо плацебо при пет от пет проучвания, включващи четири рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания в остра фаза и проучване за профилактика на рецидив при възрастни пациенти с генерализирано тревожно разстройство.

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

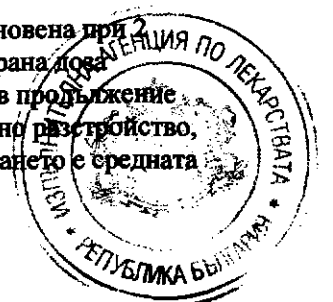
В едно проучване за профилактика на рецидив пациентите, повлияни се от 6-месечно открито лечение в острата фаза с дулоксетин, са рандомизирани да получават или дулоксетин, или плацебо за още 6 месеца. Дулоксетин 60 mg до 120 mg веднъж дневно показва статистически значимо предимство в сравнение с плацебо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

Ефикасността на дулоксетин 30-120 mg (гъвкаво дозиране) веднъж дневно при пациенти в старческа възраст (>65 години) с генерализирано тревожно разстройство е оценена в едно проучване, което показва статистически значимо подобрение в общия скор 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. Въпреки това, данните за пациенти в старческа възраст, изложени на максималната доза (120 mg дневно), са ограничени и следователно се препоръчва повишено внимание при използването на тази доза при популацията в старческа възраст.

Диабетна периферна невропатна болка

Ефикасността на дулоксетин за лечение на диабетна невропатна болка е установена при 2 рандомизирани, 12-седмични, двойно-слепи, плацебо контролирани, с фиксирана доза проучвания при възрастни (22- до 88-годишни) с диабетна невропатна болка в продължение поне на 6 месеца. Пациентите, отговарящи на критериите за голямо депресивно разстройство, са изключени от тези проучвания. Първичният показател за изхода на проучването е средната



седмична стойност на 24-часовото средно ниво на болката, отразявана в дневник, попълван ежедневно от пациентите, върху 11-точковата скала на Likert.

И 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 намаление на болката при приблизително 65% от лекуваните с дулоксетин пациенти срещу 40% за плацебо. Съответните цифри за поне 50% намаление на болката са съответно 50% и 26%. Степента на клиничен отговор (50% или повече подобрене на болката) е анализирана според това дали пациентът е имал сомнолентност по време на лечението или не. За пациентите, които не са имали сомнолентност, клиничен отговор е наблюдаван при 47% от пациентите, получаващи дулоксетин и 27% от пациентите на плацебо. Степента на клиничен отговор при пациентите, които са имали сомнолентност е 60% при тези на лечение с дулоксетин и 30% при получаващите плацебо. Пациентите, не проявяващи намаление на болката от 30% в рамките на 60 дни лечение е малко вероятно да достигнат това ниво при по-нататъшно лечение.

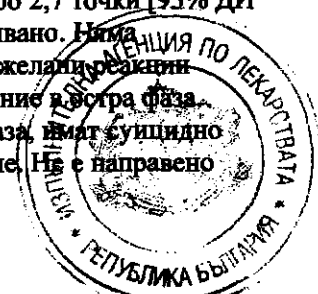
При открито дългосрочно, неконтролирано проучване намалението на болката при пациенти, повлияни от 8-седмично лечение в острата фаза с дулоксетин 60 mg веднъж дневно, се запазва за още 6 месеца, както е оценено с промяната по скалата за кратка оценка на болката (Brief Pain Inventory, BPI) на 24-часовия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

Педиатрична популация

Дулоксетин не е проучен 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- и активно-контролирана (флуоксетин) остра фаза, последвана от шестмесечен период на продължение на активно контролирано лечение. Нито рамото на лечение с дулоксетин (30-120 mg), нито рамото с активна контрола (флуоксетин 20-40 mg) статистически се различават от плацебо по отношение на промяната в общия скор по ревизираната скала за оценка на депресията при деца (Children's Depression Rating Scale-Revised, (CDRS-R) от изходната до крайната точка. Прекъсването на лечението поради нежелани реакции 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 лечение в острата фаза е съобщавано за суицидно поведение (дулоксетин 0/333 [0%], флуоксетин 2/225 [0,9%], плацебо 1/220 [0,5%]). През целия 36-седмичен ход на проучването, 6 от 333 пациенти, които първоначално са рандомизирани да получават дулоксетин, и 3 от 225 пациенти, първоначално рандомизирани да получават флуоксетин, проявяват суицидно поведение (експозиция-коригираната честота на суицидно поведение е 0,039 събития на пациентогодина за дулоксетин, и 0,026 - за флуоксетин). Освен това, един пациент, преминал от плацебо на дулоксетин, е имал суицидно поведение по време на приема на дулоксетин.

