

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ДВАРСТВО
Кратка характеристика на продукта - (Приложение)
Клас. Код. № 2018-0307
Сигурностен № B6/MKMB-58371
21-03-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нексетин 40 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
Nexetin 40 mg gastro-resistant capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 40 mg дулоксетин (duloxetine) (еквивалентен на 44.866 дулоксетинов хидрохлорид (duloxetine hydrochloride))

Помощни вещества с известно действие:

Всяка капсула може да съдържа до 11,48 mg захароза

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчиви твърди капсули

Твърди желатинови капсули размер 4, с непрозрачно бяло тяло и непрозрачно синьо капаче, пълни с бели до почти бели на цвят пелети.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Нексетин е показан за лечение на умерена до тежка стрес инконтиненция на урината (СИУ) при жени.

Нексетин е показан при възрастни.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната доза Нексетин е 40 mg два пъти дневно, независимо от храненето. След 2-4 седмици лечение, пациентите трябва да бъдат прегледани отново, за да се прецени ползата и поносимостта на лечението. При някои пациенти може да има полза при започване на лечението с доза от 20 mg два пъти дневно за две седмици, преди повишаване на дозата до препоръчаната доза от 40 mg два пъти дневно. Рязкото повишаване на дозата може да намали, но не и да елиминира риска от гадене и замаяност.

Съществуват капсули от 20 mg. Въпреки това, има ограничени данни в подкрепа на ефективността на Нексетин 20 mg два пъти дневно.

Ефективността на Нексетин не е проучвана за повече от 3 месеца, в плацебо контролирани проучвания. Ползата от лечението трябва да бъде редовно преоценявана.

Комбинирането на Нексетин с програма за трениране на мускулатурата на таза (PFMT) може да бъде по-ефективно от самостоятелното лечение. Препоръчва се преценяване на възможността за комбиниране на лечението с трениране на мускулатурата на таза.



Чернодробно увреждане

Нексетин не трябва да се прилага при жени с чернодробно заболяване, водещо до чернодробно увреждане (вижте 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). Нексетин не трябва да се употребява при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min; вижте точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на дулоксетин за лечение на стрес инконтиненция на урината не са изследвани. Липсват данни.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Необходимо е внимание при лечението на пациенти в старческа възраст.

Прекъсване на лечението:

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

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

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

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

Нексетин не трябва да се прилага в комбинация с неселективни, необратими инхибитори на моноаминооксидазата - MAO-инхибитори (вж. точка 4.5).

Нексетин не трябва да се прилага в комбинация с инхибитори на CYP1A2, като флувоксамин, ципрофлоксацин или еноксацин, тъй като подобно комбиниране води до повишаване на плазмените концентрации на дулоксетин (вж. точка 4.5).

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

Започване на лечение с Нексетин е противопоказано при пациенти с неконтролирана хипертония поради потенциален риск от хипертонична криза, което би засташило пациентите (вж. точка 4.4 и точка 4.8).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мания и припадъци

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

Серотонинов синдром

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

Симптоми на серотониновия синдром може да са промени в психичния статус (напр., възбуда, халюцинации, кома), вегетативна нестабилност (напр., тахикардия, колебания на кръвното налягане, хипертермия), 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

Нежеланите реакции може да са по-чести при едновременното приложение на Нексетин и растителни лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Мидриаза

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

Кръвно налягане и сърдечна честота

При някои пациенти дулоксетин се свързва с повишаване на артериалното налягане и клинично значима хипертония. Това може да се дължи на норадренергичния ефект на дулоксетин. Докладвани са случаи на хипертонични кризи, особено при пациенти с установена хипертония. Затова при пациентите с установена хипертония и/или друго сърдечно заболяване, се препоръчва проследяване на кръвното налягане, по време на първия месец лечение. Дулоксетин трябва да се прилага с внимание 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 метаболизъм. (вж. точка 4.5). При пациенти с постоянно повишено кръвно налягане поради прием 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 пациентите с тежко бъбречно увреждане вижте точка 4.3. За информация по отношение на пациентите с лека до умерена бъбречна дисфункция вижте точка 4.2.

