

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дулокси 40 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
Duloxi 40 mg gastro-resistant capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда стомашно-устойчива капсула от 40 mg съдържа 40 mg дулоксетин (като хидрохлорид) (*duloxetine (as hydrochloride)*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка капсула съдържа 32.832 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива твърда капсула

Дулокси 40 mg стомашно-устойчиви твърди капсули:

Твърди желатинови капсули размер размер "2" с непрозрачно синьо капаче/непрозрачно оранжево тяло, с надпис „Н" върху капачката и „D3" върху тялото, шампован с черно мастило, пълни с бели до почти бели на цвят пелети.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дулокси е показан за лечение на умерено до тежко изразена стрес инконтиненция на урината (СИУ) при жени.

Дулокси е показан за употреба при възрастни.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Въпреки това, има ограничени данни в подкрепа на ефективността на дулоксетин 20 mg два пъти дневно.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20140182
Разрешение №	BG/MK MA-59723
Одобрение №	04-07-2022



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

Специални популации

Педиатрична популация

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

Пациенти в старческа възраст

Изисква се повишено внимание при лечение пациенти в старческа възраст.

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

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

Прекратяване на лечението

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

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

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

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

Дулоксетин не трябва да се прилага в комбинация с неселективни, необратими инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори) е противопоказано (вж. точка 4.5).

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

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

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



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мания и припадъци

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

Серотонинов синдром

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

Симптоми на серотониновия синдром може да са промени в психичния статус (напр., възбуда, халюцинации, кома), вегетативна нестабилност (напр., тахикардия, колебания на кръвното налягане, хипертермия), нервно-мускулни нарушения (напр., хиперрефлексия, липса на координация) и/или стомашно-чревни симптоми (напр., гадене, повръщане, диария).

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

Жълт кантарион

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

Мидриаза

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

Кръвно налягане и сърдечна честота

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

Бъбречно увреждане

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



Кръвоизливи

Има съобщения за аномални кръвотечения, като екхимози, пурпура и стомашно-чревно кървене с инхибиторите на обратното захващане на серотонина (SSRIs) и инхибиторите на обратното захващане на серотонин/норадреналин (SNRIs), включително дулоксетин. Препоръчва се внимание при пациенти, приемащи антикоагуланти и/или лекарствени продукти, за които е известно че, повлияват тромбоцитната функция (напр., НСПВС или ацетилсалицилова киселина - АСК) и при пациенти с известна тенденция към кървене.

Преустановяване на лечението

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

Хипонатриемия

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

Депресия, суицидни мисли и поведение

Въпреки, че Дулокси 20 mg и 40 mg стомашно-устойчиви твърди капсули не е показан за лечение на депресия, неговата активна съставка (дулоксетин) се употребява също и като антидепресант. Депресията се свързва с повишен риск от мисли за самоубийство, самонараняване и самоубийство (суицид-свързани събития). Този риск съществува до настъпване на значима ремисия. Тъй като подобрението може да не настъпи по време на първите няколко седмици лечение или повече, пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно до настъпването на подобно подобрение. Общ клиничен опит е, че рискът от самоубийство може да се повиши през ранните етапи на възстановяване. Пациенти с анамнеза за суицид-свързани събития или такива, проявяващи значителна степен на суицидни мисли преди началото на лечението, е известно да са с по-висок риск от суицидни мисли или суицидно поведение и трябва да получат внимателно наблюдение по време на лечението. Мета-анализ от плацебо контролирани клинични изпитвания с лекарствени продукти - антидепресанти при психични нарушения показва увеличен риск от суицидно поведение при антидепресантите в сравнение с плацебо при пациенти под 25 годишна възраст.

Съобщавани са случаи на суицидни мисли и суицидно поведение по време на лечение с дулоксетин или веднага след прекратяване на лечението (вж. точка 4.8). Лекарите трябва да насърчават пациентите да съобщават за всички мрачни мисли или чувства или депресивни симптоми по всяко време. Ако по време на лечението с Дулокси 20 mg и 40 mg стомашно-устойчиви твърди капсули, пациента стане тревожен или развие симптоми на депресия, е необходимо незабавно да се вземе медицинска консултация, тъй като депресията е сериозно медицинско състояние.



решение за започване на лечение с антидепресанти, се препоръчва постепенно преустановяване прима на Дулокси (вж. точка 4.2).

