

|  |                   |
|--|-------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА            |                   |
| Кратка характеристика на продукта Приложение I |                   |
| Към Рег. №                                     | 20150277/48       |
| Разрешение №                                   | 66901-223-10-2024 |
| Оборудване №                                   | /                 |

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аритави 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули  
Aritavi 30 mg hard gastro-resistant capsules

Аритави 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули  
Aritavi 60 mg hard gastro-resistant capsules

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Аритави 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули  
Всяка капсула съдържа 30 mg дулоксетин (duloxetine) (като хидрохлорид).  
Помощно вещество с известно действие: Всяка капсула съдържа 100,6 mg захароза.

Аритави 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули  
Всяка капсула съдържа 60 mg дулоксетин (duloxetine) (като хидрохлорид).  
Помощно вещество с известно действие: Всяка капсула съдържа 201,3 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда стомашно-устойчива капсула

Аритави 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули  
Непрозрачно сиво тяло с надпис 'DLX 30' и непрозрачно синьо капаче с надпис 'DLX 30', с дължина 18,0 mm.

Аритави 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули  
Непрозрачно сиво тяло с надпис 'DLX 60' и непрозрачно бяло капаче с надпис 'DLX 60', с дължина 20,4 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на голямо депресивно разстройство.

Лечение на диабетна периферна невропатична болка.

Лечение на генерализирано тревожно разстройство.

Аритави е показан за употреба при възрастни.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.



## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

#### *Голямо депресивно разстройство*

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

Обикновено терапевтичен отговор се наблюдава след лечение в продължение на 2-4 седмици.

За да бъде предотвратен рецидив, след затвърдяване на антидепресивния отговор се препоръчва лечението да продължи няколко месеца. При пациенти, които се повлияват от лечение с дулоксетин и имат анамнеза за повторни епизоди на голяма депресия, може да се вземе под внимание по-нататъшно продължително лечение с доза от 60 mg до 120 mg дневно.

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

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

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

Доказано е, че дози до 120 mg дневно са ефективни и са оценявани с оглед на безопасността при клинични проучвания. При пациенти с незадоволителен отговор до 60 mg дозата може да се повиши до 90 mg или 120 mg. Повишаването на дозата трябва да е въз основа на клиничния отговор и поносимостта.

След затвърдяване на отговора, се препоръчва да се продължи лечението за няколко месеца, за да се избегне рецидив.

#### *Диабетна периферна невропатична болка*

Началната и препоръчителната поддържаща доза е 60 mg веднъж дневно, със или без храна. В клинични проучвания са оценявани от гледна точка на безопасността дози над 60 mg веднъж дневно, до максимум 120 mg дневно, приложени в равни дози. Плазмените концентрации на дулоксетин проявяват голяма интериндивидуална вариабилност (вж. точка 5.2). Следователно, при някои пациенти, които не са се повлияли достатъчно от 60 mg, могат да се приложат по-високи дози.

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

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



## Специални популации

### *Старческа възраст*

При пациенти в старческа възраст не се препоръчва адаптиране на дозата единствено въз основа на възрастта. Въпреки това, подобно на всеки лекарствен продукт, се изисква повишено внимание когато се лекуват пациенти в старческа възраст, особено със 120 mg дулоксетин дневно при голямо депресивно разстройство или генерализирано тревожно разстройство, за което има ограничени данни (вж. точки 4.4 и точка 5.2).

### *Чернодробно увреждане*

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

### *Бъбречно увреждане*

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

### *Педиатрична популация*

Дулоксетин не трябва да се употребява при деца и юноши на възраст под 18 години за лечение на голямо депресивно разстройство, поради съображения за безопасност и 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. Достъпните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2.

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

### Прекъсване на лечението

Трябва да се избягва рязко прекъсване. Когато се прекъсва лечение с Аритави, дозата трябва да бъде понижавана постепенно за период от поне една до две седмици, за да се намали риска от реакции на отнемане (вж. точки 4.4 и точка 4.8). Ако след понижаване на дозата или при прекъсване на лечението се наблюдават симптоми на непоносимост, трябва да се има предвид възобновяване на назначената преди това доза. Впоследствие, лекарят може да продължи да понижава дозата, но по-степенно.

### Начин на приложение

Перорално приложение

Капсулите трябва да се поглъщат цели.

## **4.3 Противопоказания**

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

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

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



Аритави не трябва да се прилага в комбинация с флувоксамин, ципрофлоксацин или еноксацин (т.е. с 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).

Започването на лечение с Аритави 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 гърчове

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

##### Мидриаза

Съобщавана е мидриаза, свързана с дулоксетин, поради което предписването на Аритави на пациенти с повишено вътреочно налягане или такива с повишен риск от остра тесногълна глаукома трябва да се извършва с повишено внимание.

##### Артериално налягане и сърдечна честота

При някои пациенти дулоксетин се свързва с повишаване на артериалното налягане и клинично значима хипертония, което може да се дължи на норадренергичния ефект на дулоксетин. Случаи на хипертонични кризи са били наблюдавани с дулоксетин, особено при пациенти с установена хипертония. Ето защо при пациенти с установена хипертония и/или друго сърдечно заболяване се препоръчва проследяване на артериалното налягане, особено през първия месец на лечение. Дулоксетин трябва да се използва с внимание при пациенти, чието състояние може да се компрометира от повишаване на сърдечната честота или от покачване на артериалното налягане. Необходимо е също повишено внимание, когато дулоксетин се прилага едновременно с лекарствени продукти, които могат да нарушат неговия метаболизъм (вж. точка 4.5). При пациенти с постоянно повишение на кръвното налягане по време на 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

При пациенти с тежко бъбречно увреждане, провеждащи хемодиализа (креатининов клирънс <30 ml/min) се наблюдават повишени плазмени концентрации на дулоксетин. За пациенти с тежко бъбречно увреждане вижте точка 4.3. За информация при пациенти 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 потенциално 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 серотонин, като MAO-инхибитори, или с антипсихотици или други допаминови антагонисти, което може да окаже влияние върху серотонинергичните невротрансмитерни системи (вж. точки 4.3 и 4.5).