Кръвоизливи

Докладвани са случаи на аномално кървене, като екхимози, пурпура и кървене от стомашно-чревния тракт при прием на инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRIs) и инхибитори на обратното поемане на серотонин/норадреналин (SNRIs), включително дулоксетин. Препоръчва се внимание при пациентите приемащи антикоагуланти и/или лекарствени продукти, за които е известно, че повлияват функцията на тромбоцитите (напр., НСПВС или ацетилсалицилова киселина - АСК), както и при пациенти с известна тенденция към кървене.

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 клинично проучване нежелани събития, наблюдавани при рязко прекъсване на лечението са докладвани при около 44% от пациентите лекувани с Нексетин и при 24% от пациентите приемали плацебо.

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

Хипонатриемия

При прилагане на Нексетин е съобщавана хипонатриемия включително случаи със серумен натрий по-нисък от 110 mmol/l. Хипонатриемията може да се дължи на синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДС). 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 цирроза, дехидратирани пациенти или пациенти на лечение с диуретици.

Депресия, суицидни мисли и поведение

Въпреки, че Нексетин не е показан за лечение на депресия, неговото активно вещество (дулоксетин) присъства също в списъка като лекарствен продукт – антидепресант. Депресията е свързана с увеличен риск от мисли за самоубийство, самонараняване или самоубийство (суицид-свързани събития). Този риск персистира, докато настъпи значителна ремисия. Тъй като подобрението може да не настъпи по време на първите няколко или повече седмици на лечението, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно до настъпване на такова подобрение. Всеобщ клиничен опит е, че рискът от самоубийство може да нарастне в ранните етапи на възстановяване. Пациенти с анамнеза за суицид-свързани събития или такива, проявяващи значителна степен на суицидни мисли преди началото на лечението, е известно, че са с по-висок риск от суицидни мисли или суицидно поведение и трябва да получат внимателно наблюдение по време на лечението.



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

Случаи на суицидни мисли и суицидно поведение са докладвани по време на лечението с дулоксетин или скоро след преустановяване на лечението (вж. точка 4.8). Лекарите трябва да насърчават пациентите да съобщават за всички мрачни мисли или чувства или депресивни симптоми по всяко време. Ако по време на лечението с Нексетин, пациента стане тревожен или развие симптоми на депресия, е необходима специализирана медицинска консултация, тъй като депресията е сериозно медицинско състояние. Ако се вземе решение за започване на лечение с антидепресанти, се препоръчва постепенно преустановяване приема на Нексетин (вж. точка 4.2).

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

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

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

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

Актуализация/психомоторно безпокойство

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

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 SNRI.



Захароза

Нексетин твърди стомашно-устойчиви капсули съдържа захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми, като непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит, не трябва да приемат това лекарство.

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

Инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори): Поради риск от серотонинов синдром, дулоксетин не трябва да се прилага в комбинация с неселективни необратими инхибитори на моноамино оксидазата (MAO-инхибитори), или в рамките на най-малко 14 дни от преустановяване на лечението с даден MAO-инхибитор. Въз основа на елиминационния полуживот на дулоксетин, е необходимо да изминат най-малко 5 дни след спиране на Нексетин преди започване на употребата на определен MAO-инхибитор (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва едновременната употреба на Нексетин 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 Нексетин (вж. точка 4.4).

