КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дулсевиа 30 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
Дулсевиа 60 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Dulsevia 30 mg hard gastro-resistant capsules
Dulsevia 60 mg hard gastro-resistant capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 30 mg дулоксетин *(duloxetine)* (като дулоксетинов хидрохлорид *(as duloxetine hydrochloride)*).
Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 60 mg дулоксетин *(duloxetine)* (като дулоксетинов хидрохлорид *(as duloxetine hydrochloride)*).

Помощно вещество с известен ефект: захароза.
Всяка 30 mg стомашно-устойчива твърда капсула съдържа до 34 mg захароза.
Всяка 60 mg стомашно-устойчива твърда капсула съдържа до 68 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива твърда капсула.

30 mg: Бели до леко оцветени пелети в твърда желатинова капсула с размер 3 (дължина на капсулата: приблизително 16 mm). Тялото на капсулата е бяло и капачето е тъмно синьо. Върху тялото на капсулата е отпечатано 30 в черно.
60 mg: Бели до леко оцветени пелети в твърда желатинова капсула с размер 1 (дължина на капсулата: приблизително 19 mm). Тялото на капсулата е жълто-зелено и капачето е тъмно синьо. Върху тялото на капсулата е отпечатано 60 в черно.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на голямо депресивно разстройство.
Лечение на диабетна периферна невропатна болка.
Лечение на генерализирано тревожно разстройство.

Дулсевиа е показана 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, с или без храна. Дози над 60 mg веднъж дневно, до максимална доза от 120 mg веднъж дневно, са оценявани в перспективни клинични проучвания за безопасност. Въпреки това, няма клинични доказателства предполагащи, че пациентите неотговорили на началната препоръчвана доза могат да имат полза от покачващо титриране на дозата.

Обикновено терапевтичен отговор се наблюдава след 2-4 седмично 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 голямо депресивно разстройство, може да се вземе под внимание по-нататъшно дългосрочно лечение с доза от 60 mg до 120 mg/дневно.

Генерализирано тревожно разстройство
Препоръчваната начална доза при пациенти с генерализирано тревожно разстройство е 30 mg веднъж дневно, с 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 от перспективни клинични проучвания относно безопасността. Следователно, при пациенти с незадоволителен отговор от 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 лечението да продължи още няколко месеца, за да се избегне рецидив.

Диабетна периферна невропатна болка
Началната и препоръчителната поддържаща доза е 60 mg веднъж дневно, с или без храна. При перспективни клинични проучвания относно безопасността са оценявани дози над 60 mg веднъж дневно, до максимална доза от 120 mg дневно, приложена на равни разделени приеми. Плазмените концентрации на дулоксетин проявяват голяма интериндивидуална вариабилност (вж. точка 5.2). Следователно, на някои пациенти, които са отговорили незадоволително на 60 mg, могат да са полезни по-високи дози.

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

Терапевтичната полза трябва да бъде преоценявана регулярно (поне на всеки три месеца) (вж. точка 5.1).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст
При пациенти в старческа възраст не се препоръчва адаптиране на дозата единствено въз основа на възрастта. Въпреки това, както при всяко лекарство, се изисква повишено внимание когато се лекуват пациенти в старческа възраст, особено с Дулсевиа в дневна доза от 120 mg при големи депресивни епизоди или генерализирано тревожно разстройство, тъй като има ограничени данни (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане
Дулсевиа не трябва да се използва от пациенти с чернодробно заболяване, довело до чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.3 и 5.2).

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

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

Безопасността и ефикасността на дулоксетин за лечение на генерализирано тревожно разстройство при педиатрични пациенти на възраст 7-17 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2.

Безопасността и ефикасността на дулоксетин за лечение на диабетна периферна невропатна болка не са изследвани. Липсват данни.

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

Начин на приложение
За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

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

Едновременното приложение на Дулсевиа с неселективни, необратими инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори) е противопоказано (вж. точка 4.5).