Симптоми на серотониновия синдром могат да бъдат промени в психичния статус (агресия, възбуда, халюцинации, кома), вегетативна нестабилност (напр. тахикардия, колебания на артериалното налягане, хипертермия), нервно-мускулни аберации (напр., хиперрефлексия, липсващи лицеве



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 флукуация на жизнените показатели и промени в психичното състояние.

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

#### Жълт кантарион

При едновременното приложение на Аритави и растителни лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат по-чести.

#### Самоубийство

*Голямо депресивно разстройство и генерализирано тревожно разстройство:* Депресията се свързва с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрене може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от началото на лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата на подобрене. Обобщеният клиничен опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период.

Други психични заболявания, при които се предписва Аритави, също могат да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. Освен това тези заболявания могат да съпътстват голямо депресивно разстройство. Следователно, при лечение на пациенти с други психични нарушения трябва да бъдат съблюдавани същите предпазни мерки, както при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство.

Известно е, че при пациенти с анамнеза за суицидно-свързани събития или такива, при които се наблюдават в значителна степен суицидни идеации преди началото на лечението рискът от суицидни мисли или суицидно поведение е по-висок и трябва да се наблюдават внимателно по време на лечението. Мета-анализ на плацебо контролирани клинични изпитвания с лекарствени продукти - антидепресанти при психични нарушения показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти, в сравнение с плацебо.

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).

Лекарствената терапия трябва да се съпътства със строго наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от наблюдение за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

#### Диабетна периферна невропатична болка

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

#### Педиатрична популация

Аритави не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18-годишна възраст.



Поведение, свързано със суицидност (суицидни опити и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, опозиционно поведение и гняв) са наблюдавани в клинични проучвания по-често при деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези, приемали плацебо. Ако въпреки това на базата на клинична необходимост е взето решение за лечение, пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно за проява на суицидни симптоми (вж. точка 5.1). В допълнение, липсват дългосрочни данни за безопасност при деца и юноши, отнасящи се до растежа, съзряването, когнитивното и поведенческо развитие (вж. точка 4.8).

#### Кръвоизливи

Има съобщения за патологично кървене, като екхимози, пурпура и стомашно-чревно кървене, свързани с употреба на инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) и инхибитори на обратното захващане на серотонин/норадреналин (SNRIs), включително дулоксетин. Дулоксетин може да повиши риска от послеродово кървотечение (вж. точка 4.6). Препоръчва се повишено внимание при пациенти, приемащи антикоагуланти и/или лекарствени продукти, за които е известно, че оказват влияние върху тромбоцитната функция (напр. НСПВС или ацетилсалицилова киселина (АСК)) и при пациенти с установена склонност към кървене.

#### Хипонатриемия

При прилагане на дулоксетин е съобщавана хипонатриемия, включително случаи със серумен натрий по-нисък от 110 mmol/l. Хипонатриемията може да се дължи на синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДС). По-голямата част от случаите на хипонатриемия са съобщавани при пациенти в старческа възраст, особено в съчетание със скорошна анамнеза за или наличие на състояние, предразполагащо към промени във водния баланс. При пациентите с повишен риск от хипонатриемия се изисква повишено внимание; като например при пациенти в старческа възраст, пациенти с цироза, дехидратирани пациенти или пациенти, лекувани с диуретици.

#### Преустановяване на лечението

Симптомите на отнемане са чести при прекратяване на лечението, особено в случаите, когато прекратяването се извършва рязко (вж. точка 4.8). В клинични проучвания нежелани събития, наблюдавани при рязко прекратяване на лечението са съобщавани 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 да зависи от няколко фактора, включително продължителността и дозата на лечението и от степента на понижаване на дозата. Най-често наблюдаваните нежелани реакции са посочени в точка 4.8. Като цяло симптомите са леки до умерени, въпреки че при някои от пациентите те могат да бъдат тежки по интензитет. Те обикновено възникват в рамките на първите няколко дни от преустановяване на лечението, но са докладвани и много редки случаи на такива симптоми при пациенти, пропуснали доза по невнимание. Като цяло тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено отзвучават в рамките на 2 седмици, но при някои индивиди, те може да са налице по-дълго (2-3 месеца и повече). Ето защо, при преустановяване на лечението се препоръчва постепенно понижаване на дозата на дулоксетин, за период не по-малко от 2 седмици, в зависимост от потребностите на пациента (вж. точка 4.2).

#### Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст с голям депресивен епизод и генерализирано тревожно разстройство данните за употребата на 120 mg дулоксетин са ограничени. Ето защо, лечението на пациенти в старческа възраст с максималната доза трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.2 и точка 5.2).

#### Акатизия/психомоторно безпокойство

Употребата на дулоксетин се свързва с поява на акатизия, която се характеризира със субективно неприятно или изтощително чувство на безпокойство и нужда от често движение, дължащо се до голяма степен от



неспособност за седене и стоене на едно място. По-вероятно е това да се прояви в рамките на първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които получават 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 невропатична болка, големи депресивни епизоди, генерализирано тревожно разстройство и стрес-инконтиненция на урината). Трябва да се избягва употребата на повече от един от тези продукти.

#### Хепатит/повишени чернодробни ензими

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

#### Помощни вещества

##### Захароза

Твърдите стомашно-устойчиви капсули Аритави съдържат захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

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

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

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

#### Инхибитори на CYP1A2

Тъй като CYP1A2 участва в метаболизма на дулоксетин, едновременното приложение на дулоксетин с мощни инхибитори на CYP1A2 вероятно може да доведе до по-високи концентрации на дулоксетин. Флувоксамин (100 mg веднъж дневно), мощен инхибитор на CYP1A2 намалява привидния плазмен клирънс на дулоксетин с около 77% и повишава 6 пъти AUC<sub>0-t</sub>. Ето защо Аритави не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP1A2 като флувоксамин (вж. точка 4.3).