Инхибитори на CYP1A2: Тъй като CYP1A2 включен в метаболизма на дулоксетин, едновременното приложение на Нексетин с мощни инхибитори на CYP1A2, обикновено води до по-високи концентрации на дулоксетин. Флувоксамин (100 mg веднъж дневно), който е мощен инхибитор на CYP1A2, намалява привидния плазмен клирънс на дулоксетин с около 77% и повишава AUC_{0-t} 6 пъти. Ето защо, Нексетин не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP1A2, като флувоксамин (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти, действащи върху ЦНС: Препоръчва се повишено внимание при приема на Нексетин в комбинация с други, действащи върху централната нервна система лекарствени продукти или субстанции, включително алкохол и седативни лекарствени продукти (бензодиазепини, морфиномиметици, антипсихотици, фенобарбитал, седативни антихистамини).

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

Ефекти на дулоксетин върху други лекарствени продукти

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP1A2: В клинично проучване, фармакокинетичните свойства на теофилин, който е субстрат на CYP1A2 не са се повлияли значително от едновременното приложение на 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) повишава равновесната AUC на толтеродин (2 mg два пъти дневно) със 71%, без да повлиява фармакокинетичните свойства на неговия активен 5-хидроксил метаболит, поради което не се препоръчва промяна на дозата. Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на дулоксетин с лекарствени продукти, метаболизиращи се предимно чрез CYP2D6 (рисперидон, трициклични антидепресанти).



катонортриптилин, амитриптилин и имипрамин), в случай, че имат тесен терапевтичен индекс (като флекаинид, пропрафенон и метропролол).

Перорални контрацептиви и други стероидни препарати: Резултатите от *in vitro* проучвания показват, че дулоксетин не води до каталитично активиране на CYP3A. Специфични *in vivo* проучвания върху лекарствените взаимодействия не са провеждани.

Антикоагуланти и антиагреганти: Изисква се повишено внимание, когато дулоксетин се комбинира с орални антикоагуланти или антиагреганти 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. Все пак, едновременното прилагане на дулоксетин и варфарин на здрави доброволци, като част от клинично фармакологично проучване, при стационарно състояние не води до клинично значима промяна в INR спрямо изходното ниво или във фармакокинетиката на R- или S- варфарин.

Ефекти на други лекарствени продукти върху дулоксетин

Антиацидни лекарства и 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-ниски плазмени концентрации на дулоксетин, в сравнение с непушачите.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

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

Бременност

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при нива на системна експозиция (AUC) на дулоксетин по-ниски от максималните в клиничната практика (вж. точка 5.3). 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 с дулоксетин в рамките на месец преди раждането.



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

Подобно на другите серотонергични лекарствени продукти, симптоми на отнемане могат да се наблюдават при новороденото, след прием на дулоксетин от майката в периода около 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.

Нексетин трябва да се прилага при бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода. Жените трябва да бъдат съветвани да уведомят своя лекар, ако са бременни или планират бременност по време на лечението.

Кърмене

Дулоксетин се отделя в млякото на кърмещите жени съвсем слабо, на базата на проучване при 6 пациентки с лактация, които не са кърмили своите деца. Приблизителната детска дневна доза на база mg/kg е приблизително 0,14% от дозата на майката (вж точка 5.2). Тъй като безопасността на дулоксетин при бебета не е установена, употребата на Нексетин по време на кърмене не се препоръчва.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани събития при пациентите, лекувани с Нексетин в клинични проучвания върху стрес инконтиненция на урината или други нарушения на долния отдел на пикочната система са били гадене, сухота в устата, умора и констипация. Данните от анализа на четири 12-седмични, плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти със стрес инконтиненция на урината, включващи 958 пациента лекувани с дулоксетин и 955 пациента приемали плацебо показва, че появата на нежеланите събития обикновено се е състояла през първата седмица от лечението. По-голяма част от най-честите нежелани събития, обаче са леки до умерени и отзвучават в рамките на 30 дни от тяхната поява (напр., гадене).