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

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

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

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

Кръвно налягане и сърдечна честота
При някои пациенти дулоксетин се свързва с повишаване на артериалното налягане и клинично значима хипертония. Това може да се дължи на норадренергичния ефект на дулоксетин. Докладвани са случаи на хипертонични кризи, особено при пациенти със съществуваща вече хипертония. Затова при пациенти с установена хипертония и/или друго сърдечно заболяване се препоръчва проследяване на артериалното налягане, особено по време на първия месец на лечение. Дулоксетин трябва да се използва с внимание при пациенти, чието състояние може да се влоши от повишаване на сърдечната честота или от повишаване на артериалното налягане. Дулоксетин трябва да се прилага внимателно и с лекарствени продукти, които могат да нарушат неговия метаболизъм. (вж. точка 4.5). При пациенти с персистиращо повишаване на артериалното налягане по време на прием на дулоксетин трябва да се обсъди понижаване на дозата или постепено прекратяване на лечението (вж. точка 4.8). При пациенти с неконтролирана хипертония не трябва да се започва лечение с дулоксетин (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане
Повишени плазмени концентрации на дулоксетин са наблюдавани при пациенти с тежко бъбречно увреждане, подложени на хемодиализа (креатининов клирънс <30 ml/min). За пациенти с тежко бъбречно увреждане вижте точка 4.3. За информация по отношение на пациентите с лека до умерена бъбречна недостатъчност вижте точка 4.2

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

Ако едновременно лечение с дулоксетин и други серотонинергични лекарствени средства/невролептици, които могат да повлияят на серотонинергичните и/или допаминергичните невротрансмитерни системи, е клинично оправдано, се препоръчва внимателно наблюдение на пациентите, особено при започване на лечението и повишаване на дозата.

Симптоми на серотонинов синдром може 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). Серотониновият синдром в най-тежката си форма може да наподобява НМС, който включва хипертермия, мускулна ригидност, повишени нива на серумна креатин киназа, автономна нестабилност с възможна бърза флуктуация на жизнените показатели и промени в психичното състояние.

Жълт кантарион
По време на едновременното приложение на Дулсевиа и растителни лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да са по-чести нежеланите реакции.

Самоубийство
Голямо депресивно разстройство и генерализирано тревожно разстройство: Депресията се свързва с повишен риск от мисли за самоубийство, самонараняване и самоубийство (суицид-свързани събития). Този риск се запазва до настъпване на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи по време на първите няколко седмици от лечението или за по-дълъг период, пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно до настъпването на

подобно подобрение. Общият клиничен опит показва, че рискът от самоубийство може да се повиши през ранните етапи на възстановяване.

Други психични състояния, за които се предписва Дулсевиа, 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 суицид-свързани събития или такива, проявяващи значителна степен на суицидни мисли преди началото на лечението, имат по-висок риск от суицидни мисли или суицидно поведение и трябва да получат внимателно наблюдение по време на лечението. Мета-анализ от плацебо контролирани клинични изпитвания с лекарствени продукти - антидепресанти при психични нарушения показва повишен риск от суицидно поведение при антидепресантите в сравнение с плацебо при пациенти под 25 годишна възраст.

Съобщавани са случаи на суицидни мисли и суицидно поведение по време на лечение с дулоксетин или веднага след прекратяване на лечението (вж. точка 4.8).

Медикаментозното лечение трябва да се съпътства от внимателно проследяване на пациентите и най- вече тези с висок риск, особено в началото на лечението и при промяна на дозата. Пациентите (и тези, които се грижат за пациенти) трябва да бъдат подготвени за нуждата от проследяване за поява на всяко клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и за необичайни промени в поведението и, ако има такива симптоми, незабавно да бъде потърсен лекарски съвет.

Диабетна периферна невропатна болка: Както при други лекарствени продукти с подобно фармакологично действие (антидепресанти) са съобщавани отделни случаи на суицидни идеи и суицидно поведение по време на лечение с дулоксетин или веднага след прекратяване на лечението. Относно рискови фактори за суицидност при депресия, вижте по-горе. Лекарите трябва да насърчават пациентите по всяко време да съобщават за всякакви тъжни мисли или чувства.

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

Кръвоизливи
Има съобщения за аномални кръвотечения, като екхимози, пурпура и стомашно-чревно кървене с инхибиторите на обратното захващане на серотонина (SSRIs) и инхибитори на обратното захващане на серотонин/норадреналин (SNRIs), включително дулоксетин. Дулоксетин може да повиши риска от послеродово кръвотечение (вж. точка 4.6). Препоръчва се внимание при пациенти, приемащи антикоагуланти и/или лекарствени продукти, за които е известно че, повлияват тромбоцитната функция (напр. НСПВС или ацетилсалицилова киселина - АСК) и при пациенти с известна склонност към кървене.

