

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ОНЕЛАР 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули  
ONELAR 30 mg hard gastro-resistant capsules

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка капсула съдържа 30 mg дулоксетин (duloxetine) (като хидрохлорид) (as hydrochloride).  
Помощно вещество с известно действие: всяка капсула съдържа 76,5 mg захароза и 0,0009 mg кармоизин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда стомашно-устойчива капсула.

Твърда желатинова капсула с дължина около 15,9 mm с бяло тяло и синьо капаче, съдържащата почти бели пелети.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания**

Лечение на голямо депресивно разстройство.

Лечение на диабетна периферна невропатна болка.

Лечение на генерализирано тревожно разстройство.

ОНЕЛАР е показан при възрастни.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

**4.2 Дозировка и начин на приложение****Дозировка*****Голямо депресивно разстройство***

Началната и препоръчителната поддържаща доза е 60 mg веднъж дневно с 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, при които няма отговор на началната препоръчана доза, могат да имат полза от покачващо титриране на дозата.

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

За да бъде предотвратен рецидив, след консолидиране на антидепресивния отговор 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-нататъчно дългосрочно 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 с или без храна. При пациенти с незадоволителен отговор дозата може да се повиши 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 веднъж дневно са показали ефективност и са оценявани с оглед на безопасността при клинични проучвания. Следователно, при пациенти с незадоволителен отговор до 60 mg, повишение до 90 mg или 120 mg може да се има предвид. Увеличението на дозата трябва да е въз основа на клиничния отговор и поносимост.

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

#### *Диабетна периферна невропатна болка*

Началната и препоръчителната поддържаща доза е 60 mg дневно с или без храна. В клинични проучвания от гледна точка на безопасността са оценявани дози над 60 mg веднъж дневно до максимално 120 mg дневно, приложени като разделени приеми. Плазмените концентрации на дулоксетин проявяват по-голяма интериндивидуална вариабилност (вижте точка 5.2). Следователно, при някои пациенти, при които отговорът на 60 mg е незадоволителен, могат да са полезни по-високи дози.

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

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

#### *Специални популации*

##### *Пациенти в старческа възраст*

Не се препоръчва адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст единствено въз основа на възрастта. Въпреки това, както при всеки лекарствен продукт се изисква внимание, когато се лекуват пациенти в старческа възраст, особено с доза 120 mg дулоксетин дневно при големи депресивни епизоди или генерализирано тревожно разстройство, за което има ограничени данни (вижте точка 4.4 и точка 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

ОНЕЛАР не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно заболяване, довело до чернодробна недостатъчност (вижте точка 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). ОНЕЛАР не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min; вижте точка 4.3).

##### *Педиатрична популация*

Дулоксетин не трябва да се прилага при деца и юноши под 18-годишна възраст за лечение на голямо депресивно разстройство поради съображения за безопасност и ефикасност (вижте точка 4.4, точка 4.8 и точка 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 към момента данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2.

Безопасността и ефикасността на дулоксетин за лечение на диабетна периферна невропатна болка не са проучени. Няма налични данни.

##### *Преустановяване на лечението*



Внезапното преустановяване трябва да се избягва. Когато лечението с ОНЕЛАР се преустановява, дозата трябва да се понижава постепенно за период от поне една до две седмици, за да се намали рискът от реакции на отнемане (вижте точка 4.4 и точка 4.8). Ако след понижаване на дозата или преустановяване на лечението се появят симптоми на непоносимост, трябва да се има предвид подновяване на назначената преди това доза. Впоследствие лекарят може да продължи да намалява дозата, но по-постепенно.

#### Начин на приложение

За перорално приложение.

### **4.3 Противопоказания**

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

Съвместното приложение на ОНЕЛАР и неселективни, обратими моноаминооксидазни инхибитори (МАОИ) е противопоказано (вижте точка 4.5).

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

ОНЕЛАР не трябва да се прилага в комбинация с флувоксамин, ципрофлоксацин или еноксацин (т.е. мощни СYP1A2 инхибитори), тъй като комбинирането води до повишени плазмени концентрации на дулоксетин (вижте точка 4.5).

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

Започване на лечение с ОНЕЛАР е противопоказано при пациенти с неконтролирана хипертония, тъй като може да изполжи пациентите на потенциален риск от хипертонична криза (вижте точка 4.4 и точка 4.8).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### *Мания и припадъци*

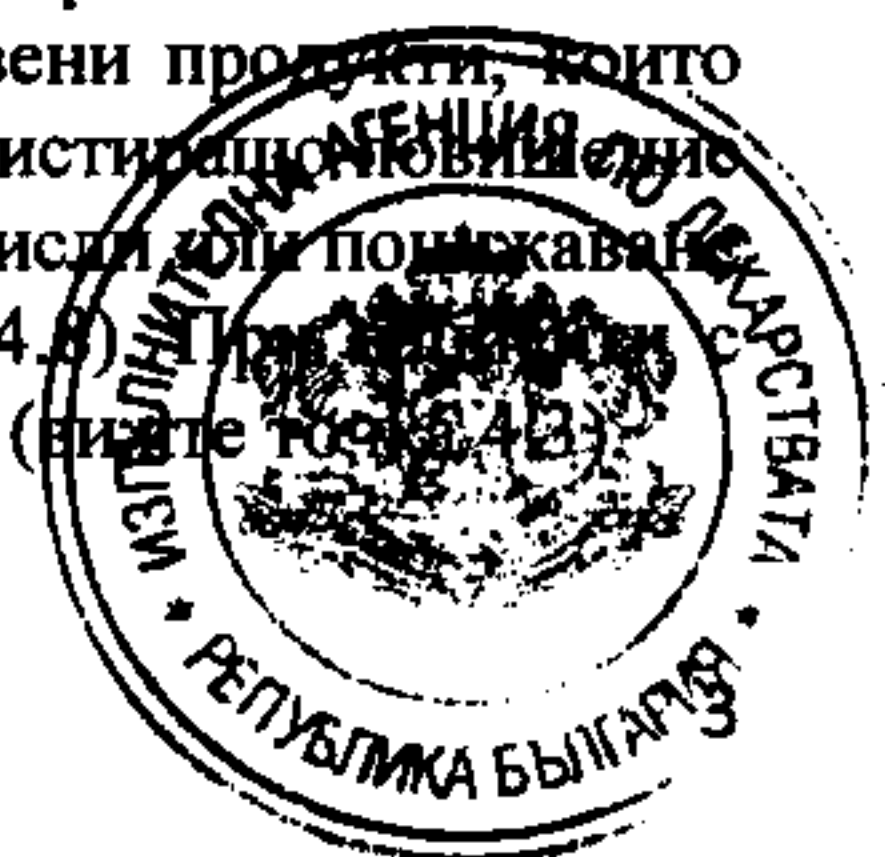
ОНЕЛАР трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за мания или диагноза за биполарно разстройство и/ или припадъци.