б. Резюме на нежеланите лекарствени реакции, представено в таблица

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

Таблица 1: Нежелани реакции

Оценка на честотата са определени като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $\geq 1/10$), ($\geq 1/1\ 000$ 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 ефекти са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Много често	Често	Нечесто	Редки	Много редки
<i>Инфекции и инфестации</i>				
		Ларингит		
<i>Нарушения на имунната система</i>				
		Нарушения, свързани със свръхчувствителност	Анафилактична реакция	
<i>Нарушения на ендокринната система</i>				
		Хипотиреозидизъм		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>				
	Намален апетит	Дехидратация	Хипергликемия (докладвана особено при пациенти-диабетици) Хипонатриемия СНАДС ⁶	
<i>Психични нарушения</i>				
	Инсомния Възбуда Намалено либидо Тревожност Нарушение на съня	Бруксизъм Дезориентация Апатия Абнормен оргазъм Ярки сънища	Суицидно поведение ^{5,6} Суицидна идеация ^{5,7} Мания ⁶ Халюцинации Враждебност и гняв ^{4,6}	
<i>Нарушения на нервната система</i>				
	Главоболие Замаяност Летаргия Сомнолентност Тремор Парестезия	Нервност Нарушение на вниманието Дисгеузия Лошо качество на съня	Серотонинов синдром ⁶ Конвулсии ^{1,6} Миоклония Акатизия ⁶ Психомоторно безпокойство ⁶ Екстрамирамидни симптоми ⁶ Дискинезия Синдром на неспокойните крака	
<i>Нарушения на очите</i>				
	Замъглено виждане	Мидриаза Нарушение на зрението Сухота в очите	Глаукома	
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>				
	Вертиго	Шум в ушите ¹ Болка в ухото		
<i>Сърдечни нарушения</i>				
		Палпитации	Надкамерна аритмия	



		Тахикардия	главно предсърдно мъждене ⁶	
<i>Съдови нарушения</i>				
	Хипертония ^{3,7} Зачервяване	Синкоп ² Повишено кръвно налягане ³	Хипертонична криза ³ Ортостатична хипотония ² Периферна студенина	
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>				
		Прозяване	Напрежение в гърлото Елитаксис Интерстициална белодробна болест ¹⁰ Еозинофилна пневмония ⁶	
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>				
Гадене Сухота в устата Констипация	Диария Коремна болка Повръщане Диспепсия	Стомашно-чревен кръвоизлив ⁷ Гастроентерит Стоматит Оригване Гастрит Дисфагия Метеоризъм Лош дъх от устата	Хематохезия Микроскопски колит ⁹	
<i>Хепато-билиарни 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>				
	Засилено потене	Обрив Ношно изпотяване Уртикария Контактен дерматит Студена пот Засилена тенденция за поява на хематоми	Синдром на Stevens-Johnson ⁶ Ангионевротичен оток ⁶ Реакции на фоточувствителност	Кожен васкулит
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>				
		Мускулно-скелетна болка Мускулно напрежение Мускулен спазъм	Потрепване на мускули	



		Тризмус		
<i>Нарушения на бъбреците и никочните пътища</i>				
		Затруднено уриниране Дизурия Никтурия Често уриниране Променен мирис на урината	Задържане на урина ⁶ Полиурия Намалена диуреза	
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>				
		Гинекологично кървене Менопаузални симптоми	Менструални нарушения Галакторея Хиперпролактинемия Послеродово кръвотечение ⁶	
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>				
Умора	Астения Втрисане	Болка в гърдите ⁷ Припадъци ⁸ Абнормно усещания Чувство за студ Жажда Неразположение Чувство за топлина	Нарушения в походката	
<i>Изследвания</i>				
		Понижение на теглото Покачване на теглото Увеличаване на холестерола в кръвта Повишение на креатин фосфокиназата в кръвта	Повишение на калия в кръвта	

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

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

³ Вижте точка 4.4.

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

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

⁶ Честотата е изчислена от нежеланите реакции, съобщени при постмаркетинговото наблюдение; не 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 (възраст ≥ 65 години).

⁹ Честотата е изчислена въз основа на данни от всички клинични изпитвания.

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

v. 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, мигалгия, раздразнителност, диария, хиперхидроза и световъртеж са най-често съобщаваните нежелани реакции.