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

Преустановяване на лечението
Симптомите на отнемане са чести при прекъсване на лечението, особено в случаите, когато прекъсването се извършва рязко (вж. точка 4.8). При клинично проучване, нежелани събития, наблюдавани при рязко прекъсване на лечението, са докладвани при около 45% от пациентите лекувани с дулоксетин и при 23% от пациентите приемали плацебо. Рискът от симптоми на отнемането наблюдавани при SSRI's и SRNI's може би зависи от множество фактори, включително продължителност и дозировка на лечението и степен на намаляване на дозата. Най-често наблюдаваните реакции са посочени в точка 4.8.
Обикновено, симптомите са леки до умерени, въпреки, че при някои от пациентите те може да бъдат тежки по интензивност. Те обикновено възникват в рамките на първите няколко дни от преустановяване на лечението, но са докладвани и редки случаи на такива симптоми при пациенти, пропуснали доза по невнимание. Като цяло, тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено преминават в рамките на 2 седмици, но при някои индивиди, те може да са налице по-продължително (2-3 месеца или повече). Ето защо, се препоръчва постепенно намаляване на дозата на дулоксетин при преустановяване на лечението за период от не по-малко от 2 седмици, в зависимост от потребностите на пациента (вж. точка 4.2).

Пациенти в старческа възраст
Данните за употреба на 120 mg дулоксетин при пациенти в старческа възраст с голям депресивен епизод и генерализирано тревожно разстройство са ограничени. Затова, лечението на пациенти в старческа възраст с максимална доза трябва да става с внимание (вж. точка 4.2 и 5.2).

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

Лекарствени продукти, съдържащи дулоксетин
Дулоксетин се използва под различни търговски марки за няколко показания (лечение на диабетна невропатна болка, големи депресивни епизоди, генерализирано тревожно разстройство и уринна стрес инконтиненция). Трябва да се избягва употребата на повече от един от тези продукти.

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

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
Дулсевиа съдържа захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захаразо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

Инхибитори на CYP1A2: Тъй като CYP1A2 участва в метаболизма на дулоксетин, едновременното приложение на дулоксетин с мощни инхибитори на CYP1A2 е възможно да доведе да 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 Дулсевиа не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP1A2 като флувоксамин (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти, действащи върху ЦНС: Рискът от употреба на дулоксетин в комбинация с други повлияващи ЦНС лекарствени продукти не е системно оценяван, освен в случаите, описани в тази точка. Следователно се препоръчва повишено внимание, когато Дулсевиа се приема в комбинация с други централно действащи лекарствени продукти или вещества, включително алкохол и седативни лекарствени продукти (напр. безнодиазепини, морфиномиметици, антипсихотици, фенобарбитал, седативни антихистамини).

Серотонинергични лекарствени средства: В редки случаи е съобщаван серотонинов синдром при пациенти, които използват SSRIs/SNRIs едновременно със серотонинергични средства. Препоръчва се внимание, ако Дулсевиа се използва едновременно със серотонинергични лекарствени средства, като SSRIs, SNRIs, трициклични антидепресанти, като кломипрамин или амитриптилин, МАО-инхибитори, като моклобемид или линезолид, жълт кантарион (Hypericum perforatum) или триптани, бупренорфин, трамадол, петидин и триптофан (вж. точка 4.4).

Ефект на дулоксетин върху други лекарствени продукти
Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP1A2: Фармакокинетиката на теофилин, субстрат на CYP1A2, не се повлиява значително при едновременно приложение с дулоксетин (60 mg два пъти дневно).

Лекарствени продукти метаболизирани от CYP2D6: Дулоксетин е умерен инхибитор на CYP2D6. Когато дулоксетин се прилага в доза 60 mg два пъти дневно с единична доза дезипрамин, който е CYP2D6 субстрат, AUC на дезипрамин се увеличава 3 пъти . Съвместното приложение на дулоксетин (40 mg два пъти дневно) повишава стационарната AUC на толтеродин (2 mg два пъти дневно) със 71%, но не повлиява фармакокинетиката на неговия активен 5-хидроксил метаболит и не се препоръчва адаптиране на дозата. Препоръчва се повишено повишено внимание, ако Дулсевиа се прилага едновременно с лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP2D6 (риспердон, трициклични антидепресанти [ТЦАД]

като нортриптилин, амитриптилин и имипрамин) особено, ако те имат тесен терпевтичен индекс (като флекаинид, пропафенон и метопролол).

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

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

Ефекти на други лекарствени продукти върху дулоксетин
Антиацидни лекарства и H_2 антагонисти: Едновременното приложение на дулоксетин с антиациди, съдържащи алуминий и магнезий или на дулоксетин с фамотидин, няма значим ефект върху скоростта или степента на резорбия на дулоксетин след приложение на перорална доза от 40 mg.