#### *Мидриаза*

Съобщавана е мидриаза, свързана с дулоксетин, поради това е необходимо внимание, когато ОНЕЛАР е предписван на пациенти с повишено вътреочно налягане или при такива с повишен риск от остра тесноъгълна глаукома.

#### *Кръвно налягане и сърдечна честота*

Дулоксетин се асоциира с повишаване на кръвното налягане и клинично значима хипертония при някои пациенти. Това може да се дължи на норадренергичния ефект на дулоксетин. Случаи на хипертонична криза са съобщавани при дулоксетин, особено при пациенти със съществуваща вече хипертония. Поради това, при пациенти с известна хипертония и/ или друго сърдечно заболяване се препоръчва проследяване на кръвното налягане, особено през първия месец от лечението. Дулоксетин трябва да се прилага с внимание при пациенти, чието състояние може да се влоши от повишаване на сърдечната честота или от покачване на артериалното налягане. Необходимо е също внимание, когато дулоксетин се прилага с лекарствени продукти, които могат да повлияят метаболизма му (вижте точка 4.5). При пациенти с персистиращо повишение на кръвното налягане по време на приема на дулоксетин, трябва да се обмисли или понижаване на дозата, или постепенно преустановяване на лечението (вижте точка 4.8). При неконтролирана хипертония не трябва да се започва лечение с дулоксетин (вижте точка 4.8).





### *Бъбречно увреждане*

Повишени плазмени концентрации на дулоксетин са наблюдавани при пациенти с тежко бъбречно увреждане на хемодиализа (креатининов клирънс <30 ml/min). За пациенти с тежко бъбречно увреждане вижте точка 4.3. Вижте точка 4.2 за информация за пациенти с лека или умерена бъбречна дисфункция.

### *Серотонинов синдром/ Невролептичен малигнен синдром*

Както при другите серотонинергични агенти, серотонинов синдром или невролептичен малигнен синдром (НМС), потенциално животозастрашаващо състояние, може да се прояви при лечение с дулоксетин, особено при съвместно приложение на други серотонинергични агенти (включително СИОЗС, СИОЗСН, трициклични антидепресанти или триптани), с агенти, които нарушават метаболизма на серотонин, като МАОИ, или с антипсихотици, или други допаминови антагонисти, които могат да повлияят серотонинергичните невротрансмитерни системи (вижте точка 4.3 и точка 4.5).

Симптомите на серотонинов синдром могат да включват промени в менталния статус (например възбуда, халюцинации, кома), вегетативна нестабилност (например тахикардия, колебания в кръвното налягане, хипертермия), невромускулни нарушения (например хиперрефлексия, липса на координация) и/ или стомашно-чревни симптоми (например 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 флукутация на жизнените показатели и промени в психичното състояние.

Ако съвместното лечение с дулоксетин и други серотонинергични/ невролептични агенти, които могат да повлияят серотонинергичните и/ или допаминергичните невротрансмитерни системи е клинично необходимо, се препоръчва внимателно проследяване на пациентите, особено при започване на лечението и при повишаване на дозата.

### *Жълт кантарион*

Нежеланите реакции може да са по-чести при съвместно приложение на ОНЕЛАР и растителни лекарствени продукти, които съдържат жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

### *Самоубийство*

*Голямо депресивно разстройство и генерализирано тревожно разстройство:* Депресията се асоциира с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицидни събития). Този риск се запазва до настъпване на значима ремисия. Тъй като може да не настъпи подобрене през първите няколко или повече седмици от лечението, пациентите трябва да бъдат проследявани отблизо докато не настъпи такова подобрене. Общ клиничен опит е, че рискът от самоубийство може да се повиши в ранните етапи на възстановяване.

Други психични състояния, при които се предписва ОНЕЛАР, могат също да са свързани с повишен риск от суицидни събития. В допълнение, тези състояния може да са коморбидни с голямо депресивно разстройство. Поради това, трябва да се спазват същите предпазни мерки като предпазните мерки, спазвани при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство, когато са лекувани пациенти с други психични нарушения.

Пациенти с анамнеза за суицидни събития или такива, които са имали значителни суицидни мисли преди започване на лечение са с повишен риск за суицидни мисли или суицидно поведение и трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението. Метаанализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания с антидепресантни лекарствени продукти при психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при антидепресантите в сравнение с плацебо при пациенти под 25-годишна възраст.

Случаи на суицидни мисли или суицидно поведение са съобщавани при лечение с дулоксетин.



или непосредствено след преустановяване на лечението (вижте точка 4.8).

Мониторирание отблизо на пациентите и особено на тези с повшен риск трябва да съпътства лечението с лекарствения продукт, особено в началото на терапията и след промяна на дозата. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат предупредени за необходимостта от проследяване за клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят медицински съвет незабавно, ако такива симптоми се появят.

*Диабетна периферна невропатна болка:* Както при другите лекарствени продукти със сходно фармакологично действие (антидепресанти), са съобщавани изолирани случаи на суицидни мисли и поведение при лечение с дулоксетин или непосредствено след преустановяване на лечението. Относно рисковите фактори за суицидност при депресия вижте по-горе. Лекарите трябва да насърчават пациентите да съобщават за всякакви тревожни мисли или чувства по всяко време.