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

QT интервалът, коригиран спрямо сърдечната честота, при пациентите, лекувани с дулоксетин не се различава от този, наблюдаван при плацебо-третираните пациенти. Не са наблюдавани клинично значими различия при измерванията на QT, PR, QRS или QTcB между лекуваните с дулоксетин пациенти и пациентите, третирани с плацебо.

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция директно на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

БЪЛГАРИЯ, София 1303, ул. Дамян Груев 8

Тел. +359 2 8903555

ел. поща: bda@bda.bg

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Съобщени са случаи на предозиране при самостоятелно приложение или в комбинация с други лекарствени продукти с дулоксетин в дози от 5 400 mg. Наблюдавани са няколко фатални случая, главно при комбинирано предозиране, но също и при самостоятелно приложение на дулоксетин в дози около 1 000 mg. Признаците и симптомите на предозиране (дулоксетин самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти) включват сомнолентност, кома, серотонинов синдром, гърчове, повръщане и тахикардия.

Не е известен специфичен антидот на дулоксетин, но при появата на серотонинов синдром, може да се обмисли специфично лечение (като например с ципрохептадин и/или контрол на температурата). Необходимо е осигуряване на свободни дихателни пътища. Препоръчва се проследяване на сърдечната дейност и жизнените показатели, заедно с прилагането на подходящи



симптоматични и поддържащи мерки. Стомашна промивка може да бъде показана, в случай, че се приложи скоро след приема или при симптоматични пациенти. Активният въглен може да бъде полезен за ограничаване на абсорбцията. Дулоксетин има голям обем на разпределение, поради което форсираната диуреза, хемоперфузията и обменната перфузия не се очаква да бъдат полезни.

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-НТ) и норадреналин (NA). Той инхибира слабо обратното захващане на допамина, без значим афинитет към хистаминергичните, допаминергичните, холинергичните и адренергичните рецептори.

Фармакодинамични ефекти

В проучвания при животни, повишените нива на 5-НТ и NA в сакралната част на гръбначния мозък, водят до повишаване на тонуса на уретрата чрез повишаване на нервната стимулация на половите органи до напречно набраздения мускул на сфинктера на уретрата по време на задръжната фаза на микционния цикъл. Смята се, че с подобен механизъм при жените, водещ до по-силно затваряне на уретрата при задържане на урината при физически стрес, може да бъде обяснена ефективността на дулоксетин при лечение на жени със стрес инконтиненция на урината (СИУ).

Клинична ефикасност и безопасност

Ефективността на дулоксетин 40 mg, прилаган два пъти дневно при лечение на стрес инконтиненция на урината е установена при четири двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания, в които са рандомизирани 1 913 жени (22- до 83-годишна възраст) със СИУ; от тях, 958 пациента са рандомизирани да приемат дулоксетин, а 955 - плацебо. Първичните критерии за ефективност са били честота на епизодите на инконтиненция (IEF), отразена в дневниците на пациента и резултата на специфичното, свързано с инконтиненцията качество на живот (I-QOL).

Честота на епизодите на инконтиненция: Във всичките четири проучвания, при групата на дулоксетин е наблюдавано 50% или повече средно намаление на честотата на епизодите на инконтиненция, в сравнение с 33% при групата на плацебо. Различия са наблюдавани при всяко посещение след 4 седмици (дулоксетин 54% и плацебо 22%), 8 седмици (52% и 29%) и 12 седмици (52% и 33%) от лечението.

В допълнително проучване, ограничено само до пациентите с тежка стрес инконтиненция на урината, всички отговори при лечението с дулоксетин са постигнати в рамките на 2 седмици. Ефективността на Нексетин не е проучвана за период по-дълъг от 3 месеца при плацебо контролирани проучвания. Клинична полза от лечението с Нексетин в сравнение с плацебо не е установена при жени с лека стрес инконтиненция на урината, определена в рандомизираните проучвания като такава с < 14 епизода на инконтиненция седмично. При тези жени, Нексетин не води до по-голяма полза от тази постигната при по-консервативни ефекти върху поведението.