#### Лекарствени продукти, действащи върху ЦНС

Рискът от употреба на дулоксетин в комбинация с други лекарствени продукти, които оказват влияние върху ЦНС не е оценяван системно, освен в случаите, описани в тази точка. Следователно се препоръчва повишено внимание, когато Аритави се приема в комбинация с други лекарства.



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

#### Серотонинергични лекарствени средства

В редки случаи при пациенти, които приемат SSRIs/SNRIs (напр. парокетин, флуоксетин) едновременно със серотонинергични лекарствени средства се съобщава за появата на серотонинов синдром. Препоръчва се повишено внимание, ако Аритави 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, бупренорфин, 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 съвместното приложение с дулоксетин (60 mg два пъти дневно).

##### *Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2D6*

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

##### *Перорални контрацептиви и други стероидни средства*

Резултатите от *in vitro* проучвания показват, че дулоксетин не индуцира каталитичната активност на CYP3A. Специфични *in vivo* проучвания за лекарствени взаимодействия не са провеждани.

##### *Антикоагуланти и антиагреганти*

Изисква се повишено внимание, когато дулоксетин се комбинира с перорални антикоагуланти или антиагреганти поради потенциално повишен риск от кървене, което може да се обясни с фармакодинамично взаимодействие. Освен това 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 в равновесно състояние, като част от клинично фармакологично проучване не води до клинично значима промени на INR спрямо изходните стойности или във фармакокинетиката на R- или S- варфарин.

#### Ефекти на други лекарствени продукти върху дулоксетин

##### *Антиацидни лекарствени продукти и H2 антагонисти*

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

##### *Индуктори на CYP1A2*

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 върху животни дулоксетин няма ефект върху фертилитета при животните от мъжки пол, а ефектите при животните от женски пол са очевидно само при дози, които причиняват токсичност при майката.

### Бременност

Проучвания върху 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 не е изследвана връзката на ППХН с лечението със SNRI в проучвания, този потенциален риск не може да бъде изключен при дулоксетин, като се има предвид свързания механизъм на действие (инхибиране на обратното захващане на серотонин). Както и при другите серотонергични лекарствени продукти, при новородени могат да се проявят симптоми на отнемане след употреба на дулоксетин от майката близо до термина. Симптомите на отнемане, наблюдавани при дулоксетин, могат да бъдат: хипотония, тремор, нервност, затруднения в храненето, респираторен дистрес и гърчове. Повечето от случаите са наблюдавани или при раждането или няколко дни след раждането.

Аритави трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода. Жените трябва да бъдат съветвани да информират лекаря си, ако забременеят, или ако планират забременяване по време на лечението.

### Кърмене

Въз основа на проучване, проведено при 6 кърмещи жени, които не са кърмили своите деца е установено, че дулоксетин се екскретира в кърмата при хора в незначително количество.

Приблизителната дневна доза при деца на база mg/kg е около 0,14% от дозата, приета от майката (вж. точка 5.2). Тъй като безопасността на дулоксетин при бебета не е установена, употребата на Аритави по време на кърмене не се препоръчва.

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

Не са извършвани проучвания за влиянието върху способността за шофиране и работа с машини. Употребата на дулоксетин може да бъде свързана със седиране и замаяност. Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че ако получат седиране или замаяност трябва да избягват потенциално рискови дейности, като шофиране или работа с машини.



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти, лекувани с дулоксетин са: гадене, главоболие, сухота в устата, сомнолентност и замайване. Повечето от честите нежелани реакции, обаче са слабо до умерено изразени, обикновено възникват в началото на терапията и повечето от тях отзвучат в хода на терапията.

##### 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 ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни).

При всяко групиране по честота нежеланите ефекти са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

| Много чести                                 | Чести   | Нечести  | Редки  | Много редки | С неизвестна честота |
|---|---|--|--|-------------|----------------------|
| <i>Инфекции и инфестации</i>                |   |  |  |             |                      |
|   |   | Ларингит   |  |             |                      |
| <i>Нарушения на имунната система</i>        |   |  |  |             |                      |
|   |   |  | Анафилактична реакция<br>Нарушения, свързани със свръхчувствителност                     |             |                      |
| <i>Ендокринни нарушения</i>                 |   |  |  |             |                      |
|   |   |  | Хипотиреозидизъм   |             |                      |
| <i>Нарушения на метаболизма и храненето</i> |   |  |  |             |                      |
|   | Намален апетит  | Хипергликемия (съобщавана предимно при пациенти с диабет)                                    | Дехидратация<br>Хипонатриемия<br>СНАДС <sup>6</sup>                                      |             |                      |
| <i>Психични нарушения</i>                   |   |  |  |             |                      |
|   | Безсъние<br>Възбуда<br>Намалено либидо<br>Тревожност<br>Патологичен оргазъм<br>Патологични сънища | Суицидна идеация <sup>5,7</sup><br>Нарушения на съня<br>Бруксизъм<br>Дезориентация<br>Апатия | Суицидно поведение <sup>5,7</sup><br>Мания<br>Халюцинации<br>Агресия и гняв <sup>4</sup> |             |                      |
| <i>Нарушения на нервната система</i>        |   |  |  |             |                      |