#### *Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст*

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

#### *Кръвоизливи*

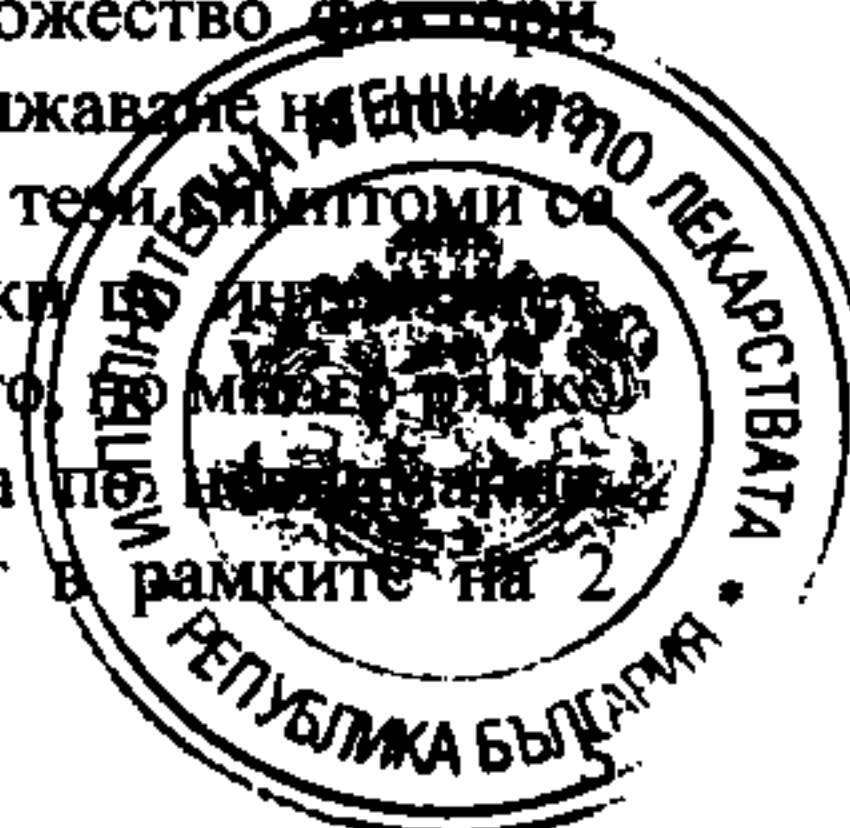
Има съобщения за аномални кръвотечения като екхимози, пурпура и стомашно-чревно кървене при селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (СИОЗС) и селективните инхибитори на обратното захващане на серотонин/норадреналин (СИОЗСН), включително дулоксетин. Дулоксетин може да увеличи риска от следродилен кръвоизлив (вижте точка 4.6). Препоръчва се внимание при пациенти, които приемат антикоагуланти и/или лекарствени продукти, за които е известно, че повлияват тромбоцитната функция (например НСПВС или ацетилсалицилова киселина (АСК)), и при пациенти, които са предразположени към кървене.

#### *Хипонатриемия*

Хипонатриемия е съобщавана при приложение на дулоксетин, включително случаи със серумен натрий по-нисък от 110 mmol/l. Хипонатриемията може да се дължи на синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДС). Повечето случаи на хипонатриемия са съобщавани при пациенти в старческа възраст, особено в комбинация със скорошна анамнеза за или наличие на състояние, предразполагащо към промени във водния баланс. Необходимо е внимание при пациенти с повишен риск от хипонатриемия, като пациентите в старческа възраст, тези с цирроза, дехидратирани пациенти или пациенти, лекувани с диуретици.

#### *Преустановяване на лечението*

Симптомите на отнемане, когато лечението е преустановено, са чести, особено ако преустановяването е внезапно (вижте точка 4.8). В клиничните проучвания нежелани реакции, наблюдавани при преустановяване на лечението са наблюдавани при приблизително 45% от пациентите, лекувани с ОНЕЛАР, и 23% от пациентите, лекувани с плацебо. Рискът от симптоми на отнемане, наблюдавани при СИОЗС и СИОЗСН може би зависи от множество фактори, включително продължителността на лечението и дозировка и степента на понижаване на дозата. Най-често съобщаваните нежелани реакции са описани в точка 4.8. Обичайно тези симптоми са леки до умерени, но въпреки това, при някои пациенти те могат да са тежки. Обичайно те се проявяват през първите дни след преустановяване на лечението. Не са съобщавани такива симптоми при пациенти, които са пропуснали доза по време на лечението. Обичайно тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено изчезват в рамките на 2



седмици, но при някои пациенти могат да бъдат продължителни (2-3 месеца или повече). Поради това се препоръчва постепенно намаляване на дозата дулоксетин при преустановяване на лечението за период не по-малък от 2 седмици, въз основа на нуждите на пациента (вижте точка 4.2).

#### *Пациенти в старческа възраст*

Данните за употреба на 120 mg дулоксетин при пациенти в старческа възраст с голямо депресивно разстройство и генерализирано тревожно разстройство са ограничени. Поради това се изисква внимание, когато пациенти в старческа възраст са лекувани с максимална доза (вижте точка 4.2 и точка 5.2).

#### *Акатизия/ психомоторно безпокойство*

Употребата на дулоксетин се асоциира с развиване на акатизия, която се характеризира със субективно неприятно или изтощително безпокойство и необходимост от движение, често придружени от невъзможност за стоене или седене на едно място. Това е по-вероятно да се прояви през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развият такива симптоми, повишаването на дозата може да е вредно.

#### *Сексуална дисфункция*

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

#### *Лекарствени продукти, съдържащи дулоксетин*

Дулоксетин е наличен под различни търговски имена при няколко показания (лечение на диабетна невропатна болка, голямо дересивно разстройство, генерализирано тревожно разстройство и уринна стрес инконтиненция). Едновременната употреба на повече от един от тези продукти трябва да се избягва.

#### *Хепатит/ повишени чернодробни ензими*

При употребата на дулоксетин са съобщавани случаи на чернодробно увреждане, включително повишени чернодробни ензими (>10 пъти горната граница от нормата), хепатит и жълтеница (вижте точка 4.8). Повечето от тях са се появили през първите месеци от лечението. Характерът на чернодробното увреждане е предимно хепатоцелуларен. Дулоксетин трябва да се прилага с внимание при пациенти, които се лекуват с други лекарствени продукти, свързани с увреждане на черния дроб.

#### *Захароза*

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

#### *Кармоизин*

ОНЕЛАР съдържа кармоизин, който може да причини алергични реакции.

#### *Натрий*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. се счита, че не съдържа натрий.

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

**Моноаминоксидазни инхибитори (МАОИ):** Поради риска от серотонинов синдром, ОНЕЛАР не трябва да се прилага в комбинация с неселективни необратими моноаминоксидазни инхибитори (МАОИ), или в рамките на 14 дни след преустановяване на лечение с МАОИ.





основа на полуживотът на дулоксетин са необходими поне 5 дни след спиране на лечението с ОНЕЛАР преди започване на МАОИ (вижте точка 4.3).