Качество на живот: Резултатите от въпросник, отнасящ се до свързаното с инконтиненцията качество на живот (I-QOL) показват значително подобрене при пациентите на лечение с дулоксетин, в сравнение с тези от групата на плацебо (подобряване на скората $p < 0,001$). При използването на общата скала за подобрене (PGI), значително повече жени



използващи дулоксетин смятат, че техните симптоми на стрес инконтиненция на урината са се подобрили от лечението, в сравнение с жените приемащи плацебо (64,6% спрямо 50,1%, $p < 0,001$).

Нексетин и предшестващо оперативно задържане на урината: Съществуват ограничени данни, които предполагат, че ползите от лечението с Нексетин не са понижени при жените със стрес инконтиненция на урината, претърпели преди това хирургично задържане на урината.

Нексетин и трениране на мускулатурата на таза: По време на 12-седмично сляпо, рандомизирано, контролирано проучване, Нексетин показва по-голяма редукция на честотата на епизодите на инконтиненция, в сравнение с плацебо или само тренирането на мускулатурата на таза. Комбинираното лечение (дулоксетин + трениране мускулатурата на таза) показва по-голямо подобрене, както по отношение на използването на определени попивателни средства (например, дамски превръзки), така и по отношение на показателите на свързаното със специфичното състояние качество на живот, в сравнение със самостоятелното приложение на Нексетин или само на трениране на мускулатурата на таза.

Педиатрична популация

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 нарушение, 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 единичен енантиомер. Дулоксетин се метаболизира предимно от оксидативните ензими (CYP1A2 и полиморфен CYP2D6), последвано от конюгиране. Фармакокинетиката на дулоксетин показва голяма варибилност между отделните индивиди (обикновено 50-60%), дължаща се в известна степен на пола, възрастта, тютюнопушенето и състоянието на метаболизиращата система на CYP2D6.

Абсорбция: Дулоксетин се абсорбира добре при перорално приложение, като Стах се постига 6 часа след приема. Абсолютната перорална бионаличност на дулоксетин варира от 32% до 80% (средно 50%). Храната удължава времето за достигане на пикова плазмена концентрация от 6 на 10 часа и намалява крайната степен на абсорбция (около 11%). Тези промени не са с някаква клинична значимост.

Разпределение: Дулоксетин се свързва около 96% с плазмените протеини. Дулоксетин се свързва както с албумина, така и с алфа-1 киселинния гликопротеин. Свързването с протеините не се повлиява от наличието на бъбречно или чернодробно увреждане.

Биотрансформация: Дулоксетин се метаболизира в значителна степен и неговите метаболити се отделят основно с урината. CYP2D6 и CYP1A2 катализират образуването на двата основни метаболита глюкоронов конюгат на 4-хидрокси дулоксетин и сулфатен конюгат на 5-хидрокси,6-метокси дулоксетин. При *in vitro* проучвания, циркулиращите метаболити на дулоксетин са определени като фармакологично неактивни. Фармакокинетиката на дулоксетин при пациенти, със слаб метаболизъм по отношение на CYP2D6 не е била специално проучена. Ограничените данни, предполагат, че плазмените нива на дулоксетин при тези пациенти са по-високи.

Елиминиране: елиминационният полуживот на дулоксетин варира от 8 до 17 часа (средно 11 часа). След интравенозно приложение плазменният клирънс на дулоксетин варира от 22 л/час до 46 л/час.



(средно 36 l/час) След перорален прием определеният плазмен клирънс на дулоксетин варира от 33 до 261 l/час (средно 101 l/час).