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

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

Лекарствени продукти съдържащи дулоксетин

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

Хепатит/повишени чернодробни ензими

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

Акатизия/психомоторно безпокойство

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

Захароза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

Инхибитори на CYP1A2: Тъй като CYP1A2 е включен в метаболизма на дулоксетин, едновременното приложение на дулоксетин с мощни инхибитори на CYP1A2 е вероятно 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 AUC₀₋₂₄ с около 100%. Следователно, дулоксетин не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP1A2 като флувоксамин (вж. точка 4.3).



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

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

Ефект на дулоксетин върху други лекарствени продукти

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP1A2: В клинично проучване, фармакокинетиката на теофилин, субстрат на CYP1A2 не се повлиява значително от съвместното приложение с дулоксетин (60 mg два пъти дневно).

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

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

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

Ефекти на други лекарствени продукти върху дулоксетин

Антиацидни лекарства и H₂ антагонисти: Съвместното приложение на дулоксетин с антиациди, съдържащи алуминий и магнезий, или на дулоксетин с фамотидин, няма значим ефект върху скоростта или степента на резорбция на дулоксетин след приложение на доза от 40 mg перорално.

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



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

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

Бременност

Няма адекватни данни за употреба на дулоксетин от бременни жени. Проучвания с животни показват, репродуктивна токсичност при нива на системна експозиция (AUC) на дулоксетин по-ниски от максималната клинична експозиция (вж. точка 5.3).

Потенциалният риск за хора не е известен.

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

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

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

Кърмене

Дулоксетин се отделя в много малка степен в кърмата на базата на изследване на 6 пациентки с лактация, които не са кърмили своите деца. Приблизителната детска дневна доза на база mg/kg е приблизително 0,14% от дозата на майката (вж. точка 5.2). Тъй като безопасността на дулоксетин при бебета не е установена, употребата на Дулокси по време на кърмене не се препоръчва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

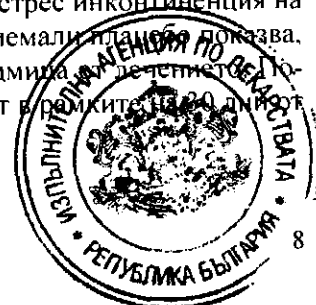
Не са извършвани проучвания върху способността за шофиране и работа с машини.

Дулокси може да бъде свързан със седиране и замаяност. Пациентите трябва да бъдат уведомявани, че ако изпитват седиране или замаяност, трябва да избягват потенциално рискови дейности като шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти, лекувани с дулоксетин в клинични проучвания върху стрес инконтиненция на урината или други заболявания на долните отдели на пикочните пътища са: гадене, сухота в устата, умора и констипация. Данните от анализа на четири 12-седмични, плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти със стрес инконтиненция на урината, включващи 958 пациента лекувани с дулоксетин и 955 пациента, приемали плацебо, показва, че появата на нежеланите събития обикновено се е състояла през първата седмица на лечението. По-голяма част от най-честите нежелани събития са леки до умерени и отзвучават в рамките на 24 дни от тяхната поява (напр. гадене).



б. Резюме на нежеланите лекарствени реакции, представено в таблица

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани при спонтанно съобщаване и при плацебо-контролирани клинични проучвания.

Таблица 1: Нежелани реакции

Оценка на честота: Много чести (>1/10), чести (>1/100 до <1/10), нечести (>1/1 000 до <1/100), редки (>1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

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



Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
<i>Нарушения на очите</i>				
	Замъглено виждане	Мидриаза Нарушение на зрението Сухота в очите	Глаукома	
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>				
	Вертиго	Шум в ушите ¹ Болка в ухото		
<i>Сърдечни нарушения</i>				
	Палпитации Тахикардия	Надкамерна аритмия Главно предсърдно мъждене ⁶		
<i>Съдови нарушения</i>				
	Хипертония ^{3,7} Зачервяване	Синкоп ² Повишено кръвно налягане ³	Хипертонична криза ^{3,6} Ортостатична хипотония ² Периферна студенина	
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>				
		Прозяване	Напрежение в гърлото Елитаксис	
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>				
Гадене Сухота в устата Констипация	Диария Коремна болка Повръщане Диспепсия	Стомашно-чревен кръвоизлив ⁷ Гастроентерит Стоматит Оригване Гастрит Дисфагия Метеоризъм Лош дъх от устата	Хематохезия Микроскопски колит ⁹	
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>				
		Хепатит ³ Повишени чернодробни ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза) Остро чернодробно увреждане	Чернодробна недостатъчност ⁶ Жълтеница ⁶	
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>				
	Засилено потене	Обрив Ношно изпотяване Уртикария Контактен дерматит Студена пот Засилена тенденция за поява на хематоми	Синдром на Stevens-Johnson ⁶ Ангioneвротичен оток ⁶ Реакции на фоточувствителност	



Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
		Мускулно-скелетна болка Мускулно напрежение Мускулен спазъм Тризмус	Потрепване на мускули	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
		Затруднено Уриниране Дизурия Никтурия Често уриниране Променен мирис на урината	Задържане на урина Полиурия Намалена диуреза	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
		Гинекологично кървене Менопаузални симптоми	Менструални нарушения Галакторея Хиперпролактинемия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
Умора	Астения Втрисане	Болка в гърдите ⁷ Припадъци ⁸ Абнормни усещания Чувство за студ Жажда Неразположение Чувство за топлина	Нарушения в походката	
Изследвания				
		Понижение на теглото Покачване на теглото Увеличаване на холестерола в кръвта Повишение на креатинфосфокиназа в кръвта	Повишение на калия в кръвта	

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

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

³ Вижте точка 4.4.

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

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

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

⁷ Не е статистически сигнификантно различна от плацебо.

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

⁹ Оценената честота се базира на данни от всички клинични проучвания.



в. Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

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

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

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

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

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 национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

Не е известен специфичен антидот на дулоксетин, но ако настъпи серотонинов синдром може да се има предвид специфично лечение (като с ципрохептадин и/или температурен контрол). Трябва да се поддържат свободни дихателните пътища. Препоръчва се проследяване на сърдечните показатели, заедно с подходящи симптоматични и поддържащи мерки.

Стомашна промивка може да е показана, ако се извърши възможно най-скоро след предозирането и при пациенти със симптоми. Активният въглен може да е полезен за ограничаване на абсорбцията.



Дулоксетин има голям обем на разпределение и форсираната диуреза, хемоперфузия и обменна перфузия е малко вероятно да са от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антидепресанти.
АТС код: N06AX21.

Механизъм на действие

Дулоксетин е комбиниран инхибитор на обратното захващане на серотонин (5-НТ) и норадреналин (NA). Той слабо инхибира обратното захващане на допамина, без значим афинитет към хистаминергичните, допаминергични, холинергични и адренергични рецептори.

Фармакодинамични ефекти

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

Клинична ефикасност и безопасност

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

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

В допълнително проучване, ограничено само до пациентите с тежка стрес инконтиненция на урината, всички отговори при лечението с дулоксетин са постигнати в рамките на 2 седмици.

Ефективността на дулоксетин не е проучвана за период по-дълъг от 3 месеца при плацебо контролирани проучвания. Клинична полза от лечението с дулоксетин в сравнение с плацебо не е установена при жени с лека стрес инконтиненция на урината, определена в рандомизираните проучвания като такава с < 14 епизода на инконтиненция седмично. При тези жени, дулоксетин не води до по-голяма полза от тази постигната при по-консервативни ефекти върху поведението.

Качество на живот: Резултатите от въпросник, отнасящ се до свързаното с инконтиненцията качество на живот (I-QOL) показват значително подобрене при пациентите на лечение с дулоксетин, в сравнение с тези от групата на плацебо (подобряване на скората 9,2 спрямо 5,9, $p < 0,001$). При използването на общата скала за подобрене (PGI), значително повече жени използващи дулоксетин смятат, че техните симптоми на стрес инконтиненция на урината са се подобрили след лечението, в сравнение с жените приемащи плацебо (64,6% спрямо 50,1%, $p < 0,001$).



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

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

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с дулоксетин при всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на стрес инконтиненция на урината. Вижте точка 4.2 за информация относно употребата при деца.

5.2 Фармакокинетични свойства

Дулоксетин се прилага като самостоятелен енантиомер. Дулоксетин се метаболизира предимно от оксидативни ензими (CYP1A2 и полиморфния CYP2D6), последвано от конюгиране.

Фармакокинетиката на дулоксетин показва голяма вариабилност между отделните индивиди (общо 50-60%), дължаща се в известна степен на пола, възрастта, статуса на тютюнопушене и състоянието на метаболизиращата система CYP2D6.