Съвместното приложение на ОНЕЛАР и селективни, обратими МАОИ, като моклобемид, не се препоръчва (вижте точка 4.4). Антибиотикът линезолид е обратим неселективен МАОИ и не трябва да се прилага при пациенти, лекувани с ОНЕЛАР (вижте точка 4.4).

**Инхибитори CYP1A2:** Тъй като CYP1A2 е включен в метаболизма на дулоксетин, съвместното приложение на дулоксетин с мощни инхибитори на CYP1A2 вероятно води до повишени концентрации на дулоксетин. Флувоксамин (100 mg веднъж дневно), амощен инхибитор на CYP1A2, понижава привидния плазмен клирънс на дулоксетин с около 77% и повишава AUC<sub>0-1</sub> 6 пъти. Затова ОНЕЛАР не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP1A2 като флувоксамин (вижте точка 4.3).

**Лекарствени продукти, действащи върху ЦНС:** Рискът от употребата на дулоксетин в комбинация с други лекарствени продукти, влияещи върху ЦНС не е систематично оценяван, освен в случаите, описани в този раздел. Следователно се препоръчва внимание, когато ОНЕЛАР се прилага в комбинация с други централно действащи лекарствени продукти или вещества, включително алкохол и седативни лекарствени продукти (например бензодиазепини, морфиномиметици, антипсихотици, фенобарбитал, седативни антихистамини).

**Серотонинергични агенти:** В редки случаи е съобщаван серотонинов синдром при пациенти, приемали СИОЗС/ СИОЗСН съвместно със серотонинергични агенти. Препоръчва се внимание, когато ОНЕЛАР се прилага съвместно със серотонинергични агенти като СИОЗС, СИОЗСН, трициклични антидепресанти като кломипрамин или амитриптилин, МАОИ като моклобемид или линезолид, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или триптани, бупренорфин, трамадол или петидин и триптофан (вижте точка 4.4).

#### **Ефекти на дулоксетин върху други лекарствени продукти**

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

**Лекарствени продукти, метаболизиращи от CYP2D6:** Дулоксетин е умерен инхибитор на CYP2D6. Когато дулоксетин се прилага в доза 60 mg два пъти дневно с единична доза дезипрамин, CYP2D6 субстрат, the AUC на дезипрамин се повишава 3 пъти. Съвместното приложение на дулоксетин (40 mg два пъти дневно) повишава стационарната AUC на толтеродин (2 mg два пъти дневно) с 71%, но не повлиява фармакокинетиката на неговия активен 5-хидроксил метаболит и не се препоръчва адаптиране на дозата. Необходимо е внимание, ако ОНЕЛАР се прилага съвместно с лекарствени продукти, които предимно се метаболизират от CYP2D6 (рисперидон, трициклични антидепресанти като нортриптилин, амитриптилин и имипрамин), особено ако те има тесен терапевтичен индекс (като флекаинид, пропafenон и метопролол).

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

**Антикоагуланти и антиагреганти:** Необходимо е внимание, когато дулоксетин се прилага в комбинация с перорални антикоагуланти или антиагреганти, поради потенциален повишен риск от кървене, дължащ се на фармакодинамично взаимодействие. Освен това са съобщавани повишени стойности на INR, когато дулоксетин е прилаган съвместно при пациенти, приемали варфарин. Въпреки това, съвместното приложение на дулоксетин и варфарин при здрави доброволци, като част от клинично фармакологично проучване, не води до клинично значими промени в INR спрямо изходните стойности или във фармакокинетиката на R- или S-варфарин.



### **Ефекти на други лекарствени продукти върху дулоксетин**

**Антиациди и H<sub>2</sub> антагонисти:** Съвместното приложение на дулоксетин и алуминий и магнезий-съдържащи антиациди или дулоксетин и фанотидин няма значим ефект върху скоростта или степента на резорбция на дулоксетин след приложение на доза от 40 mg перорално.

**Индуктори на CYP1A2:** Популационен фармакокинетичен анализ показва, че пушачите имат почти 50% по-ниски плазмени концентрации на дулоксетин в сравнение с непушачите.

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

### **Фертилитет**

В проучванията при животни дулоксетин няма ефект върху мъжкия фертилитет, а ефектите при жени са очевидни само при дози, които причиняват токсичност за майката.

### **Бременност**

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при системни нива на експозиция (AUC) на дулоксетин по-ниски от максималната клинична експозиция (вижте точка 5.3).

Две големи обсервационни проучвания не предполагат общ повишен риск от големи вродени малформации (едно от САЩ, включващо 2500, с експозиция на дулоксетин през първия триместър, и едно от ЕС, включващо 1500, с експозиция на дулоксетин през първия триместър). Анализът на специфични малформации като сърдечни малформации показва резултати, от които не може да бъде направено заключение.

В проучване на ЕС, експозицията на майката на дулоксетин по време на късна бременност (по всяко време от 20 гестационна възраст до раждането) е свързано с повишен риск от преждевременно раждане (по-малко от 2 пъти, което съответства на приблизително 6 допълнителни преждевременни раждания на 100 жени, лекувани с дулоксетин в края на бременността). По-голямата част са настъпили между 35-та и 36-та гестационна седмица. Тази връзка не се вижда в американското проучване.

Данните от наблюденията в САЩ предоставят доказателства за повишен риск (по-малък от 2 пъти) от следродилен кръвоизлив след експозиция на дулоксетин в рамките на месеца преди раждането.

Епидемиологичните данни подсказват, че употребата на СИОЗС при бременност, особено в късните стадии, може да повиши риска от персистираща белодробна хипертония при новороденото (ПБХН). Въпреки че няма проучвания, изследвали връзката между ПБХН и СИОЗС, този потенциален риск не може да бъде изключен при дулоксетин, като се има предвид сходния механизъм на действие (инхибиране на обратното захващане на серотонин).

Както при другите серотонинергични лекарствени продукти, ако майката е приемала дулоксетин близо до термина, при новороденото могат да се появят симптоми на отнемане. Симптомите на отнемане, наблюдавани при дулоксетин, могат да включват хипотония, тремор, нервност, трудности при хранене, респираторен дистрес и гърчове. Повечето от тези случаи са наблюдавани или при раждането, или в рамките на няколко дни след раждането.

ОНЕЛАР трябва да се прилага по време на бременност, само ако потенциалните ползи оправдават потенциалния риск за плода. Жените трябва да бъдат посъветвани да уведомят техния лекар, ако забременеят или планират бременност по време на лечението.