Индуктори на CYP1A2: Анализи на популационни фармакокинетични проучвания показват, че пушачите имат почти 50% по-ниски плазмени коцентрации 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
Проучвания с животни показват, репродуктивна токсичност при нива на системна експозиция (AUC) на дулоксетин по-ниски от максималната клинична експозиция (вж. точка 5.3).

Две големи обсервационни проучвания (едно от САЩ, включващо 2 500 бременни, с експозиция на дулоксетин през първия триместър, и едно от ЕС, включващо 1 500 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 SSRIs по време на бременност, особено в напреднала бременност, може да повиши риска от персистираща пулмонална хипертония при новороденото (ППХН). Въпреки, че няма проучвания, при които да е изследвана връзката на ППХН с лечението със SNRI, този потенциален риск не може да бъде изключен при дулоксетин, вземайки под внимание свързания механизъм на действие

(инхибиране на обратното захващане на серотонин).
Подобно на другите серотонергични лекарствени продукти, могат да се проявят симптоми на отнемане при новородени след употреба на дулоксетин от майката близко до термина. Симптомите на отнемане, наблюдавани при дулоксетин, може да включват хипотония, тремор, нервност, затруднения в храненето, респираторен дистрес и гърчове. Повечето случаи са наблюдавани или при раждането, или в течение на няколко дни след раждането.

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

Кърмене
Дулоксетин се отделя в много малка степен в кърмата на базата на изследване на 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 Дулсевиа 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. Дулсевиа може да бъде свързана със седиране и замаяност. Пациентите трябва да бъдат уведомявани, че ако изпитват седиране или замаяност, трябва да избягват потенциално рискови работи като шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност
Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти, лекувани с дулоксетин са гадене, главоболие, сухота в устата, сомнолентност и замайване. Въпреки това, повечето от честите нежелани реакции са леки до умерени, те обикновено започват рано по време на лечението и по- голяма част са с тенденция да отминат дори, когато терапията бъде продължена.

б. Резюме на нежеланите лекарствени реакции, представено в таблица
Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани при спонтанно съобщаване и при плацебо- контролирани клинични проучвания.

Таблица 1: Нежелани реакции
Оценка на честота: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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**	**С неизвестна честота**
Инфекции и инфестации					
		Ларингит			
Нарушения на имунната система					

			Анафилактична реакция Нарушения, свързани със свръхчувствителност		
Нарушения на ендокринната система					
			Хипотиреоидизъм		
Нарушения на метаболизма и храненето					
	Намален апетит	Хипергликемия (докладвана особено при пациенти диабетици)	Дехидратация Хипонатриемия СНАДС[6]		
Психични нарушения					
	Инсомния Възбуда Намалено либидо Тревожност Абнормен оргазъм Ярки сънища	Суицидна идеация[5,7] Нарушение на съня Бруксизъм Дезориентация Апатия	Суицидно поведение[5,7] Мания Халюцинации Враждебност и гняв[4]		
Нарушения на нервната система					
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]		
Нарушения на очите					
	Замъглено виждане	Мидриаза Нарушение на зрението	Глаукома		
Нарушения на ухото и лабиринта					
	Шум в ушите[1]	Вертиго Болка в ухото			
Сърдечни нарушения					
	Палпитации	Тахикардия Надкамерна аритмия, главно			Стресова кардиомиопатия

		предсърдно мъждене			(такоцубо-кардиомиопатия)
Съдови нарушения					
	Повишено кръвно налягане[3] Зачервяване	Синкоп[2] Хипертония[3,7] Ортостатична хипотония[2] Периферна студенина	Хипертонична криза[3,6]		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					
	Прозяване	Напрежение в гърлото Епистаксис	Интерстициална белодробна болест[10] Еозинофилна пневмония[6]		
Стомашно-чревни нарушения					
Гадене Сухота в устата	Констипация Диария Коремна болка Повръщане Диспепсия Метеоризъм	Стомашно-чревен кръвоизлив[7] Гастроентерит Оригване Гастрит Дисфагия	Стоматит Хематохезия Лош дъх Микроскопски колит[9]		
Хепато-билиарни нарушения					
		Хепатит[3] Повишени чернодробни ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза) Остро чернодробно увреждане	Чернодробна недостатъчност[6] Жълтеница[6]		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан					
	Засилено потене Обрив	Нощно изпотяване Уртикария Контактен дерматит Студена пот Реакции на фоточувствителност Засилена тенденция за поява на синини	Синдром на Stevens-Johnson[6] Ангионевротичен оток[6]	Кожен васкулит	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан					