|   |   |  |  |  |  |
|---|---|--|--|--|--|
| Главоболие<br>Сомнолентност                           | Замаяност<br>Летаргия<br>Тремор<br>Парестезия                                 | Миоклонус<br>Акатизия <sup>7</sup><br>Нервност<br>Нарушение на<br>вниманието<br>Дисгеузия<br>Дискинезия<br>Синдром на<br>неспокойните<br>крака<br>Лошо | Серотонин<br>ов<br>синдром <sup>6</sup><br>Конвулсии <sup>1</sup><br>Психомоторно<br>безпокойство <sup>6</sup><br>Екстрапирамидни<br>симптоми <sup>6</sup> |  |  |
| <i>Нарушения на очите</i>                             |   |  |  |  |  |
|   | Замъглено<br>зрение   | Мидриаза<br>Зрителни<br>нарушени   | Глаукома   |  |  |
| <i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>                 |   |  |  |  |  |
|   | Тинитус <sup>1</sup>  | Вертиго<br>Болка в ухото   |  |  |  |
| <i>Сърдечни нарушения</i>                             |   |  |  |  |  |
|   | Палпитации  | Тахикардия<br>Надкамерна<br>аритмия,<br>предимно<br>предсърдно<br>мъждене  |  |  | Стрессова<br>кардиомиопатия<br>(такоцубо-<br>кардиомиопатия) |
| <i>Съдови нарушения</i>                               |   |  |  |  |  |
|   | Повишено<br>кръвно<br>налягане <sup>3</sup><br>Зачервяване                    | Синкоп <sup>2</sup><br>Хипертония <sup>3,7</sup><br>Ортостатична<br>хипотония <sup>2</sup><br>Студени крайници   | Хипертоничн<br>и кризи <sup>3,6</sup>  |  |  |
| <i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i> |   |  |  |  |  |
|   | Прозяване   | Стягане в гърлото<br>Епистаксис  | Интерстициална<br>белодробна болест <sup>10</sup><br>Еозинофилна<br>пневмония <sup>6</sup>   |  |  |
| <i>Стомашно-чревни нарушения</i>                      |   |  |  |  |  |
| Гадене<br>Сухота в устата                             | Запек<br>Диария<br>Болка в<br>корема<br>Повръщане<br>Диспепсия<br>Флатуленция | Стомашно-<br>чревен<br>кръвоизлив <sup>7</sup><br>Гастроентери<br>тОригване<br>Гастрит<br>Дисфагия   | Стоматит<br>Хематохезия<br>Лош дъх от<br>устата<br>Микроскопски<br>колит <sup>9</sup>  |  |  |
| <i>Хепатобилиарни нарушения</i>                       |   |  |  |  |  |



|  |   |  |  |                |  |
|--|---|--|--|----------------|--|
|  |   | Хепатит <sup>3</sup><br>Повишени<br>чернодробни<br>ензими (ALT,<br>AST,<br>алкална<br>фосфатаза)   | Чернодробна<br>недостатъчност <sup>6</sup><br>Жълтеница <sup>6</sup>                                     |                |  |
| <i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>                          |   |  |  |                |  |
|  | Засиле<br>но<br>потене<br>Обрив   | Нощно изпотяване<br>Уртикария<br>Контактен<br>дерматит<br>Студена пот<br>Реакции на<br>фоточувствителност<br>Повишена склонност<br>към кървене | Синдром на<br>Стивънс-<br>Джонсън <sup>6</sup><br>Ангионевротичен оток <sup>6</sup>                      | Кожен васкулит |  |
| <i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i> |   |  |  |                |  |
|  | Мускулно-<br>скелетна болка<br>Мускулен спазъм                                  | Мускулно<br>напрежение<br>Потрепване на<br>мускулите   | Тризмус  |                |  |
| <i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>                       |   |  |  |                |  |
|  | Дизурия<br>Често уриниране  | Задържане на<br>урина<br>Затруднено<br>уриниране<br>Никтурия<br>Полиурия   | Променен мирис на<br>урината   |                |  |
| <i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>              |   |  |  |                |  |
|  | Еректилна<br>дисфункция<br>Нарушение на<br>еякулацията<br>Забавена<br>еякулация | Гинекологично<br>кървене<br>Менструални<br>нарушения<br>Сексуална<br>дисфункция<br>Болка в тестисите   | Менопаузални<br>симптоми<br>Галакторея<br>Хиперпролактинемия<br>Послеродово<br>кръвотечение <sup>6</sup> |                |  |
| <i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>                |   |  |  |                |  |
|  | Падане <sup>8</sup><br>Умора  | Болка в гърдите <sup>7</sup><br>Абнормни<br>усещания<br>Чувство за студ<br>Жажда<br>Втрисане<br>Неразположение<br>Чувство за топлина           |  |                |  |
| <i>Изследвания</i>   |   |  |  |                |  |



|  |                      |   |                                     |  |  |
|--|----------------------|---|-------------------------------------|--|--|
|  | Понижение на теглото | Покачване на теглото<br>Повишение на креатинфосфокиназата в кръвта<br>Повишение на калия в кръвта | Увеличаване на холестерола в кръвта |  |  |
|--|----------------------|---|-------------------------------------|--|--|

- 1    Случаи на конвулсии и случаи на шум в ушите са съобщавани също и след прекратяване 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 прекратяване на лечението.
- 5    Случаи на суицидна идеация и суицидно поведение са съобщавани по време на лечение с дулоксетин или веднага след прекъсване на лечението (вж. точка 4.4)
- 6    Оценена честота на нежелани реакции, съобщени при постмаркетинговото наблюдение; не са наблюдавани в плацебо контролирани клинични проучвания.
- 7    Не е статистически сигнификантно различна от плацебо.
- 8    Падането се среща по-често при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  годишна възраст)
- 9    Оценената честота се базира на данни от всички клинични проучвания
- 10   Честотата е изчислена въз основа на плацебо-контролирани клинични изпитвания

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

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

Най-общо, 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. Поради това се препоръчва, когато не се налага повече лечение с дулоксетин да се извърши постепенно спиране, чрез понижаване на дозата (вж. точки 4.2 и точка 4.4).