### **Кърмене**

Дулоксетин се екскретира в кърмата в много малки количества на база на





пациентки, които не са кърмили своите деца. Приблизителната детска дневна доза на база mg/kg е приблизително 0,14% от дозата на майката (вижте точка 5.2). Тъй като безопасността на дулоксетин при новородени не е известна, употребата на ОНЕЛАР по време на кърмене не се препоръчва.

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

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. ОНЕЛАР може да се асоциира със седация или замаяност. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че ако изпитат седация или замаяност, трябва да избягват потенциално опасни дейности като шофирането и работата с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### а. Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти, лекувани с ОНЕЛАР са гадене, главоболие, сухота в устата, сънливост и замаяност. Въпреки това, при повечето пациенти нежеланите реакции са леки до умерени, обичайно започват в началото на лечението и по-голямата част имат тенденция да отминат, дори когато лечението продължи.

##### б. Резюме на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

В Таблица 1 са представени нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при спонтанно съобщаване и при плацебо контролираните клинични изпитвания (включващи общо 9454 пациенти, 5703 на дулоксетин и 3751 на плацебо) при депресия, генерализирано тревожно разстройство и диабетна невропатна болка.

Таблица 1: Нежелани реакции

Оценка на честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (не може да бъде направена оценка от наличните данни).

Във всяка от групите по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<b>Инфекции и инфестации</b>					
		Ларингит			
<b>Нарушения на имунната система</b>					
			Анафилактична реакция Нарушения, свързани със свръхчувствителност		
<b>Ендокринни нарушения</b>					
			Хипотиреоидизъм		
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>					
	Понижен апетит	Хипергликемия (съобщавана особено при пациенти с диабет)	Дехидратация Хипонатриемия СНАДС <sup>6</sup>		



<i>Психични нарушения</i>					
	Безсъние Възбуда Понижено либидо Тревожност Абнормен оргазъм Ярки сънища	Суицидна идеация <sup>5,7</sup> Нарушения на съня Бруксизъм Дезориентация Апатия	Суицидно поведение <sup>5,7</sup> Мания Халюцинации Агресия и Гняв <sup>4</sup>		
<i>Нарушения на нервната система</i>					
Главоболие Сънливост	Замаяност Летаргия Тремор Парестезия	Миоклонус Акатизия <sup>7</sup> Нервност Нарушено внимание Дисгеузия Дискинезия Синдром на „неспокойните крака“ Лошо качество на съня	Серотонинов синдром <sup>6</sup> Конвулсии <sup>1</sup> Психомоторно безпокойство <sup>6</sup> Екстрапирамидни симптоми <sup>6</sup>		
<i>Нарушения на очите</i>					
	Замъглено зрение	Мидриаза Нарушено зрение	Глаукома		
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>					
	Тинитус <sup>1</sup>	Вертиго Болка в ухото			
<i>Сърдечни нарушения</i>					
	Палпитации	Тахикардия  Надкамерна аритмия, главно предсърдно мъждене			Стресова кардиомиопатия (такокубо кардиомиопатия)
<i>Съдови нарушения</i>					
	Повишено кръвно налягане <sup>3</sup> Зачервяване	Синкоп <sup>2</sup> Хипертония <sup>3,7</sup> Ортостатична хипотония <sup>2</sup>	Хипертензивна криза <sup>3,6</sup>		





		Периферна студенина			
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>					
	Прозяване	Стягане в гърлото Елистаксис	Интерстициална белодробна болест <sup>10</sup> Еозинофилна пневмония <sup>6</sup>		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>					
Гадене Сухота в устата	Запек Диария Коремна болка Повръщане Диспепсия Флатуленция	Стомашно-чревен кръвоизлив <sup>7</sup> Гастроентерит Оригване Гастрит Дисфагия	Стоматит Хематохезия Лош дъх Микроскопски колит <sup>9</sup>		
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>					
		Хепатит <sup>3</sup>  Повишени чернодробни ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза) Остро чернодробно увреждане	Чернодробна недостатъчност <sup>6</sup> Жълтеница <sup>6</sup>		
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>					
	Засилено изпотяване Обрив	Нощно изпотяване Уртикария Контактен дерматит Студена пот Реакции на фоточувствителност Повишена склонност към кървене	Синдром на Стивънс-Джонсън <sup>6</sup> Ангioneвротичен оток <sup>6</sup>	Кожен васкулит	
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>					
	Мускулно-скелетна болка Мускулни спазми	Мускулна скованост Потрепване на мускулите	Тризмус		
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>					
	Дизурия Често уриниране	Задържане на урина Колебания при	Променен мирис на урината		



		уринаране Ноктурия Полиурия Намалена диуреза			
<b>Нарушения на репродуктивната система и гърдата</b>					
	Еректилна дисфункция Нарушена еякулация Забавена еякулация	Гинекологично кървене Менструални нарушения Сексуална дисфункция Болка в тестисите	Симптоми на менопауза Галакторея Хиперпролактинемия Послеродово кървотечение <sup>6</sup>		
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>					
	Падания <sup>8</sup> Умора	Болка в гърдите <sup>7</sup> Абнормни усещания Усещане за студ Жажда Втрисане Неразположение Чувство за топлина Нарушения в походката			
<b>Изследвания</b>					
	Понижено тегло	Повишено тегло  Повишена креатинин фосфокиназа Повишени нива на калий в кръвта	Повишени нива на холестерол в кръвта		

<sup>1</sup> Случаи на конвулсии и случаи на тинитус са докладвани също след преустановяване на лечението.

<sup>2</sup> Случаи на ортостатична хипотония и синкоп са докладвани предимно при започване на лечението.

<sup>3</sup> Вижте точка 4.4.

<sup>4</sup> Случаи на агресия и гняв са докладвани особено в ранните етапи на лечение или след преустановяване на лечението.

<sup>5</sup> Случаи на суицидна идеация и суицидно поведение са докладвани при лечение с дулоксетин или скоро след преустановяване на лечението (вижте точка 4.4).

<sup>6</sup> Оценена честота при съобщенията за нежелани реакции в постмаркетинговия опит; не са наблюдавани при плацебо контролираните клинични изпитвания.

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

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

<sup>9</sup> Честотата е изчислена въз основа на данни от всички клинични изпитвания.

<sup>10</sup> Честотата е изчислена въз основа на плацебо-контролирани клинични изпитвания.

**в. Описание на избрани нежелани реакции**

Преустановяването на дулоксетин (особено ако е внезапно) често води до симптоми на отнемане. Най-често съобщаваните реакции са замаяност, сензорни нарушения, главоболие.