	Мускулно-скелетна болка Мускулен спазъм	Мускулно напрежение Потрепване на мускули	Тризмус		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					
	Дизурия Често уриниране	Задръжка на урина Затруднено уриниране Никтурия Полиурия Намалена диуреза	Променен мирис на урината		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата					
	Еректилна дисфункция Нарушение на еякулацията Забавена еякулация	Гинекологично кървене Менструални нарушения Сексуална дисфункция Болка в тестисите	Менопаузални симптоми Галакторея Хипер-пролактинемия Послеродово кръвотечение[6]		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение					
	Припадъци[8] Умора	Болка в гърдите[7] Абнормни усещания Чувство за студ Жажда Втрисане Неразполо-жение Чувство за топлина Нарушения в походката			
Изследвания					
	Понижение на теглото	Покачване на теглото Повишение на креатин фосфокиназата в кръвта Повишение на калия в кръвта	Повишаване на холестерола в кръвта		

[1] Случаи на конвулсии и случаи на шум в ушите са съобщавани също 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 агресия и гняв са съобщавани особено в началото или след прекъсване на лечението.
[5] Случаи на суицидна идеация и суицидно поведение са съобщавани по време на лечение с дулоксетин или скоро след прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).
[6] Оценена честота на нежелани реакции, съобщени при постмаркетингово наблюдение; не са наблюдавани в плацебо-контролирани клинични проучвания.
[7] Не е статистически сигнификантно различна от плацебо.
[8] Припадъците са по-чести при пациенти в старческа възраст (възраст ≥65 години).
[9] Оценената честота се базира на данни от всички клинични проучвания.
[10] Честотата е изчислена въз основа на плацебо-контролирани клинични изпитвания.

в. Описание на избрани нежелани лекарствени реакции
Спирането на приема 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 на 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.

Най-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 4.4).

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

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

г. Педиатрична популация
Общо 509 пациенти деца на възраст от 7 до 17 години с голямо депресивно разстройство и 241 педиатрични пациенти на възраст от 7 до 17 години с генерализирано тревожно разстройство са лекувани с дулоксетин при клинични проучвания. Като цяло профилът на нежеланите лекарствени реакции на дулоксетин при деца и юноши е подобен на този, наблюдаван при възрастни.

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

В проучвания с продължителност до 9 месеца при пациентите от педиатричната популация, лекувани с дулоксетин, се наблюдава общо средно намаление от 1% на перцентила за ръст

(намаление от 2% при деца (7-11 години) и увеличение с 0,3% при юноши (12-17 години)) (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +359 2 890 3417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Съобщавани са случаи на предозиране, самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти, с дози на 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. Признаците и симптомите на предозиране (дулоксетин самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти) включват сомнолентност, кома, серотонинов синдром, припадъци, повръщане и тахикардия.

Не е известен специфичен антидот на дулоксетин, но ако настъпи серотонинов синдром може да се има предвид специфично лечение (като с ципрохептадин и/или температурен контрол). Трябва да се поддържат свободни дихателните пътища. Препоръчва се проследяване на сърдечните и жизнени показатели, заедно с подходящи симптоматични и поддържащи мерки. Стомашна промивка може да е показана, ако се извърши възможно най-скоро след поглъщането или при пациенти със симптоми. Активният въглен може да полезен за ограничаване на резорбцията. Дулоксетин има голям обем на разпределение и форсираната диуреза, хемоперфузия и обменна перфузия е малко вероятно да са от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психоаналептици, други антидепресанти. АТС код: N06AX21.

Механизъм на действие
Дулоксетин е комбиниран инхибитор на обратното захващане на серотонин (5-НТ) и норадреналин (NA). Той слабо инхибира обратното захващане на допамина, без значим афинитет към хистаминергичните, допаминергични, холинергични и адренергични рецептори. Дулоксетин дозо-зависимо повишава екстрацелуларните нива на серотонина и норнорадреналин в различни мозъчни области при животни.

Фармакодинамични ефекти
Дулоксетин нормализира прага на болката при няколко предклинични модела на невропатна и възпалителна болка и смекчава поведението при болка в модел на персистираща болка. Счита се, че инхибиращото болката действие на дулоксетин е резултат от потенциирането на десцендентните инхибиторни болкови пътища на централната нервна система.