През 12-седмичната остра фаза на три клинични проучвания с дулоксетин при пациенти с диабетна невропатична болка при пациентите на лечение с дулоксетин е наблюдавано слабо, но статистически значимо повишение на кръвната глюкоза на гладно. 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-високо в групата на лечение с дулоксетин. При пациенти, лекувани с дулоксетин е налице слабо повишение на кръвната глюкоза на гладно и на общия холестерол, докато тези лабораторни изследвания са слабо намалени 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 в измерените QT, PR, QRS или QTcB между пациентите лекувани с дулоксетин и тези лекувани с плацебо.



## Педиатрична популация

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

Общо 467 педиатрични пациенти, които първоначално са рандомизирани да приемат дулоксетин в клинични проучвания намаляват теглото си средно с 0,1 kg към 10-та седмица в сравнение с 0,9 kg средно увеличение при 353 пациенти, получаващи плацебо. След това по време на четири- до шестмесечния период на продължение, при пациентите се наблюдава средна тенденция към възстановяване на изходно тегло в перцентили въз основа на очакваното тегло по данни за популацията, 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.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## **4.9 Предозиране**

Съобщавани са случаи на предозиране с дулоксетин в дози от 5 400 mg, самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти. Наблюдавани са няколко смъртни случаи, предимно 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) са: сомнолентност, кома, серотонинов синдром, гърчове, повръщане и тахикардия.

Не е известен специфичен антидот на дулоксетин, но ако възникне серотонинов синдром може да се проведе специфично лечение (напр. с ципрохептадин и/или температурен контрол). Трябва да се поддържат проходими 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 абсорбцията. Дулоксетин има голям обем на разпределение и е малко вероятно форсираната диуреза, хемоперфузия и обменна перфузия да са от полза.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични данни**

Фармакотерапевтична група: други антидепресанти, АТС код: N06AX21.



### Механизъм на действие

Дулоксетин е комбиниран инхибитор на обратното захващане на серотонин (5-НТ) и норадреналин (НА). Той слабо инхибира обратното захващане на допамин, без значим афинитет към хистаминергичните, допаминергични, холинергични и адренергични рецептори. Дулоксетин доза-зависимо повишава екстрацелуларните нива на серотонин и норадреналин в различни области на мозъка при животни.

### Фармакодинамични ефекти

Дулоксетин нормализира прага на болка при няколко предклинични модела на невропатична болка и болка при възпаление и намалява реакцията към болка при модел на постоянна болка. Смята се, че действието на дулоксетин да потиска болката е вследствие на потенциране на низходящите пътища за инхибиране на болката в централната нервна система.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### *Голямо депресивно разстройство*

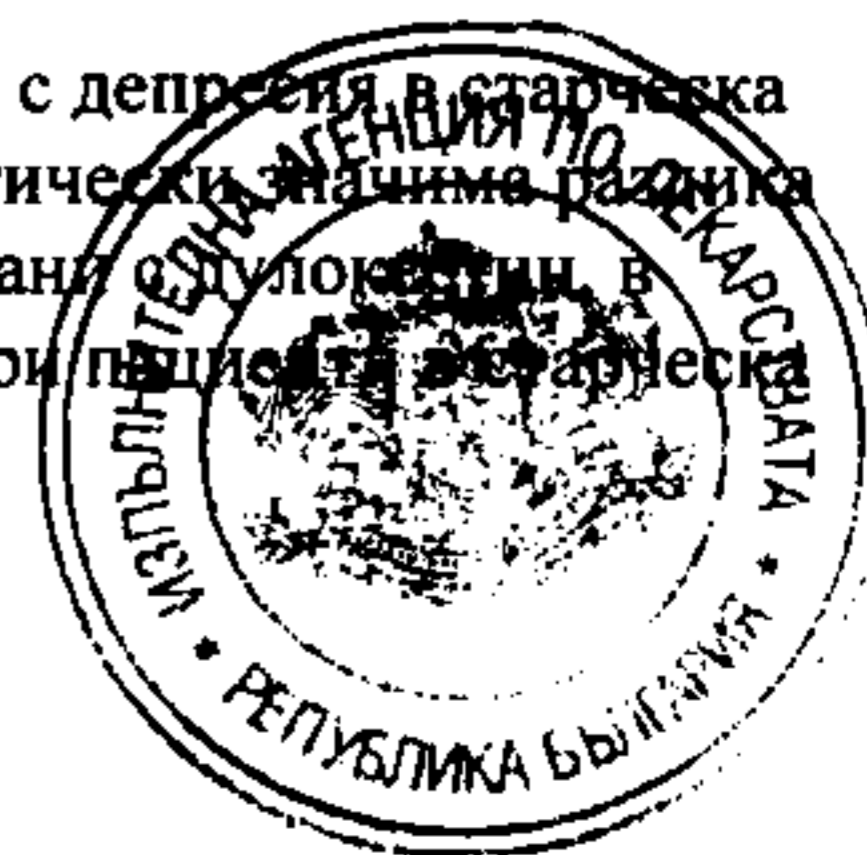
Дулоксетин е изследван в клинични програми, включващи 3 158 пациенти (експозиция от 1 285 пациентогодини), които отговарят на DMS-IV критериите за тежка депресия. Ефикасността на дулоксетин при препоръчителна дневна доза от 60 mg веднъж дневно е установена при три от трите проведени рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани с фиксирана доза проучвания в остра фаза при възрастни амбулаторни пациенти с голям депресивен епизод. Като цяло, ефикасността на дулоксетин е демонстрирана при дневна доза между 60 и 120 mg в общо пет от седемте рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани, с фиксирана доза проучвания в остра фаза при възрастни амбулаторни пациенти с голям депресивен епизод.

Дулоксетин показва статистическо предимство спрямо плацебо, проследено чрез подобрение на общия скор по 17-точковата скала на Hamilton за оценка на депресията (Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)) (включително и на емоционалните и на соматичните симптоми на депресия). Степента на отговор и ремисия са също статистически значимо по-високи при дулоксетин, в сравнение с плацебо. Само малка част от пациентите, включени в основни клинични проучвания са били с тежка депресия (изходно ниво HAM-D>25).