парестезия или усещания от електрически шок, особено в областта на главата), нарушения на съня (включително безсъние и ярки сънища), умора, сънливост, възбуда или тревожност, гадене и/ или повръщане, тремор, главоболие, миалгия, раздразнителност, диария, хиперхидроза и вертиго.

Общо, и за СИОЗС, и за СИОЗСН, тези реакции са леки до умерени и самоограничаващи се. Въпреки това, при някои пациенти те могат да бъдат тежки и/ или продължителни. Поради това се препоръчва, когато лечението с дулоксетин вече не е необходимо, дозата да се понижава бавно и постепенно до преустановяване на лечението (вижте точка 4.2 и точка 4.4).

През 12-седмичната остра фаза на три клинични изпитвания на дулоксетин при пациенти с диабетна невропатна болка е наблюдавано малко, но статистически значимо повишение в кръвната глюкоза на гладно при пациентите на дулоксетин. HbA1c е стабилен и при пациентите, лекувани с дулоксетин, и притези на плацебо. През фазата на удължаване ан тези изпитвания, продължила до 52 седмици, е наблюдавано 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 дулоксетин. Налично е и леко повишение в кръвната глюкоза на гладно и на общия холестерол при пациентите на 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 на плацебо. Не са наблюдавани клинично значими разлики за QT, PR, QRS или QTcB измерванията между пациентите на дулоксетин и плацебо.

### *г. Педиатрична популация*

общо 509 пациента деца на възраст от 7 до 17 години с голямо депресивно разстройство и 241 пациента деца на възраст от 7 до 17 години с генерализирано тревожно разстройство са лекувани с дулоксетин по време на клиничните проучвания. Като цяло профилът на нежеланите лекарствени реакции на дулоксетин при деца и юноши е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Общо 467 педиатрични пациента, които първоначално са рандомизирани да получават дулоксетин при клинични проучвания, изпитват средно понижено тегло 0,1 кг към 10-седмица в сравнение с 0,9 кг средно увеличение при 353 пациента, получаващи плацебо. След това в течение на 4 до 6-месечен период на продължение, пациентите средно имат склонност към възстановяване на очакваното си изходно тегло в парцента на базата на популационните данни от връстниците, съответни 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 перцента за ръст (намаление от 2% при деца (7-11 години) и увеличение с 0,3% при юноши (12-17 години)) (вижте 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)



## 4.9 Предозиране

Съобщавани са случаи на предозиране, самостоятелно и в комбинация с други лекарствени продукти, с дози дулоксетин от 5400 mg. има няколко смъртни случая, основно при смесено предозиране, но също така с дулоксетин самостоятелно в доза приблизително 1000 mg. Признаците и симптомите на предозиране (дулоксетин самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти) включват сънливост, кома, серотонинов синдром, гърчове, повръщане и тахикардия.

Не е известен специфичен антидот на дулоксетин, но ако настъпи серотонинов синдром, може да се има предвид специфично лечение (като с ципрохептадин и/ или температурен контрол). Трябва да се поддържат свободни дихателни пътища. Препоръчва се проследяване на сърдечните и жизнените показатели, заедно с подходящи симптоматични и поддържащи мерки. Стомашният лаваж може да е от полза, ако се извърши възможно най-скоро след поглъщане или при пациенти със симптоми. Активният въглен може да е от полза за ограничаване на абсорбцията. Дулоксетин има голям обем на разпределение и форсираната диуреза, хемоперфузията и обменната перфузия не се очаква да са от полза.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антидепресанти. АТС код: N06AX21.

#### *Механизъм на действие*

Дулоксетин е комбиниран инхибитор на обратното захващане на серотонин (5-НТ) и норадреналин (NA). Той слабо инхибира обратното захващане на допамина, без значим афинитет към хистаминергичните, допаминергичните, холинергичните и адренергичните рецептори. Дулоксетин дозозависимо повишава екстраелуларните нива на серотонина и норадреналина в различни мозъчни области при животни.

#### *Фармакодинамични ефекти*

Дулоксетин нормализира прага на болката при няколко предклинични модела на невропатна и възпалителна болка и смекчава поведението при болка в модел на персистираща болка. Счита се, че инхибиращото 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 проучен в клинични програми, включващи 3 158 пациенти (експозиция от 1285 пациенто години), отговарящи на DSM-IV критериите за голяма депресия. Ефикасността на дулоксетин при препоръчителна дневна доза 60 mg веднъж дневно е показана при три от трите рандомизирани, двойнослепи, 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 mg и 120 mg в общо пет от седемте рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани, с фиксирана доза проучвания в остра фаза при възрастни амбулаторни пациенти с голям депресивен епизод.

Дулоксетин демонстрира статистическо предимство спрямо плацебо, проследено чрез подобрене на общия резултат по 17-точковата скала за депресията на Хамилтън (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 пациенти, включени в пилотни клинични проучвания, са тежка депресия (изходно ниво HAM-D > 25).

В проучване за предотвратяване на рецидив, пациентите, повлияли се от 12-седмично открито,





остро 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 показва статистически 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 двойносляп период на проследяване е 17% и 29% съответно за дулоксетин и за плацебо.

По време на 52-седмично плацебо контролирано двойносляпо лечение, пациентите, лекувани с дулоксетин, с рецидив на голямо депресивно разстройство имат сигнификантно по-дълъг безсимптомнен 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 mg до 120 mg дневно. По време на 52-седмичната плацебо контролирана двойносляпа фаза на лечение 14,4% от пациентите, лекувани с дулоксетин, и 33,1% от пациентите на плацебо преживяват повторна поява на симптомите си на депресия ( $p<0.001$ ).

Ефектът на дулоксетин 60 mg веднъж дневно при пациенти в старческа възраст с депресия ( $\geq 65$  years) е оценен в специфично 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. Въпреки това, данните при пациенти в старческа възраст, изложени на максимална доза (120 mg дневно) са ограничени и затова се препоръчва повишено внимание при лечението на тази популация.

*Генерализирано тревожно разстройство:* Дулоксетин демонстрира статистически значимо предимство спрямо плацебо при пет от пет проучвания, включващи четири рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани остри проучвания и проучване за профилактика на рецидив при възрастни с генерализирано тревожно разстройство.