Клинична ефикасност и безопасност
Голямо депресивно разстройство: Дулоксетин е изучаван в клинични програми, включващи 3 158 пациенти (експозиция от 1 285 пациенто-години) отговарящи на DMS-IV критериите за голяма депресия. Ефикасността на дулоксетин при препоръчителна дневна доза 60 mg веднъж

дневно е показана при три от трите рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани, с фиксирана доза проучвания в остра фаза при възрастни амбулаторни пациенти с голям депресивен епизод. Общо, ефикасността на дулоксетин е демонстрирана при дневна доза между 60 и 120 mg в общо пет от седемте рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани, с фиксирана доза проучвания в остра фаза при възрастни амбулаторни пациенти с голям депресивен епизод.
Дулоксетин показа статистическо предимство спрямо плацебо, проследено чрез подобрение на общия резултат по 17 точковата 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 пациентиq включени в пилотни клинични проучвания са били с тежка депресия (изходно ниво HAM-D>25).

В проучване за предотвратяване на рецидив, пациентите, повлияли се от 12-седмично открито, интензивно лечение с дулоксетин 60 mg веднъж дневно, са рандомизирани или на дулоксетин 60 mg веднъж дневно или на плацебо за още 6 месеца. Прилагането на дулоксетин 60 mg веднъж дневно показа статистическо значимо предимство в сравнение с плацебо (p=0,004), по отношение на измерването за първичен изход, профилактиката на рецидив на депресия, измерена чрез времето до рецидива. Честотата на рецидивите по време на 6-месечния двойно-сляп период на проследяване е 17% и 29%, съответно, за дулоксетин и за плацебо.

По време на 52-седмичното плацебо контролирано двойно-сляпо лечение, лекуваните с дулоксетин пациенти с рецидив на голямо депресивно разстройство имат сигнификантно по-дълъг безсимптомен период (p<0,001) в сравнение с пациентите, рандомизирани на плацебо. Всички пациенти предварително са се повлияли от дулоксетин по време на отворено лечение с дулоксетин (28 до 34 седмици) при доза от 60 до 120 mg/дневно. По време на 52-седмичната плацебо контролирана двойно-сляпа фаза на лечение 14,4% от пациентите, лекувани с дулоксетин и 33,1% от пациентите, третирани с плацебо, преживяват повторна поява на симптоми на депресия (p<0,001).

Ефектът от прилагането на дулоксетин 60 mg веднъж дневно при пациенти с депресия в старческа възраст (≥65 години) е оценен специфично в проучване, показващо статистически значима разлика в намаляването на HAMD17 резултата за пациентите, лекувани с дулоксетин, в сравнение с плацебо. Поносимостта на дулоксетин 60 mg веднъж дневно при пациенти в старческа възраст е сравнима с тази, наблюдавана при по-млади възрастни пациенти. Обаче данните за пациенти изложени на максималната доза (120 mg дневно) са ограничени и затова се препоръчва повишено внимание при лечение на тази популация.

Генерализирано тревожно разстройство: Дулоксетин показа статистически значимо предимство спрямо плацебо при пет от пет проучвания, включащи четири рандомизирани, двойно- слепи, плацебо контролирани интензивни проучвания и проучване за профилактика на рецидив при възрастни с генерализирано тревожно разстройство.
Дулоксетин показа статистически значимо предимство спрямо плацебо, измерено чрез подобрение на общия резултат по скала за тревожност на Hamilton (Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)) и резултата за общо функционално разстройство по скала за инвалидност на Sheehan (Sheehan Disability Scale (SDS)). Степените на повлияване и ремисия са също по-високи при дулоксетин в сравнение с плацебо. Дулоксетин показва сравними резултати за ефикасност с тези на венлафаксин от гледна точка подобрение на общия резултат по HAM-A.

При проучване за профилактика на рецидив пациентите, повлияващи се от 6-месечно интензивно открито лечение с дулоксетин, са рандомизирани да получават или дулоксетин или плацебо за последващите 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 последващото двойно-сляпо проследяване е 14% при дулоксетин и 42% при плацебо.

Ефикасността на дулоксетин 30-120 mg (гъвкаво дозиране) веднъж дневно при пациенти в старческа възраст (>65 години) с генерализирано тревожно разстройство е оценена в едно проучване, което показва статистически значимо подобрение в общия резултат за HAM-A за пациентите, лекувани с дулоксетин, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Ефикасността и безопасността на дулоксетин 30-120 mg веднъж дневно при пациенти в старческа възраст с генерализирано тревожно разстройство са подобни на наблюдаваните в проучвания при по-млади възрастни пациенти. Въпреки това данните за пациенти в старческа възраст, изложени на максималната доза (120 mg дневно), са ограничени и по този начин се препоръчва повишено внимание при използването на тази доза при популацията в старческа възраст.