В проучване за предотвратяване на рецидив, пациентите повлияли се от 12-седмично остро лечение в открито проучване с дулоксетин 60 mg веднъж дневно, са рандомизирани или на дулоксетин 60 mg веднъж дневно или на плацебо за още 6 месеца. Прилагането на дулоксетин 60 mg веднъж дневно показва статистическо значимо предимство в сравнение с плацебо ( $p = 0,004$ ), по отношение на измерването на първична крайна точка, 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 (MDD) 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 открито лечение с дулоксетин (28 до 34 седмици) при доза от 60 до 120 mg дневно. По време на 52-седмичната плацебо контролирана двойно-сляпа фаза на лечение 14,4 % от пациентите, лекувани с дулоксетин и 33,1 % от пациентите, лекувани с плацебо, получават рецидив на депресивната симптоматика ( $p < 0,001$ ).

Ефектът от прилагането на 60 mg дулоксетин веднъж дневно при пациенти с депресия в старческа възраст ( $\geq 65$  години) е оценен специфично в проучване, показващо статистически значима разлика в намаляването на резултата по HAM-D със 17 сгора при пациентите, лекувани с дулоксетин, в сравнение с плацебо. Поносимостта на дулоксетин 60 mg веднъж дневно при пациенти в старческа



възраст е сравнима с тази, наблюдавана при по-млади възрастни пациенти. Данните, обаче, за пациенти в старческа възраст, изложени на максималната доза (120 mg дневно) са ограничени, поради което се препоръчва повишено внимание при лечение на тази популация.

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

Дулоксетин показва статистически значимо предимство спрямо плацебо при пет от пет проучвания (включващи четири рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани остри проучвания и проучване за профилактика на рецидив при възрастни с генерализирано тревожно разстройство).

Дулоксетин показва статистически значимо предимство спрямо плацебо, измерено чрез подобрене на общия скор по скала за тревожност на Hamilton (Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)) и скор 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 подобрене на общия скор по HAM-A.

При проучване за профилактика на рецидив, пациентите, повлияващи се от 6-месечно открито остро лечение с дулоксетин, са рандомизирани да приемат 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 профилактика на рецидив, измерено чрез времето до поява на рецидив. Честотата на рецидиви през 6-месечния период на последващото двойно-сляпо проследяване е 14% при дулоксетин и 42% при плацебо.

Ефикасността на дулоксетин при дози от 30-120 mg (гъвкаво дозиране) веднъж дневно при пациенти в старческа възраст (>65 години) с генерализирано тревожно разстройство е оценена в едно проучване, което показва статистически значимо подобрене в общия скор по HAM-A за пациентите, лекувани с дулоксетин, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Ефикасността и безопасността на дулоксетин в дози от 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, поради което се препоръчва повишено внимание при използването на тази доза при популацията в старческа възраст.

#### *Диабетна периферна невропатична болка*

Ефикасността на дулоксетин за лечение на диабетна невропатична болка е установена в 2 рандомизирани, 12-седмични, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания с фиксирана доза при възрастни (22- до 88-годишни) с диабетна невропатична болка в продължение поне на 6 месеца. Пациентите, отговарящи на диагностичните критерии за голямо депресивно разстройство, са изключени от тези проучвания. Критерий за първична крайна точка е седмичната средна стойност на 24-часовата болка, която е отразявана ежедневно в дневник на пациентите по 11-точковата скала на Likert.

В двете проучвания дулоксетин, приложен в доза от 60 mg веднъж дневно и 60 mg два пъти дневно значително намалява болката, в сравнение с плацебо. Ефектът при някои пациенти е видим през първата седмица на лечение. Разликата в средното подобрене между двете рамена на активно лечение е незначителна. 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 подобрене на болката) е анализирана според това дали пациентът е получил сомнолентност по време на лечението или не. За пациентите, които не са получили сомнолентност е наблюдаван клиничен отговор при 47 % от пациентите, получаващи дулоксетин и при 27% от пациентите на плацебо. Степента на клиничен отговор при пациентите получили





60 % на дулоксетин и 30 % на плацебо. Пациентите, при които не се наблюдава редукция на болката от 30% в рамките на лечение в продължение на 60 дни е малко вероятно да се достигне това ниво при по-нататъшно лечение.

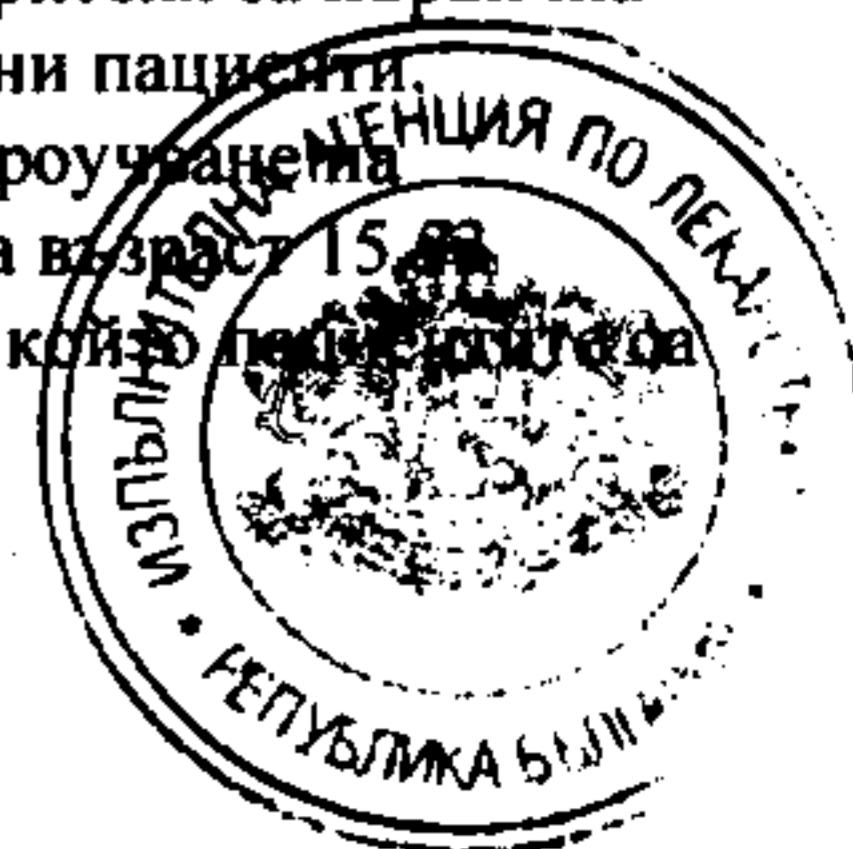
В открито продължително неконтролирано проучване намаляването на болката при пациенти, повлияни от 8-седмично остро лечение с 60 mg дулоксетин еднократно дневно, се запазва за още 6 месеца, както е оценено с промяната на 24-часовия среден брой точки за болка по скалата за кратка оценка на болката (Brief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