Дулоксетин демонстрира статистически значимо предимство спрямо плацебо, измерено чрез подобрене на общия скор по скалата за тревожност на Хамилтън (HAM-A) и скората за общо функционално разстройство по скалата за инвалидност на Шиън (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 а профилактика на рецидив пациентите, повлияли се от 6-месечното остро открито лечение с дулоксетин, са рандомизирани и получават или дулоксетин, или плацебо за следващите 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 двойносляпо проследяване е 14% при дулоксетин и 42% при плацебо.

Ефикасността на дулоксетин 30 mg – 120 mg (гъвкаво дозиране) веднъж дневно при пациенти в старческа възраст ( $>65$  years) с генерализирано тревожно разстройство е оценена при проучване, което показва статистически значимо подобрене в общия скор за HAM-A за пациентите, лекувани с дулоксетин, в сравнение с пациентите на плацебо. Ефикасността и безопасността на дулоксетин 30 mg – 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 максимална доза (120 mg), са ограничени и поради това се препоръчва внимание при използването на тази доза при популацията в старческа възраст.

*Диабетна периферна невропатна болка:* Ефикасността на дулоксетин като лечение при диабетна девропатна болка е установена при 2 рандомизирани, 12-седмично двойнослепи,



плацебоконтролирани, с фиксирана доза проучвания при възрастни (22- до 88-годишни) с диабетна невропатна болка в продължение на поне 6 месеца. Пациентите, отговарящи на критериите за голямо депресивно разстройство, са изключени от тези проучвания. Измерител на първичния изод е седмичната средна стойност на 24-часовата болка, която е отразявана в ежедневен дневник на пациентите по 11-точковата скала на Ликерт.

При двете проучвания, дулоксетин 60 mg и веднъж дневно 60 mg два пъти дневно значително намалява болката в сравнение с плацебо. Ефектът при някои пациенти е видим през първите седмици на лечение. Разликата в средното подобрене между двете рамена на активно лечение не е значителна. Отбелязано е поне 30% съобщавано намаляване на болката при приблизително 65% от лекуваните с дулоксетин пациенти срещу 40% за плацебо. Съответните цифри за поне 50% от редуцията на болката са съответно 50% и 26%. Степента на клиничен отговор (50% или повече подобрене 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 наблюдаван клиничен отговор при 47% от пациентите, получаващи дулоксетин и 27% от пациентите на плацебо. Степента на клиничен отговор при пациентите проявили сънливост е 60% за дулоксетин и 30% за плацебо. Пациентите, не проявяващи редуция на болката от 30% в рамките на 60 дни лечение е малко вероятно да достигнат това ниво при по-нататъшно лечение.

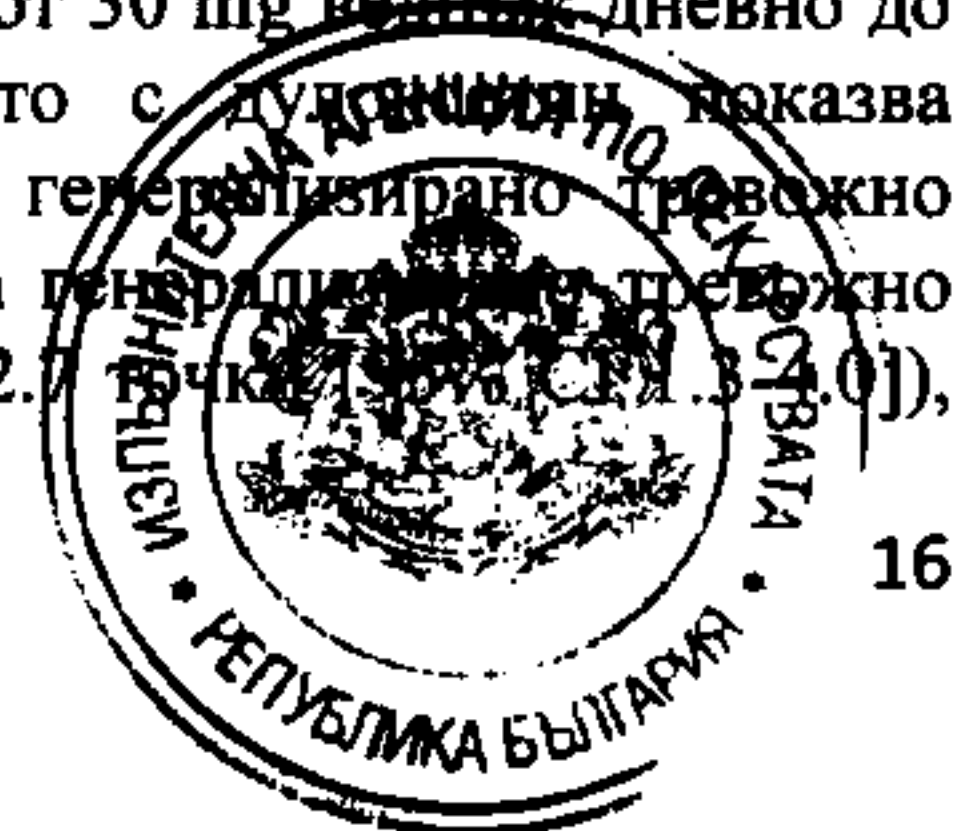
При отворено дългосрочно неконтролирано проучване намалението на болката при пациенти, повлияни от 8-седмично остро лечение с дулоксетин 60 mg еднократно дневно се запазва за още 6 месеца, както е оценено с промяната по скалата за кратка оценка на облката (Brief Pain Inventory (BPI)) на 24-часовия среден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

#### *Педиатрична популация*

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

Проведени са две рандомизирани, двойнослепи, паралелни клинични проучвания при 800 педиатрични пациента на възраст от 7 до 17 години с голямо депресивно разстройство (вижте 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 mg – 120 mg), нито групата с активна контрола (флуоксетин 20 mg – 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 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 на дулоксетин, и 3 от 225 пациенти, които първоначално са рандомизирани на флуоксетин, проявяват суицидно поведение (експозиция-коригираната честота на суицидно поведение е 0,039 събития 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 подобрене на симптомите на генерализирано 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% CI: 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 (вижте точка 4.2 и точка 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 информацията 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 демонстрира голяма вариабилност между отделните индивиди (общо 60-60%), 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 е в диапазона от 32% до 80% (средно 50%). Храната удължава времето за достигане на пикови плазмени концентрации от 6 на 10 часа и тя маргинално намалява степента на резорбция (приблизително 11%). Тези промени нямат клинична значимост.