Диабетна периферна невропатна болка: ефикасността на дулоксетин за лечение на диабетна невропатна болка е установена при 2 рандомизирани, 12-седмични, двойно-слепи, плацебо контролирани, проучвания с фиксирана доза 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. Измерител на първичния изход е седмичната средна стойност на 24-часовата болка, която е отразявана в ежедневен дневник на пациентите по 11-точковата скала на Likert.

В двете проучвания, дулоксетин 60 mg веднъж дневно и 60 mg два пъти дневно значително намалява болката, в сравнение с плацебо. Ефектът при някои пациенти е видим през първите седмици на лечение. Разликата в средното подобрение между двете рамена на активно лечение не е значителна. Отбелязано е поне 30% съобщавано намаляване на болката при приблизително 65% от лекуваните с дулоксетин пациенти срещу 40% за плацебо. Съответните цифри за поне 50% редукция на болката са съответно 50% и 26%. Степента на клиничен отговор (50% или повече подобрение на болката) е анализирана според това дали пациентът е проявил сомнолентност по време на лечението или не. За пациентите, които не са проявили сомнолентност е наблюдван клиничен отговор при 47% от пациентите, получаващи дулоксетин и 27% от пациентите на плацебо. Степента на клиничен отговор при пациентите проявили сомнолентност е 60% на дулоксетин и 30% на плацебо. Пациентите, непроявяващи редукция на болката от 30% в рамките на 60 дни лечение е малко вероятно да достигнат това ниво при по-нататъшно лечение.

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

Педиатрична популация

Дулоксетин не е изследван при пациенти под 7-годишна възраст.
Проведени са две рандомизирани, двойнослепи, паралелни клинични проучвания при 800 педиатрични пациенти на възраст от 7 до 17 години с голямо депресивно разстройство (вж. точка 4.2). Тези две проучвания включват 10-седмична плацебо-контролирана и активно-контролирана (флуоксетин) остра фаза, последвана от шестмесечен период на продължение на активно контролирано лечение. Нито групата, лекувана с дулоксетин (30-120 mg), нито групата с активна контрола (флуоксетин 20-40 mg) статистически се различават от плацебо по отношение на промяната в общите резултати по скалата Children´s Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) от изходния до крайния момент. Прекъсване на лечението поради нежелани събития е по-често при пациентите, приемащи дулоксетин, в сравнение с тези, лекувани с флуоксетин, в повечето случаи поради гадене. По време на 10-седмичния период на активно лечение е съобщавано за суицидно поведение (дулоксетин 0/333 [0%], флуоксетин 2/225 [0,9%], плацебо 1/220 [0,5%]). През целия 36-седмичен курс на изследването, 6 от 333 пациенти, които първоначално са рандомизирани да получават дулоксетин, и 3 от 225 пациенти, които първоначално са рандомизирани да получават флуоксетин, проявяват суицидно поведение

(експозиция-коригираната честота на суицидно поведение е 0,039 събития на пациент на година за дулоксетин, и 0,026 за флуоксетин). Освен това, един пациент, който е преминал от плацебо на лечение с дулоксетин, е имал суицидно поведение по време на приема на дулоксетин.

Проведено е рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано проучване при 272 пациенти от педиатричната популация на възраст 7-17 години с генерализирано тревожно разстройство. Проучването включва 10-седмична плацебо контролирана остра фаза, последвана от 18-седмичен период на продължение на лечението. В това проучване е използвана гъвкава схема на дозиране, за да се даде възможност за бавно повишаване на дозата от 30 mg веднъж дневно до по-високи дози (максимум 120 mg веднъж дневно). Лечението с дулоксетин показва статистически значимо по- голямо подобрение на симптомите на генерализираното тревожно разстройство, както е оценено с помощта на скалата за тежест на генерализирано тревожно разстройство PARS(средна разлика между дулоксетин и плацебо 2,7 точки [95% ДИ 1,3-4,0]), след 10 седмици на лечение. Поддържането на ефекта не е оценявано. Няма статистически значима разлика в прекъсването на проучването поради нежелани събития между групите с дулоксетин и плацебо в течение на 10-седмичната фаза на остро лечение. Двама пациенти, които са прехвърлени от плацебо към дулоксетин след острата фаза, изпитват суицидно поведение, докато приемат дулоксетин по време на фазата на продължение. Не е направено заключение относно цялостното съотношение полза/риск в тази възрастова група (вж. също точки 4.2 и 4.8).