#### Педиатрична популация

Дулоксетин не е изследван при пациенти под 7-годишна възраст. Проведени са две рандомизирани, двойно-слепи, паралелни клинични проучвания при 800 педиатрични пациенти на възраст от 7 до 17 години с голямо депресивно разстройство (вж. точка 4.2). Тези две проучвания включват 10-седмична плацебо-контролирана и активно-контролирана (флуоксетин) остра фаза, последвана от шестмесечен период на продължение на активно контролираното лечение. Нито рамото, лекувано с дулоксетин (30-120 mg), нито рамото с активна контрола (флуоксетин 20-40 mg) се различават статистически от плацебо по отношение на промяната в общия скор от изходната до крайната точка по ревизираната скала за оценка на депресията при деца (Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)). Прекратяване на участието поради нежелани събития е по-често при пациентите, приемащи дулоксетин, в сравнение с тези, лекувани с флуоксетин, предимно поради гадене. По време на 10-седмичния период на активно лечение е съобщавано за суицидно поведение (дулоксетин 0/333 [0 %], флуоксетин 2/225 [0,9 %], плацебо 1/220 [0,5 %]). През целия 36-седмичен курс на проучването, 6 от 333 пациенти, които първоначално са рандомизирани да приемат дулоксетин, и 3 от 225 пациенти, които първоначално са рандомизирани да приемат флуоксетин показват суицидно поведение (коригирана спрямо експозицията честота на суицидно поведение за дулоксетин е 0,039 събития на пациент на година, и 0,026 за флуоксетин). Освен това, един пациент, който е преминал от плацебо на лечение с дулоксетин е имал суицидно поведение, докато е приемал дулоксетин.

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

Проведено е едно проучване при педиатрични пациенти със синдром на ювенилна първична фибромиалгия (juvenile primary fibromyalgia syndrome, JPFS), в което групата, лекувана с дулоксетин, не е отделена от групата, получаваща плацебо, за оценка на измерителя за първична ефикасност. Затова липсват данни за ефикасност в тази популация педиатрични пациенти. Рандомизираното, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелногрупово проучване на дулоксетин е проведено при 184 юноши на възраст от 13 до 18 години (средна възраст 15,8 години) с JPFS. Проучването включва 13-седмичен двойно-сляп период, през който



рандомизирани да получават дулоксетин 30 mg/60 mg или плацебо всеки ден. Дулоксетин не показва ефикасност по отношение на намаляването на болката, измерена чрез измерителя на първичния резултат на крайната точка - среден скор за болка по Brief Pain Inventory (BPI): средната промяна на най-малките квадрати (LS - least squares) от изходната стойност на средния скор за болка по BPI на 13-тата седмица 13 е -0,97 в групата, получаваща плацебо, в сравнение с -1,62 в групата, получаваща дулоксетин 30/60 mg ( $p = 0,052$ ). Резултатите за безопасност от това проучване са съвместими с известния профил на безопасност на дулоксетин.

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Дулоксетин се прилага като самостоятелен енантиомер. Дулоксетин се метаболизира екстензивно от оксидативни ензими (CYP1A2 и полиморфният CYP2D6), с последващо конюгиране. Фармакокинетиката на дулоксетин показва висока интериндивидуална вариабилност (най-общо 50-60 %), която отчасти се дължи на пола, възрастта, статуса на тютюнопушене и състоянието на метаболизиращата система CYP2D6.

### Абсорбция

Дулоксетин се абсорбира добре след перорално приложение, като  $C_{max}$  се постига 6 часа след дозиране. Абсолютната перорална бионаличност на дулоксетин е в границите на 32 % до 80 % (средно 50 %). Храната удължава времето за достигане на максимални плазмени концентрации от 6 часа на 10 часа, което слабо намалява степента на резорбция (приблизително 11 %). Тези промени нямат клинично значение.

### Разпределение

Дулоксетин се свързва с плазмените протеини при хора приблизително в 96 %. 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 предимно с урината. Цитохромите P450-2D6 и 1A2 катализират образуването на двата основни метаболита - глюкоронов 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 метаболитатори по отношение на CYP2D6 не е специфично изучавана. Ограничени данни предполагат, че при тези пациенти плазмените концентрации на дулоксетин са по-високи.

### Елиминиране

Елиминационният полуживот на дулоксетин е в границите от 8 до 17 часа (средно 12 часа). След интравенозна доза, плазменният клирънс на дулоксетин е в границите от 22 l/час до 46 l/час (средно 36 l/час). След перорална доза установеният плазмен клирънс на дулоксетин варира от 33 l/час до 261 l/час (средно 101 l/час).



## Специални популации

### *Пол*

Между мъже и жени са идентифицирани фармакокинетични разлики (привидният плазмен клирънс е около 50 % по-нисък при жени). Въз основа на припокриване на стойностите на клирънса, фармакокинетичните разлики въз основа на пола не оправдават препоръката за използване на по-ниска доза при пациентите от женски пол.