Абсорбция

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

Разпределение

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

Биотрансформация

Дулоксетин се метаболизира екстензивно и метаболитите са екскретират основно с урината. Цитохромите P450-2D6 и 1A2 катализират образуването на два основни метаболита глюкоронид конюгат на 4-хидрокси дулоксетин и сулфатен конюгат на 5-хидрокси,6-метокси дулоксетин. Въз основа на *in vitro* проучвания, циркулиращите метаболити на дулоксетин се считат фармакологично неактивни. Фармакокинетиката на дулоксетин при пациенти, които са лоши метаболизатори по отношение на CYP2D6 не е специфично изучавана. Ограничени данни предполагат, че при тези пациенти плазмените нива на дулоксетин са по-високи.

Елиминиране

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



Специални популации

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

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

Бъбречно увреждане: Пациентите в крайна фаза на бъбречна недостатъчност на диализа имат 2 пъти по-високи стойности на St_{ax} и AUC за дулоксетин, в сравнение с здрави индивиди. При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност фармакокинетичните данни за дулоксетин са ограничени.

Чернодробно увреждане: Умерено чернодробно заболяване (Child Pugh клас B) засяга фармакокинетиката на дулоксетин. В сравнение с 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 жени: Диспозицията на дулоксетин е изучавана при 6 кърмещи жени, които са били поне 12 седмици след раждане. Дулоксетин се открива в кърмата, и стационарните концентрации в майчиното мляко са около една-четвърт от тези в плазмата. Количеството дулоксетин в кърмата е приблизително 7 μg /дневно при дозиране с 40 mg два пъти дневно. Кърменето не повлиява фармакокинетиката на дулоксетин.

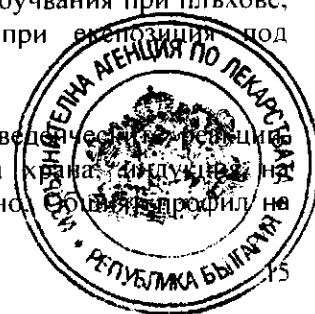
5.3 Предклинични данни за безопасност

Дулоксетин не е генотоксичен при стандартен набор от тестове, а при плъхове не е карциногенен. При проучване за карциногенност при плъхове са наблюдавани многоядрени клетки в черния дроб при отсъствие на други хистопатологични промени. Механизмът, който е в основата им и клиничната значимост са неизвестни. Женски мишки получавали дулоксетин за 2 години имат повишена честота на хепатоцелуларни аденоми и карциноми само при високите дози (144 mg/kg/дневно), но те са считат като вторични на чернодробната микрозомална ензимна индукция. Значимостта на тези данни при мишки по отношение на хората не е известна.

Женски плъхове, получаващи дулоксетин (45 mg/kg/дневно) преди, както и при чифтосване и по време на ранна бременност, са показали намаление на консумацията на храна от майката и на телесното тегло, нарушаване на естралния цикъл, 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 резултати, както и значително намаляване на телесното тегло и консумирането на храна, индуцирано от чернодробните ензими; и хепатоцелуларна вакуолизация при 45 mg/kg/дневно. Общият профил на



токсичност на дулоксетин при млади плъхове е подобен на този при възрастни плъхове. Нивото на липса на нежелани ефекти е определено, че е 20 mg/kg/дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

Захарни сфери
Хипромелоза
Кросповидон
Захароза
Талк
Карбоксиметилетил целулоза
Повидон
Изопропилов алкохол
Опадрай бяло YS-1-7003

Състав на опадрай бяло YS-1-7003

Титанов диоксид (E171)
НРМС 2910/ Хипромелоза 3сР (E464)
НРМС 2910/Хипромелоза 6сР (E464)
Макрогол/PEG 400 (E1521)
Полисорбат 80 (E433)

Състав на капсулната обвивка:

За 40 mg:

Титанов диоксид E171
Индиго кармин E132
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Желатин
Натриев лаурил сулфат

Черно печатно мастило (Tek Print TM SW-9008):

Шеллак (E 904)
Дехидратиран алкохол
Изопропилов алкохол
Бутилов алкохол
Пропиленгликол
Амониев хидроксид
Калиев хидроксид
Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години



6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от алуминиево фолио (Alu-Alu).

Дулокси 40 mg стомашно-устойчиви твърди капсули се отпуска в опаковки по 28 капсули, съдържащи 4 блистера x 7 капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ФАРМАКОНС АД
бул. „Пейо К. Яворов” № 44 ет. I
София 1164
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дулокси 40 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
20170182

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

Дулокси 40 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
Дата на първо разрешаване: 26/05/2017
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2021