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 дулоксетин при всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на голямо депресивно разстройство, диабетна невропатна болка и генерализирано тревожно разстройство. Вижте точка 4.2 за информация относно употребата при деца.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

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

Биотрансформация: Дулоксетин се метаболизира екстензивно и метаболитите са екскретират основно с урината. Цитохромите P450-2D6 и 1A2 катализират образуването на два основни метаболита глюкоронид конюгат на 4-хидрокси дулоксетин и сулфатен конюгат на 5-хидрокси,6- метокси дулоксетин. Въз основа на *in vitro* проучвания, циркулиращите метаболити на дулоксетин се считат фармакологично неактивни. Фармакокинетиката на дулоксетин при пациенти, които са лоши метаболизатори 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 l/час до 46 l/час (средно 36 l/час). След перорална доза установеният плазмен клирънс на дулоксетин варира от 33 до 261 l/час (средно 101 l/час).

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

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

Бъбречно увреждане: Пациентите в крайна фаза на бъбречна недостатъчност на диализа (ESRD) имат 2 пъти по-високи стойности на C_{max} и AUC за дулоксетин, в сравнение със здрави лица. При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност фармакокинетичните данни за дулоксетин са ограничени.

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

Кърмещи майки: Диспозицията на дулоксетин е изучавана при 6 кърмещи жени, които са били поне 12 седмици след раждане. Дулоксетин се открива в кърмата и стационарните концентрации в майчиното мляко са около една-четвърт от тези в плазмата. Количеството дулоксетин в кърмата е приблизително 7 µg/дневно при дозиране с 40 mg два пъти дневно. Кърменето не повлиява фармакокинетиката на дулоксетин.

Педиатрична популация: Фармакокинетичните свойства на дулоксетин при педиатрични пациенти на възраст от 7 до 17 години с голямо депресивно разстройство след перорално прилагане при схема на дозиране 20 до 120 mg веднъж дневно са характеризирани с помощта на популационно-моделиран анализ на базата на данни от 3 проучвания. Предвидените от модела плазмени концентрации на дулоксетин в стационарно състояние при педиатрични пациенти в повечето случаи са в границите на диапазона на концентрациите, наблюдаван при възрастни

пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Дулоксетин не е генотоксичен при стандартен набор от тестове, 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 в продължение на 2 години имат повишена честота на хепатоцелуларни аденоми и карциноми само при високите дози (144 mg/kg/дневно), но те са считат като вторични на чернодробната микрозомална ензимна индукция. Значимостта на тези данни при мишки по отношение на хората не е известна. Женски плъхове, получавали дулоксетин (45 mg/kg/дневно) преди и при съвокупление и по време на ранна бременност, са показали намалена консумация на храна от майката и на телесното тегло, нарушаване на цикъла на разгонване, намалени показатели за броя живородени и преживяемостта на потомството и забавен растеж на потомството при нива на системна експозиция, които в най-добрия случай са приблизително до максималната клинична експозиция (AUC). В проучване за ембриотоксичност при зайци са наблюдавани по-висока честота на сърдечно-съдови и скелетни малформации при нива на системна експозиция под максималната клинична експозиция (AUC). Не са наблюдавани малформации в друго проучване, за изпитване на по-високи дози на различна сол на дулоксетин. При пренатални/постнатални токсикологични проучвания при плъхове, дулоксетин индуцира нежелани поведенчески ефекти в поколението при експозиция под максималната клинична експозиция (AUC).

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Състав на капсулата
Захарни сфери (захароза, царевично нишесте)
Хипромелоза 6 cP
Захароза
Аскорбинова киселина
Хипромелозен ацетат сукцинат
Талк
Триетилцитрат
Титанов диоксид (E171)

Обвивка на капсулата
Желатин
Титанов диоксид (E171)
Индиготин (E132)
Жълт железен оксид (E172) – само при капсулите 60 mg
Мастило (шеллак, пропиленгликол (E1520), черен железен оксид (E172), калиев хидроксид (E525))

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери (OPA/Al/PE + DES фолио – Al/PE фолио): 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 и 100 стомашно-устойчиви твърди капсули, в кутия.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дулсевиа 30 mg - Рег.№: 20150179
Дулсевиа 60 mg - Рег.№: 20150180

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 26.05.2015
Дата на последно подновяване:13.04.2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

5 Март 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.