### *Възраст*

Идентифицирани са фармакокинетични разлики между по-млади и по-възрастни жени ( $\geq 65$  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 се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

### *Бъбречно увреждане*

Пациентите в терминална фаза на бъбречна недостатъчност на диализа имат 2 пъти по-високи стойности на C<sub>max</sub> 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*

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

### *Кърмещи майки*

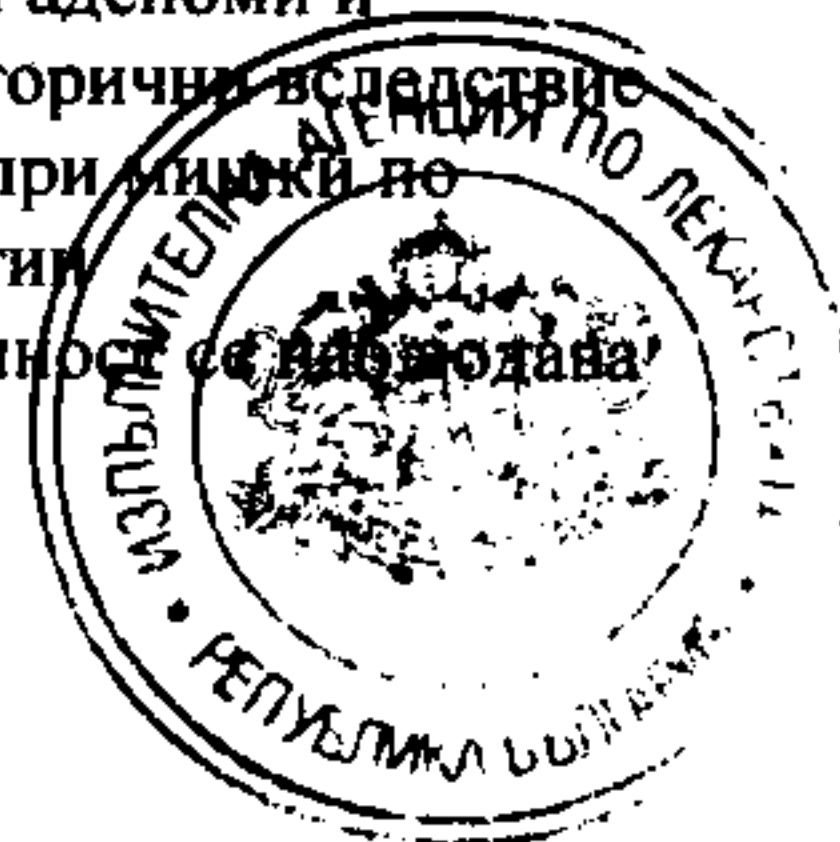
Разпределението на дулоксетин е проучено при 6 кърмещи жени, които са били поне 12 седмици след раждане. Дулоксетин се открива в кърмата, и равновесните концентрации в кърмата са около една-четвърт от тези в плазмата. Количеството на дулоксетин в кърмата е приблизително 7 µg/дневно при дозиране с 40 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 в схема на дозиране от 20 до 120 mg веднъж дневно са охарактеризирани с помощта на популационно-моделиран анализ въз основа на данни от 3 проучвания. Предвидените от модела плазмени концентрации на дулоксетин в стационарно състояние при педиатрични пациенти в повечето случаи са в границите на диапазона на концентрациите, наблюдавани при възрастни пациенти.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Дулоксетин не е генотоксичен при стандартен набор от изследвания и не е карциногенен при плъхове. При проучване за карциногенност, проведено върху плъхове са наблюдавани многоядрени клетки в черния дроб без други хистопатологични промени. Механизмът, който е в основата им и клиничната значимост са неизвестни. При мишки от женски пол, получавали дулоксетин в продължение на 2 години се наблюдава повишена честота на хепатоцелуларни аденоми и карциноми само при високите дози (144 mg/kg/дневно), но се счита, че те са вторични вследствие на чернодробната микрозомна ензимна индукция. Значимостта на тези данни при мишки по отношение на хората не е известна. При женски плъхове, получавали дулоксетин (45 mg/kg/дневно) преди и по време на чифтосване и по време на ранна бременност се наблюдава



понижение на консумацията на храна от майката и на телесното тегло, нарушаване на еструса, 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/ден. Общият профил на токсичност на дулоксетин при млади плъхове е подобен на този при възрастни плъхове. Нивото при което не се наблюдават нежелани ефекти е определено на 20 mg/kg/ден.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Съдържание на капсулата

Захарни сфери (захароза, царевично нишесте)

Хипромелозен фталат (HP-55)

Хипромелоза (E15 LV)

Триетилов цитрат

Хидроксипропилцелулоза

Талк

#### Състав на капсулата

30 mg

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Брилянтно синьо FCF (E133)

Черен железен оксид (E172)

Печатарско мастило

60 mg

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Черен железен оксид (E172)

Печатарско мастило

*Печатарското мастило съдържа*

Шеллак

Пропиленгликол

Черен железен оксид (E172)

Калиев хидроксид

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо



### 6.3 Срок на годност

24 месеца

### 6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

HDPE опаковка за капсули с PP капачка на винт с вграден сушител силикагел:

- Видове опаковки за Аритави 30 mg: 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 и 100 капсули.
- Видове опаковки за Аритави 60 mg: 28, 30, 56, 60, 84 и 90 капсули.

Блистер Al/Al:

- Видове опаковки за Аритави 30 mg: 7, 10, 14, 28, 30 и 100 капсули.
- Видове опаковки за Аритави 60 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56 и 100 капсули.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия

## 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Аритави 30 mg - рег. № 20150247  
Аритави 60 mg - рег. № 20150248

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

Дата на първо разрешаване: 17.07.2015 г  
Дата на последно подновяване: 28.08.2019 г

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12.08.2024