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 272 педиатрични пациенти на възраст 7-17 години с генерализирано тревожно разстройство. Проучването включва 10-седмична плацебо контролирана остра фаза, последвана от 18-седмичен период на продължение на лечението. В това проучване е използвана гъвкава схема на дозиране, за да се даде възможност за бавно повишаване на дозата от 30 mg веднъж дневно до по-високи дози (максимум 120 mg веднъж дневно). Лечението с дулоксетин показва статистически значимо по-голямо подобрене на симптомите на генерализираното тревожно разстройство, както е оценено с помощта на скората по скалата за тежест на генерализирано тревожно разстройство PARS (средна разлика между дулоксетин и плацебо 2,7 точки [95% ДИ 1,3-4,0]), след 10 седмици на лечение. Поддържането на ефекта не е оценявано. Няма статистически значима разлика в прекъсването на проучването поради нежелани реакции между групите на дулоксетин и плацебо в течение на 10-седмичното лечение в остра фаза. Двама пациенти, прехвърлени от плацебо към дулоксетин след острата фаза, имат суицидно поведение, докато приемат дулоксетин по време на фазата на продължение. Не е направено



заклучение 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, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелногрупово 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 двойносляп 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-тата седмица 13 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 съвместими с известния профил на безопасност на дулоксетин.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция

Дулоксетин се резорбира добре след перорално приложение с Стах настъпваща 6 часа след дозиране. Абсолютната орална бионаличност на дулоксетин варира от 32% до 80% (средно 50%). Храната удължава времето за достигане на пикови 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 и с албумин, и с алфа-1 киселия гликопротеин. Протеинното свързване не се повлиява от бъбречно или чернодробно увреждане.

Биотрансформация

Дулоксетин се метаболизира екстензивно и метаболитите се екскретират основно с урината. Цитохромите P450-2D6 и 1A2 катализират образуването на двата основни метаболита глюкуронид 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 метаболитори по отношение на CYP2D6 не е специфично изучавана. Ограничени данни предполагат, че при тези пациенти плазмените нива на дулоксетин са по-високи.

Елиминиране



Елиминационният полуживот на дулоксетин варира от 8 до 17 часа (средно 12 часа). След интравенозна доза, плазменият клирънс на дулоксетин варира от 22 л/час до 46 л/час (средно 36 л/час). След перорална доза привидният плазмен клирънс на дулоксетин варира от 33 до 261 л/час (средно 101 л/час).

Специални популации

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

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

Бъбречно увреждане: Пациентите с бъбречно заболяване в крайна фаза (End stage renal disease, ESRD), които са на диализа имат 2 пъти по-високи стойности на C_{max} и AUC за дулоксетин, в сравнение със здрави лица. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане фармакокинетичните данни за дулоксетин са ограничени.

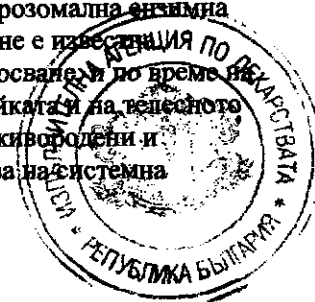
Чернодробно увреждане: Умерено чернодробно заболяване (Child Pugh клас B) засяга фармакокинетиката на дулоксетин. В сравнение със здрави лица, при пациенти с умерено чернодробно заболяване привидният плазмен клирънс на дулоксетин е 79% по-нисък, привидният терминален полуживот е 2,3 пъти по-дълъг, а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

Кърмещи майки: Диспозицията на дулоксетин е изучавана при 6 лактиращи жени, които са били поне 12 седмици след раждане. Дулоксетин се открива в кърмата, и стационарните концентрации в кърмата 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. Лактацията не повлиява фармакокинетиката на дулоксетин.

Педиатрична популация: Фармакокинетиката на дулоксетин при педиатрични пациенти на възраст от 7 до 17 години с голямо депресивно разстройство след перорално приложение при схема на дозиране 20 до 120 mg веднъж дневно е характеризирана с помощта на анализи от популационно моделиране въз основа 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 концентрационния диапазон, наблюдаван при възрастни пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Дулоксетин не е генотоксичен при стандартен набор от тестове, а при плъхове не е карциногенен. При проучване за карциногенност при плъхове са наблюдавани многоядрени клетки в черния дроб при отсъствие на други хистопатологични промени. Механизмът, който е в основата им и клиничната значимост са неизвестни. Женски мишки получавали дулоксетин за 2 години имат повишена честота на хепатоцелуларни аденоми и карциноми само при високите дози (144 mg/kg/ден), но те са считат като вторични на чернодробната микрозомална ензимна индукция. Значимостта на тези данни при мишки по отношение на хората не е известна. Женски плъхове, получавали дулоксетин (45 mg/kg/ден) преди и при чифтосване и по време на ранна бременност, са показали намаление на консумацията на храна от майката и на телесното тегло, нарушаване на цикъла на разгонване, намалени показатели за броя живородени и преживяемостта на потомството, и забавен растеж на потомството при нива на системна



експозиция, които в най-добрия случай са приблизително до максималната клинична експозиция (AUC). В едно проучване за ембриотоксичност при зайци са наблюдавани по-висока честота на сърдечно-съдови и скелетни малформации при нива на системна експозиция под максималната клинична експозиция (AUC). Не са наблюдавани малформации в друго проучване за изпитване на по-високи дози на друга сол на дулоксетин. При пренатални/постнатални токсикологични проучвания при плъхове, дулоксетин индуцира нежелани поведенчески реакции в поколението при експозиция под максималната клинична експозиция (AUC).

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

- Състав на капсулата:

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

- Обвивка на капсулата:

- капсули 30 mg:
 - титанов диоксид (E171)
 - желатин
 - FD&C Синьо 2
 - вода
- капсули 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

Прозрачен блистер от PVC/ PCTFE алуминиево фолио.

Дуласолан 30 mg стомашно-устойчиви капсули се предлага в опаковки по 7, 10, 14, 28, 30, 56, 84, 98, 100 и 500 капсули.

Дуласолан 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули се предлага в опаковки по 7, 10, 14, 28, 30, 56, 84, 98, 100 и 500 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

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20150373, 20150374

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

05.11.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА 12/2020