**Разпределение:** Дулоксетин е приблизително 96% свързан с плазмените протеини при хора. Дулоксетин се свързва и с албумин и с алфа-1 киселия гликопротеин. Свързването с протеина не се повлиява от бъбречно или чернодробно увреждане.

**Биотрансформация:** дулоксетин се метаболизира екстензивно и метаболитите се екскретират основно с урината. Цитохромите P450-2D6 и 1A2 катализират образуването на 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 метаболитатори по отношение на CYP2D6 не е специфично оценявана. Ограничени данни предполагат, че при тези пациенти плазмените нива на дулоксетин са високи.

**Елиминиране:** Елиминационният полуживот на дулоксетин варира от 8 до



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

**Възраст:** Идентифицирани са фармакокинетични различия между по-млади и по-възрастни жени ( $\geq 65$  години) (AUC се повишава с приблизително 25%, а плазменият полуживот се удължава с приблизително 25% при пациенти 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 (вижте точка 4.2 и точка 4.4).

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

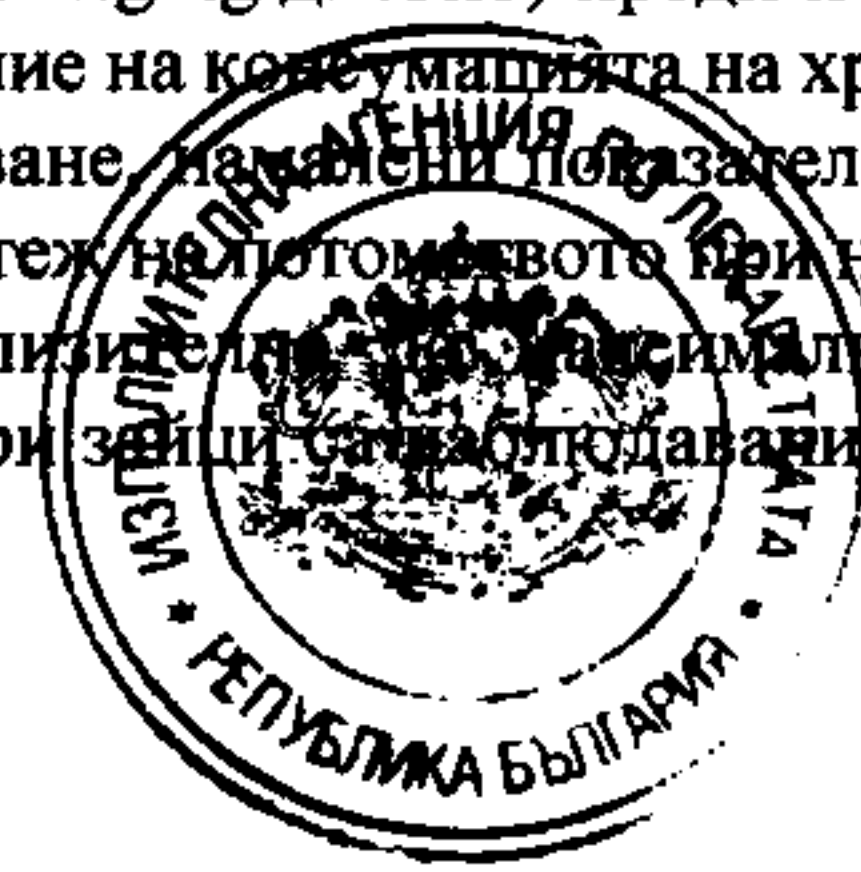
**Чернодробно увреждане:** Умерено чернодробно увреждане (Child Pugh Class B) засяга фармакокинетиката на дулоксетин. В сравнение със здрави лица, при пациенти с умерено чернодробно заболяване установеният плазмен клирънс на дулоксетин е 79% по-нисък, установеният терминален полуживот е 2,3 пъти по-дълъг, 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  $\frac{1}{4}$  от тези в плазмата. Количеството дулоксетин в кърмата е приблизително 7  $\mu\text{g}$ /дневно при дозирование с 40 mg два пъти дневно. Кърменето не повлиява фармакокинетиката на дулоксетин.

**Педиатрична популация:** Фармакокинетиката на дулоксетин при педиатрични пациенти на възраст от 7 до 17 години с голямо депресивно разстройство след перорално приложение на 20 mg до 120 mg веднъж дневно се характеризира с помощта на популационно-моделиран анализ на базата на данни от 3 проучвания. Предвидените от модела плазмени концентрации на дулоксетин в стационарно състояние при пациенти деца в повечето случаи са в границите на диапазона на концентрациите, наблюдавани при възрастни.

### **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 не са известни. Женски мишки, получавали дулоксетин за 2 години, имат повишена честота на хепатоцелуларни аденоми и карциноми само при високите дози (144 mg/kg/дневно), но те се 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 намаление на консумацията на храна от майката и на телесното тегло, нарушаване на цикъла на разгонване, намалени показатели за броя живородени и преживяемостта на потомството, и забавен растеж на потомството при нива на системна експозиция, които в най-добрия случай са приблизително до максималната клинична експозиция (AUC). В проучване за ембриотоксичност при зайци са наблюдавани по-



висока честота на сърдечно-съдови и скелетни малформации при нива на системна експозиция под максималната клинична експозиция (AUC). Не са наблюдавани малформации в друго проучване за изпитване на по-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/day. Общият профил на токсичност на дулоксетин при млади плъхове е подобен на този при възрастни плъхове. Нивото на липса на нежелани ефекти е определено в размер на 20 mg/kg/дневно.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

*Сърцевина на пелетите:*

Захарни сфери (захароза, царевично нишесте)

*Обвивка на пелетите:*

Хипромелоза 2910/5mPa·s

Кросповидон тип А

Захароза

Хипромелоза ацетат сукцинат

Триетил цитрат (E1505)

Талк

Макрогол 8000

Титанов диоксид (E171).

*Обвивка на капсулата:*

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Натриев лаурил сулфат

Патент синьо V (E131)

Кармоизин (E122)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

PVC/PE/PVDC-Alu блистери: 24 месеца

PA/Al/PVC-Alu блистери: 24 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

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

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

PA/Al/PVC-Alu блистери и прозрачни PVC/PE/PVDC-Alu блистери.

Видове опаковки: блистери x 7, 28, 30, 56, 84, 98, 100, 140, 196, 500.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.





**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos street, Limassol, 3011, Кипър

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

Reg. №: 20160163

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

Дата на първо разрешаване: 16 май 2016 г.

Дата на последно подновяване: 19 февруари 2021 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

09/2024