Специални популации

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

Възраст: Определени са фармакокинетични различия между по-млади жени и такива в старческа възраст (≥ 65 години) (AUC нараства с около 25%, а елиминационният полуживот е по-дълъг с около 25% при индивидите в старческа възраст), въпреки, че величината на тези промени не е значителна, за да оправдае промяна на дозата. Като обща препоръка, лечението в старческа възраст трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

Бъбречно увреждане: Пациентите с краен стадий на бъбречна недостатъчност, подложени на диализа, имат 2-пъти по-високи стойности на C_{max} и AUC на дулоксетин, в сравнение със здрави индивиди. Съществуват ограничени фармакокинетични данни за дулоксетин при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане: Умерената чернодробна недостатъчност (Child Pugh Class B) променя фармакокинетиката на дулоксетин. В сравнение със здрави индивиди, определеният плазмен клирънс на дулоксетин е със 79% по-нисък, определеният краен елиминационен полуживот е 2.3 пъти по-дълъг, а AUC е 3.7 по-висока при пациентите с умерена чернодробна недостатъчност. Фармакокинетиката на дулоксетин и неговите метаболити не е проучвана при пациенти с лека или тежка чернодробна недостатъчност.

Кърмещи жени: Разпределението на дулоксетин е проучено при 6 кърмещи жени, най-малко 12-седмици след раждането. Дулоксетин се открива в кърмата и стационарните концентрации в кърмата са около $\frac{1}{4}$ от тези в плазмата. Количеството на дулоксетин в кърмата е около 7 μg /дневно при приложение на доза от 40 mg два пъти дневно. Лактацията не въздейства върху фармакокинетиката на дулоксетин.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Дулоксетин не е генотоксичен и канцерогенен при стандартни тестове при плъхове.

Мултинуклеарни клетки са наблюдавани в черния дроб, при липсата на други хистопатологични промени по време на проучвания върху канцерогенността при плъхове. Механизмите в основата на този процес и клиничната значимост не са известни. При женски мишки, приемащи дулоксетин в продължение на 2 години, е наблюдавана повишена честота на хепатоцелуларни аденоми и карциноми, само при високи дози (144 mg/kg/дневно), но това е преценено като вторично в резултат на индукция на чернодробните микрозомни ензими. Релевантността на данните, получени при мишки остава неизвестна за хора. При женски плъхове, приемащи дулоксетин преди и по време на оплождането и през ранната бременност е наблюдавано понижено на приема на храна и телесното тегло на майката, нарушение на половото влечение, понижено на чернодробния индекс на новороденото и преживяемостта на потомството, изоставане в развитието на потомството при нива на системна експозиция, оценени като по-високи от тези в клиничната практика (AUC). В ембриотоксично проучване при зайци е наблюдавана по-висока честота на сърдечно-съдовите и скелетни малформации при нива на системна експозиция, по-ниски от максималните в клиничната практика (AUC). Не са наблюдавани малформации при други проучвания с по-високи дози на различна сол на дулоксетин. При проучвания върху



пре/постнаталната токсичност при плъхове, дулоксетин води до нежелани ефекти в поведението на потомството при нива на системна експозиция по-ниски от тези в клиничната практика (AUC).

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

Захарни сфери

Хидроксипропилметил целулоза (HPMC 603 и HPMC-AS-LF)

Захароза

Талк

Триетилов цитрат

Амониев хидроксид (25% разтвор)

Опадри бяло 02A28361

Състав на Опадри бяло 02A28361:

Титанов диоксид (E171)

HPMC 2910/Хипромелоза (E464)

Талк

Състав на капсулната обвивка:

Титанов диоксид (E171)

Индиго кармин

Желатин

FD & C Синьо 2 (E132)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Да се съхранява под 30 °C

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Непрозрачни PVC/PE/PVDC блистери покрити с алуминиево фолио.



Един блистер съдържа 15 броя стомашно-устойчиви капсули
Размер на опаковката: 30 броя стомашно-устойчиви капсули (1 опаковка/ 2 блистера).

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД
Околовръстен път № 36
София 1415, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20180327

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

Дата на първо разрешение: 16.11.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2022

